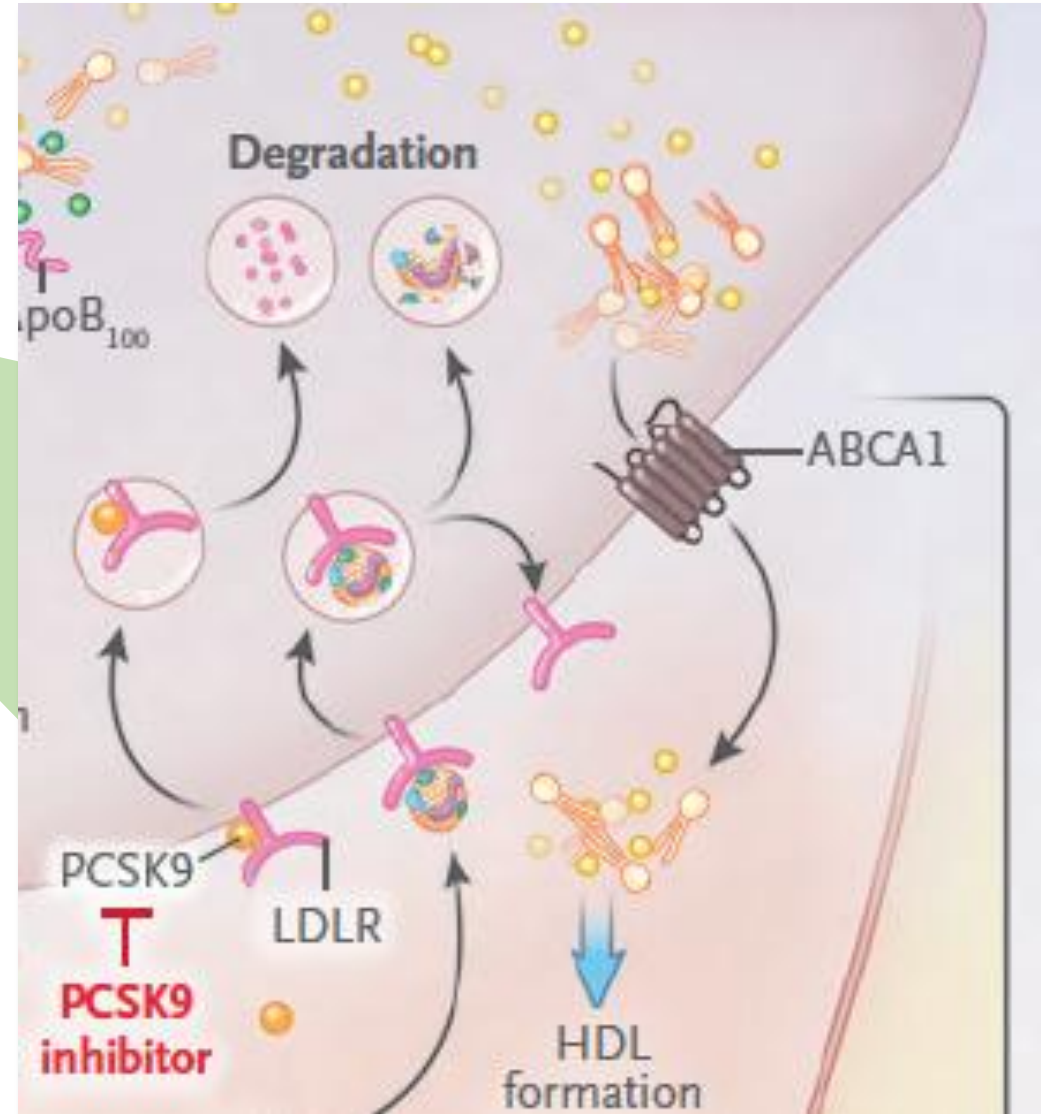
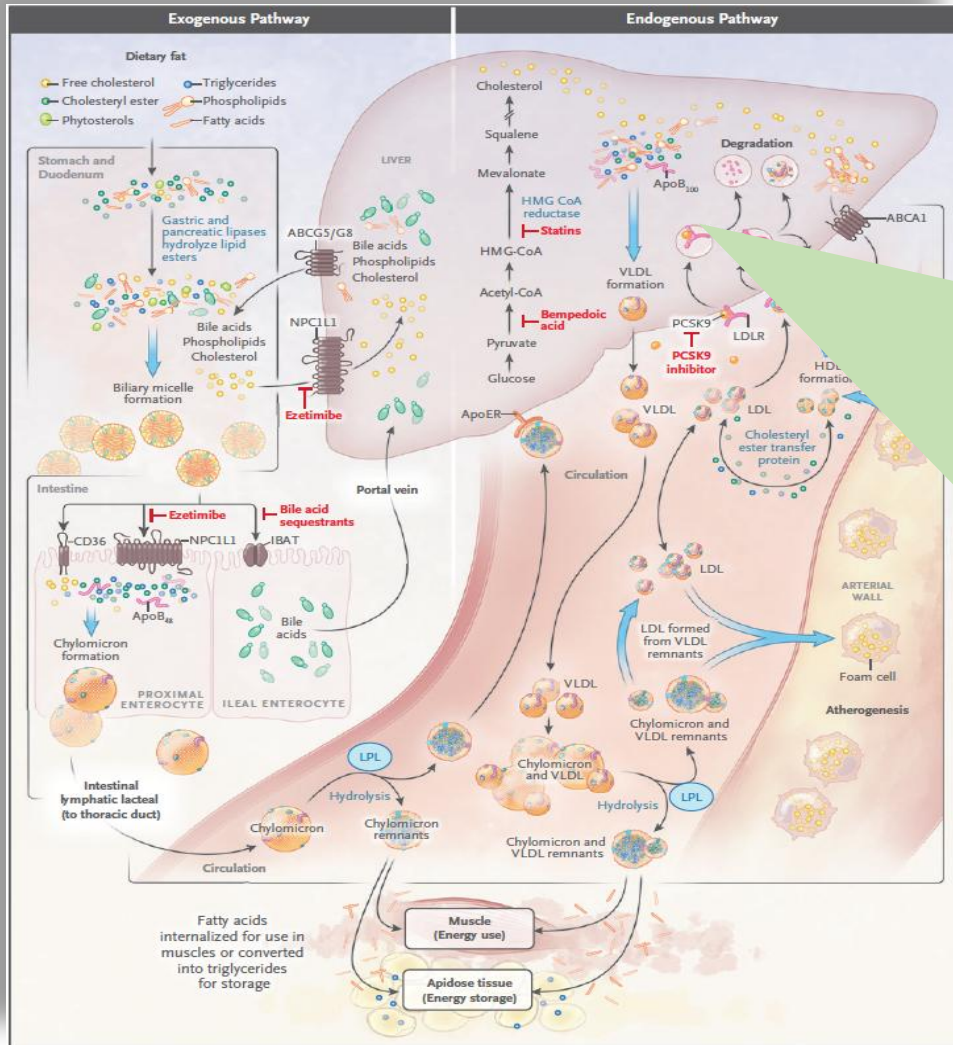


Paper dels anti PCSK9. Què, Qui, Com

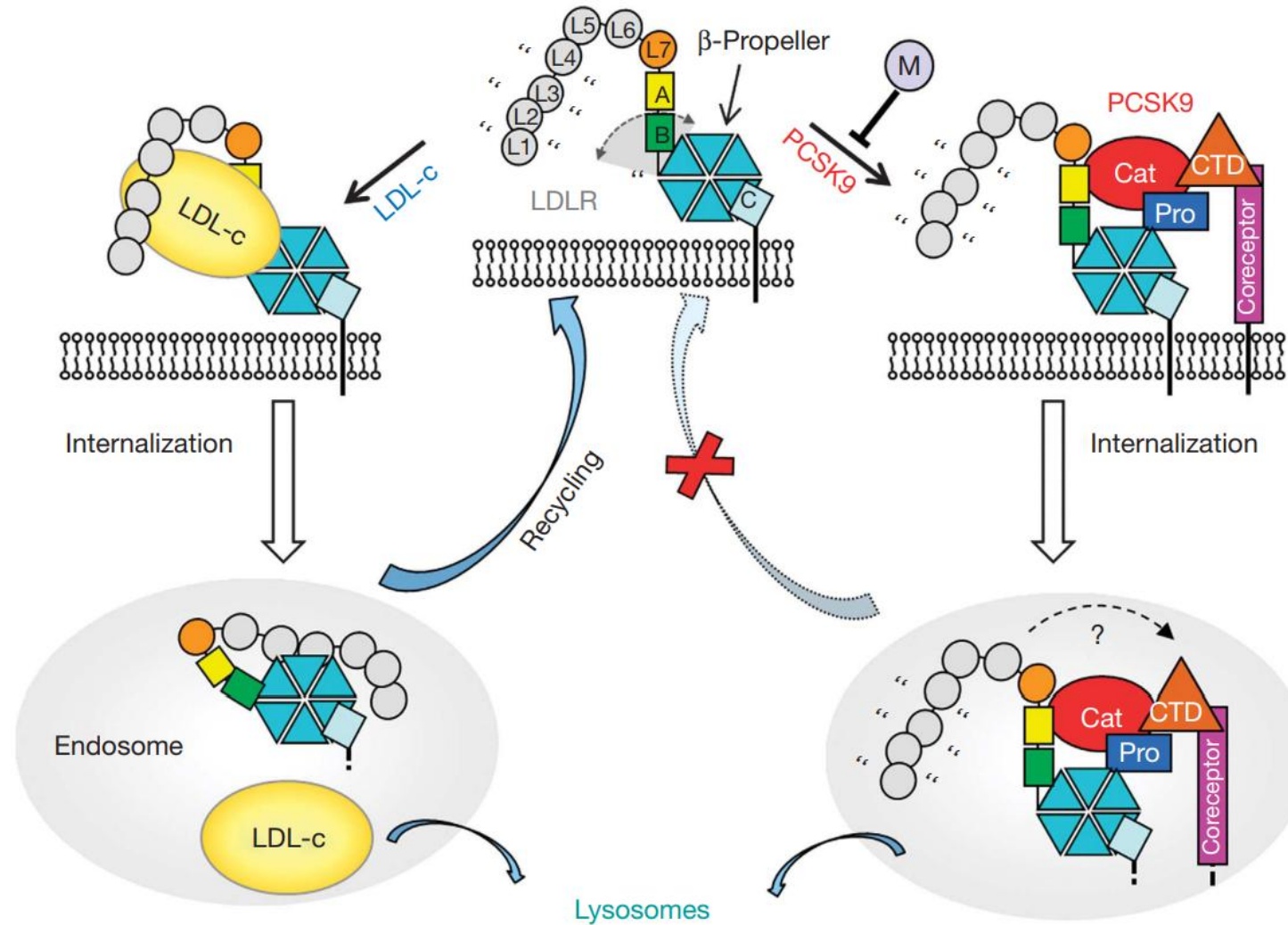
Lluís Masana

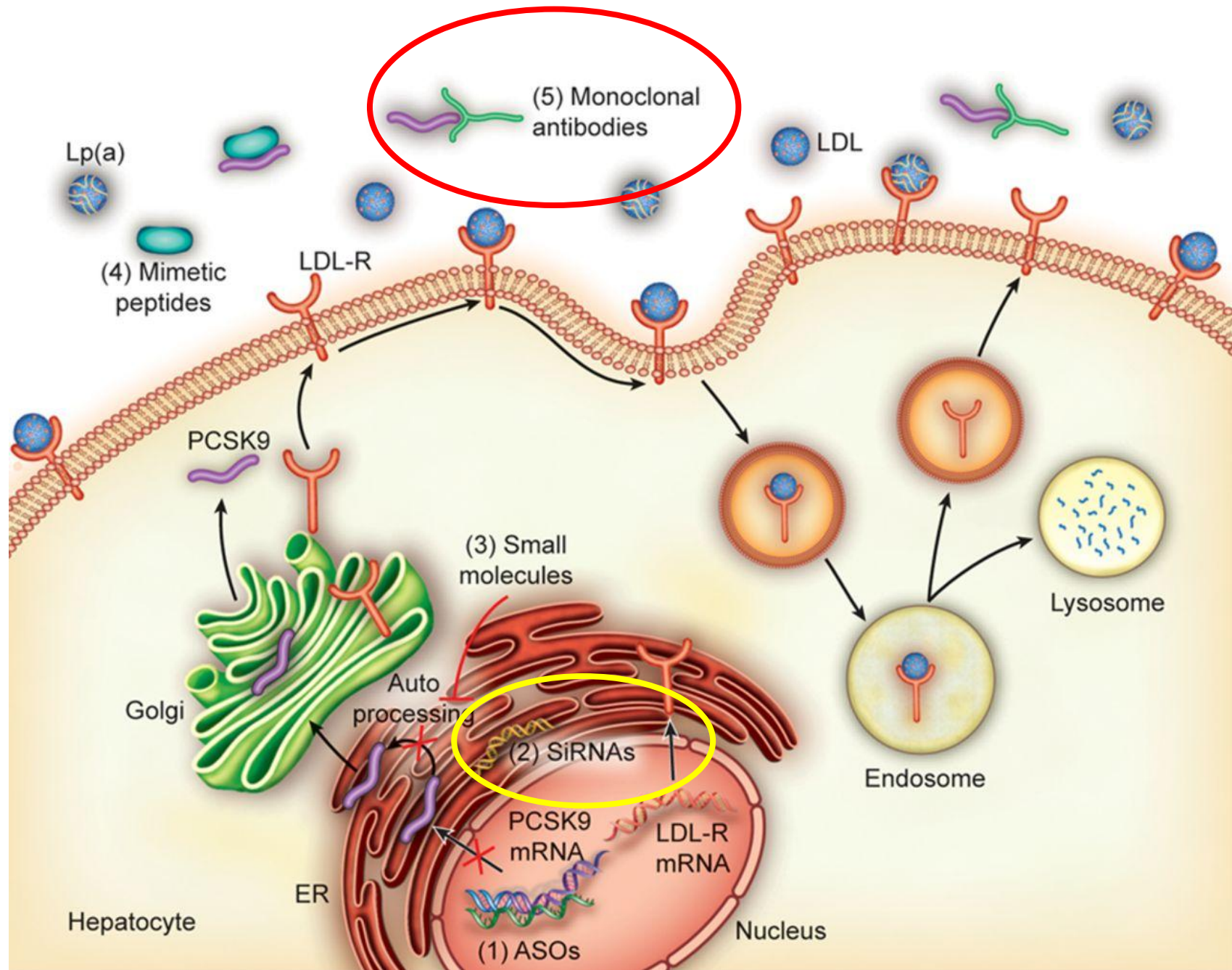
Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme
Hospital Universitari Sant Joan. IISPV. CIBERDEM
Universitat Rovira i Virgili
REUS

MECHANISMS OF ACTION OF PCSK9 INHIBITION

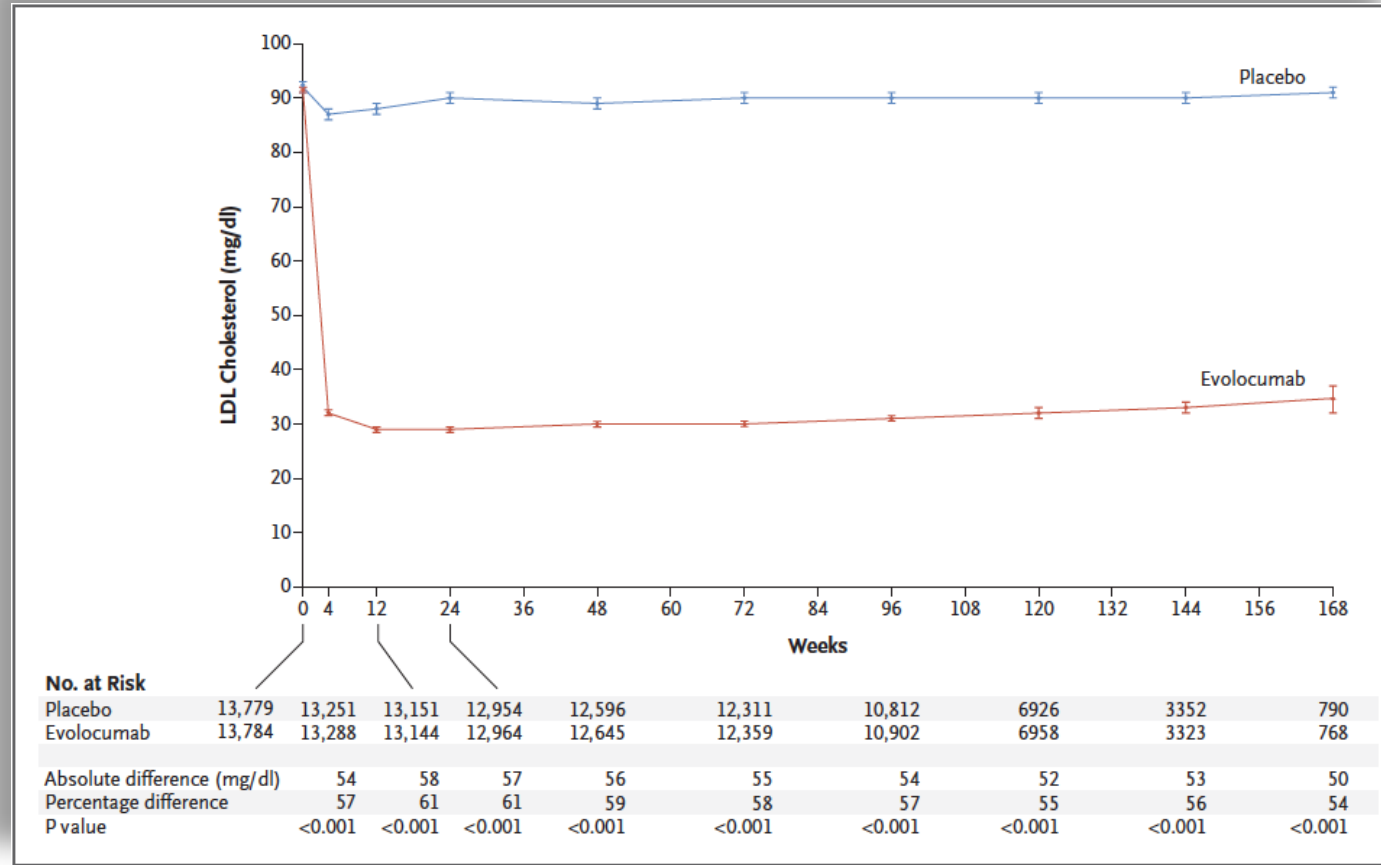


Mecanismo propuesto de degradación del LDLR mediado por PCSK9.

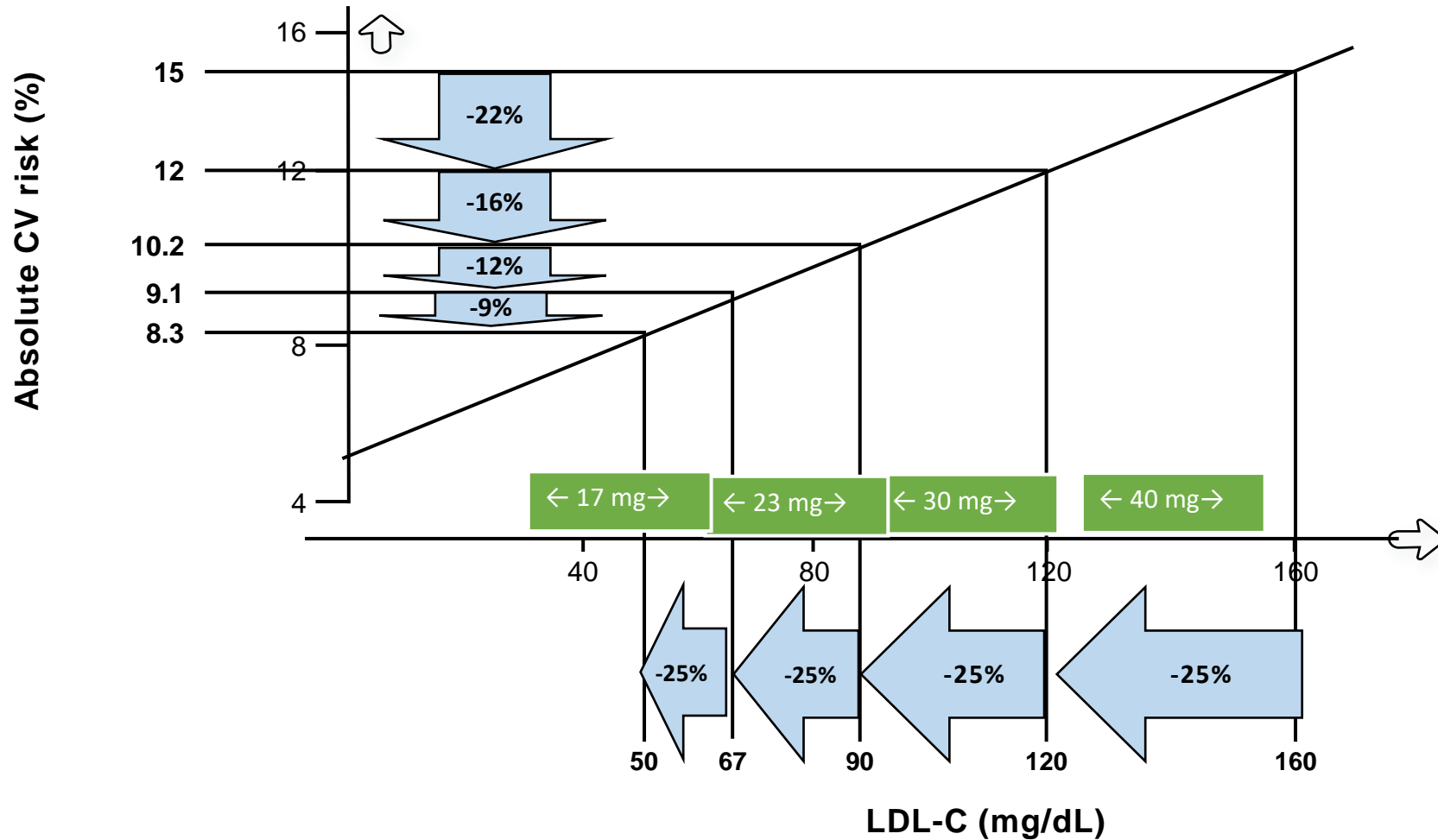




Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels over Time. Fourier Study



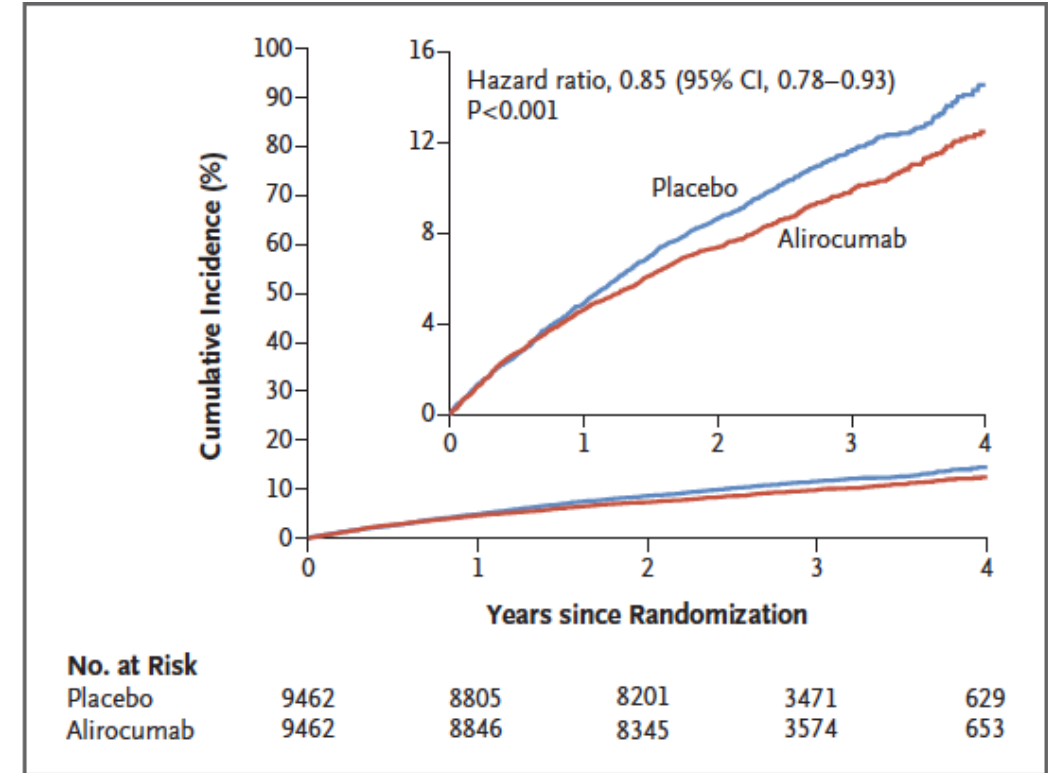
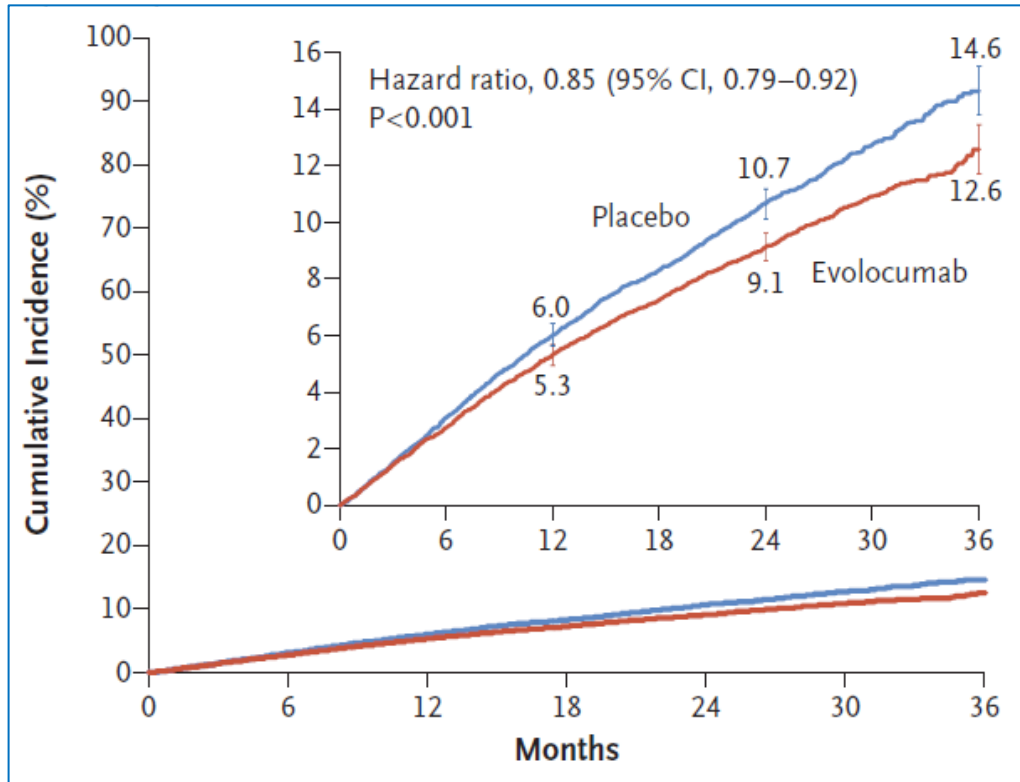
Para una misma reducción porcentual de C-LDL, cuanto mayor es el C-LDL basal, mayor es la RRR de complicaciones CV que conseguimos



Las Recomendaciones SEA 2016 se establecieron en base a supuestos teóricos sobre la eficacia hipolipemiante y la esperable repercusión en la prevención cardiovascular

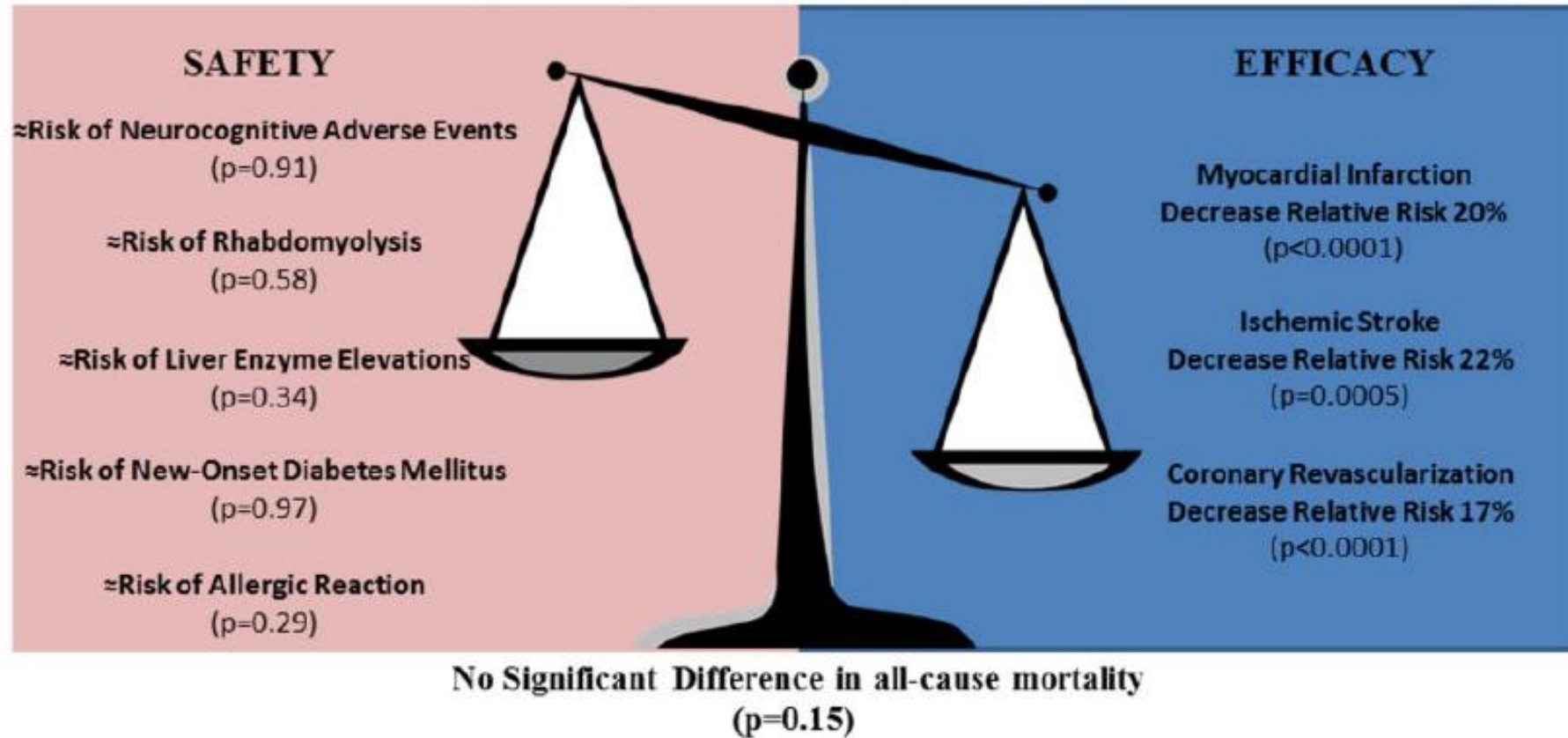
Pacientes	Pretratamiento exigido	Criterios	Nivel colesterol-LDL, mg/dL			
			NLA 2017 ⁴	ESC/EAS ^{5,6}		SEA 2016 ⁷
				2017	2018	
ECVA (o DM con LOD ^a o 1 FRCV ^b)*	Estatina a la dosis máxima tolerada (preferentemente atorvastatina/rosuv estatina) + ezetimiba ^c	+ FRCV o progresión	≥70	>100	>100	>100
		Estable	≥70	>140	>140	>130
HF		Severa con FRCV ^d	≥70 ^{f,g}	>175	>140	>130
		Sin FRCV	≥100 ^h	>200	>180	>160
Intolerantes estatinas	Ezetimiba	Véase más arriba ^e	Juicio clínico	Cualquiera de los anteriores		

La inhibición de PCSK9 reduce eventos vasculares. End point primario

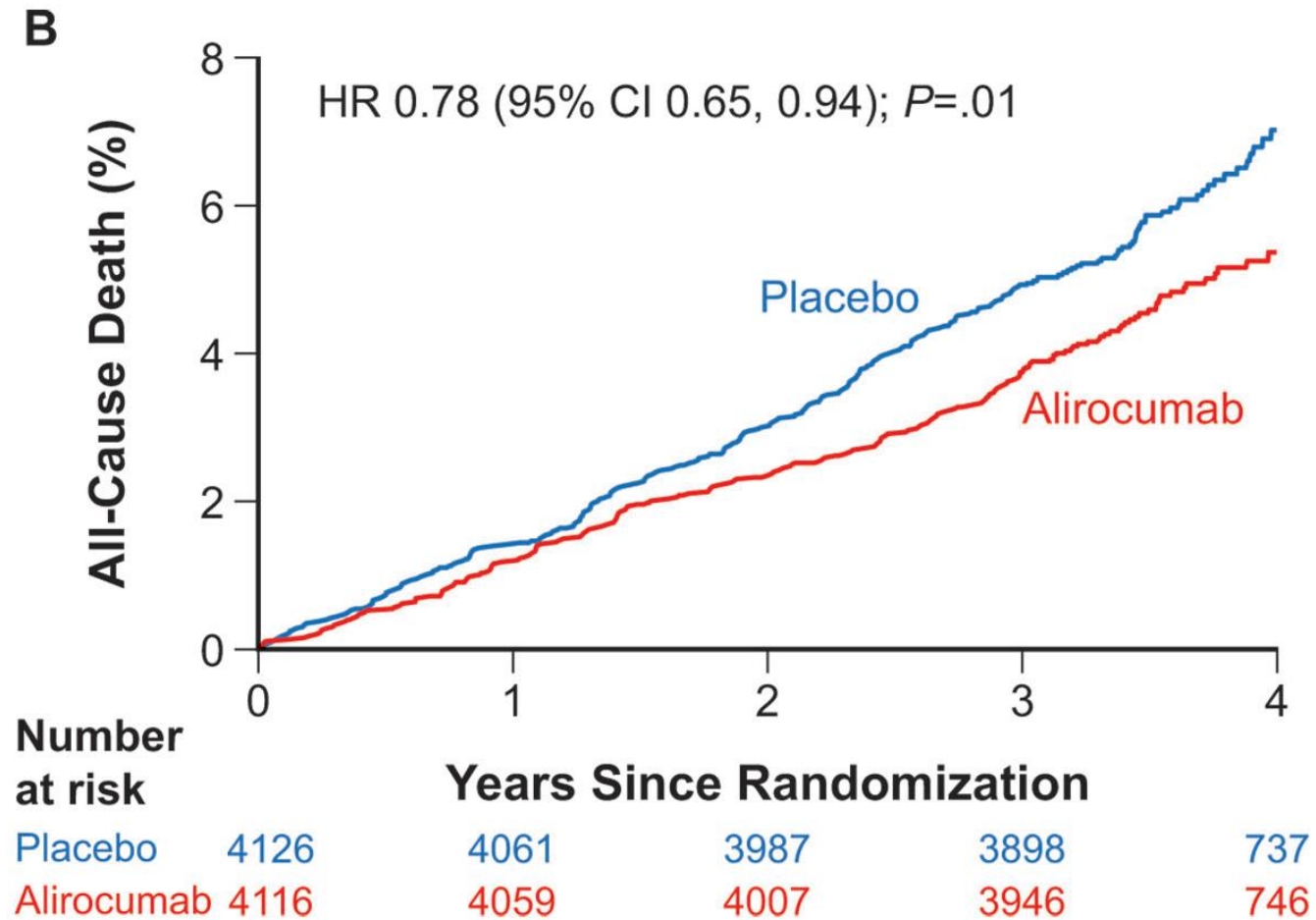


Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Safety and Efficacy of PCSK9 Inhibitors versus Placebo or Other Cholesterol-lowering Therapies
(mean weighted follow-up time of 2.3 years)



Disminución de mortalidad total en pacientes con un seguimiento de tres años. Odyssey Outcomes





CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN
ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019



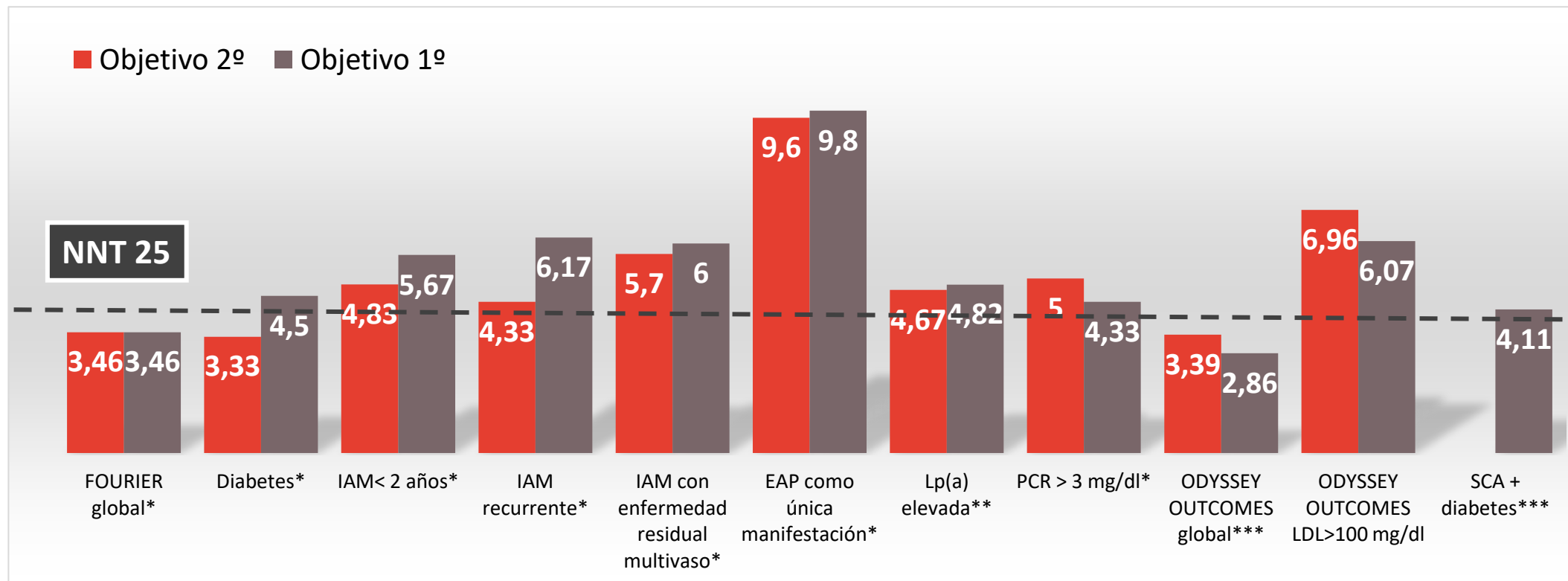
Juan Francisco Ascaso, Fernando Civeira, Carlos Guijarro, José López Miranda, Luis Masana, José María Mostaza, Juan Pedro-Botet, Xavier Pintó, Pedro Valdivielso, **Sociedad Española de Arteriosclerosis**

NNT teórico de pacientes a tratar durante 5 años para evitar un evento CV mayor con una reducción del C-LDL del 60%

	Moderate risk (10-20% at 10 years)	High risk (20-30% at 10 years)	Very high risk (>30% at 10 years)	Extreme risk (>40% at 10 years)
Baseline LDL-C (mg/dl)	Number of patients needed to treat (NNT for 5 years)			
190	32	16	11	8
160	38	19	13	9
130	47	23	16	12
100	60	30	20	15
70	86	43	29	22

Reducción absoluta del riesgo estimado a 5 años por cada 100 pacientes en diferentes grupos de pacientes de ensayos clínicos con iPCSK9

Pacientes incluidos: En tratamiento hipolipemiante y con colesterol-LDL > 70 mg/dL



***FOURIER**: Objetivo 1º: Muerte CV, IAM, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización. Objetivo 2º muerte CV, IAM o ictus. Mediana de seguimiento 26 meses.

****FOURIER**: Lp(a) > 36,7 nmol/L (mediana). *****ODYSSEY OUTCOMES**: Objetivo 1º: Muerte coronaria, IAM no fatal, ictus fatal o no fatal, o angina inestable que precisase revascularización. Objetivo 2º cualquier evento CV (muerte CV, IAM no fatal, angina que ingresa, revascularización coronaria e ictus).

Estimación del beneficio del tratamiento con iPCSK9 en distintos subgrupos de pacientes, modulado por los niveles de C-LDL de partida

Estudio	Grupo de pacientes	RAR estimada a 5 años	NNT a 5 años		
			TRIAL	Estimación para C-LDL:	
				>100 mg/dL	>130 mg/dL
FOURIER	ECV estable	3,3	30	28	21
	ECV estable y diabetes	3,3	30	28	21
	ECV e IRC ≥ 3	4,2	24		
	IAM recurrente	4,3	23		
	ECV estable y Lp(a) elevada	4,7	21		
	IAM con enfermedad residual multivaso	5,7	18		
	EAP aislada	9,6	10		
ODYSSEY OUTCOMES	SCA 1 año	2,9	35		
	SCA + diabetes	4,11	24		
	SCA LDL >100	6,1	16		

FOURIER: Sujetos entre 40 y 85 años con IAM, ictus o EAP sintomática previas. Objetivo 2º muerte CV, IAM o ictus. Mediana de seguimiento 26 meses.

FOURIER: Para el subanálisis de Lp(a) el objetivo es muerte coronaria, IAM y revascularización urgente.

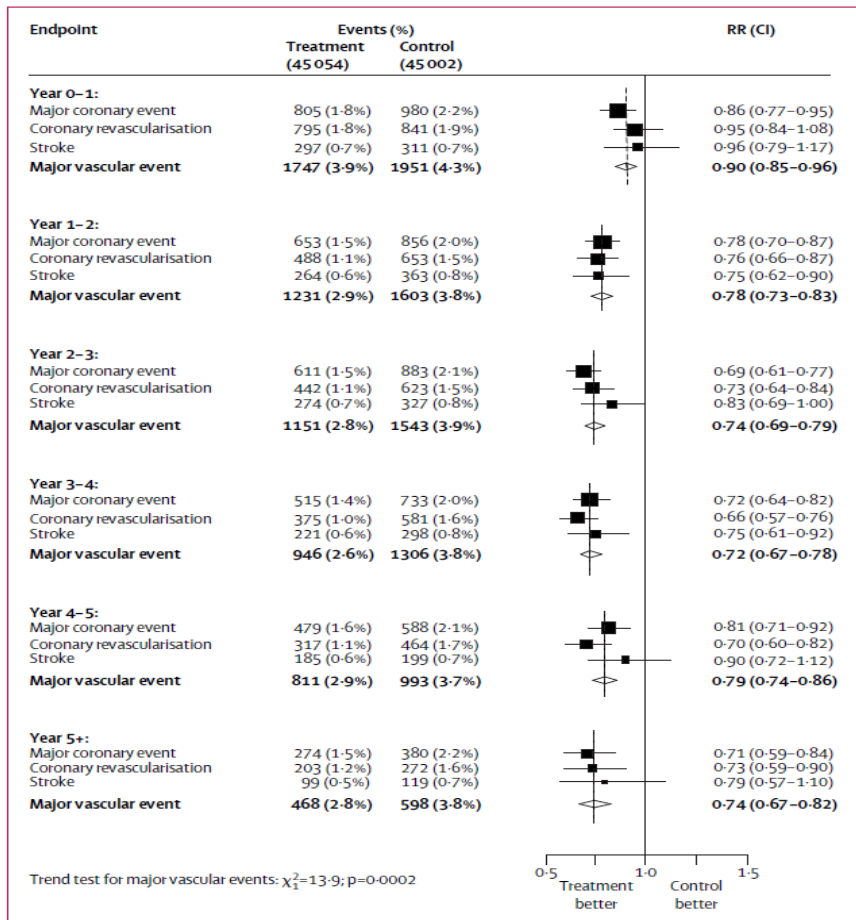
ODYSSEY OUTCOMES: Sujetos >40 años con un SCA entre 1 y 12 meses antes. Objetivo 2º cualquier evento CV (muerte CV, IAM no fatal, angina que ingresa, revascularización coronaria e ictus. Mediana de seguimiento 2,8 años. Para los pacientes diabéticos el objetivo es el 1º: Muerte coronaria, IAM e ictus no fatal o angina inestable.

Ascaso et al. Indicaciones iPCSK9 SEA 2019. Clin Investig Arterioscler. 2019 31:128-39.

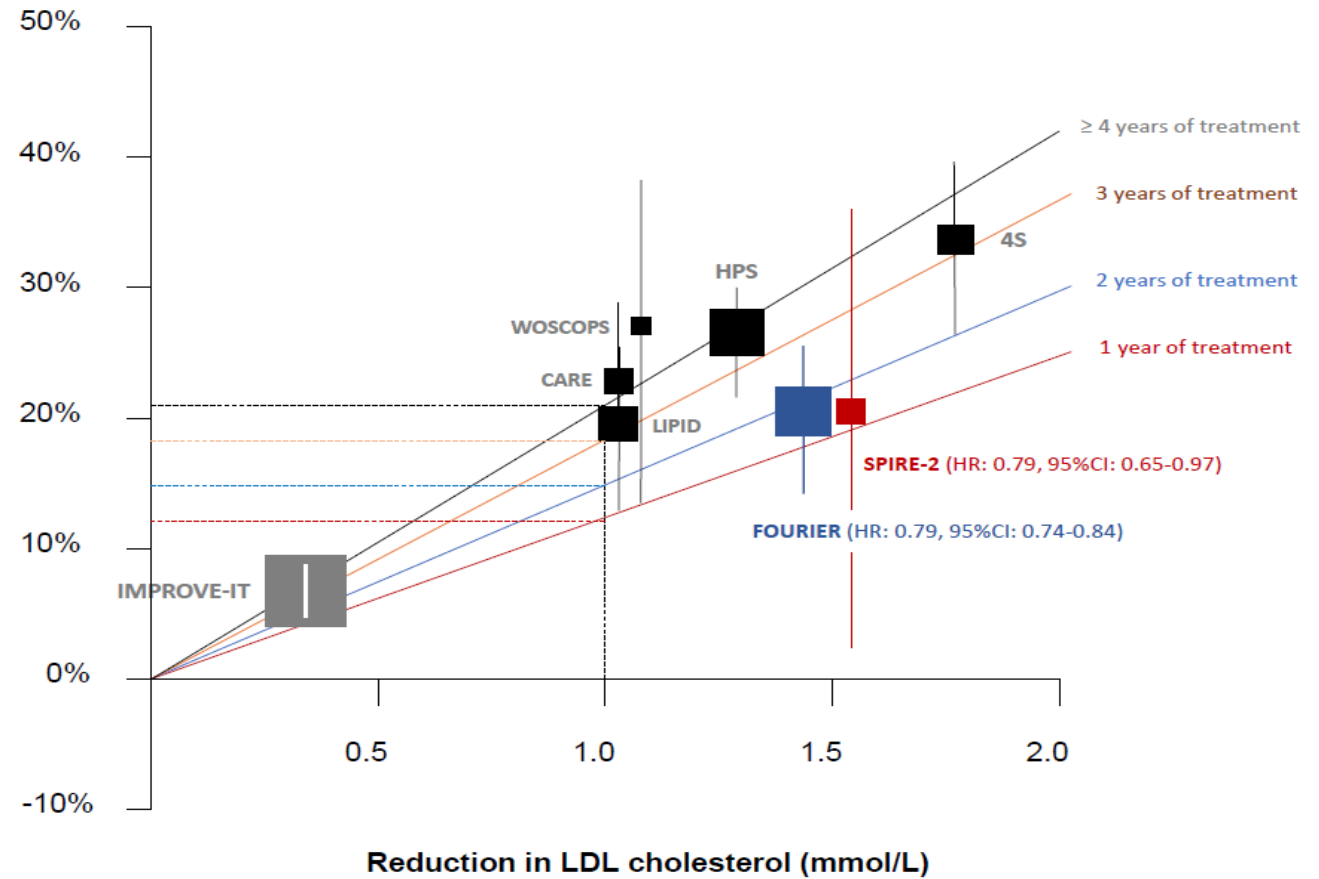
El rendimiento terapéutico aumenta con el tiempo

Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins

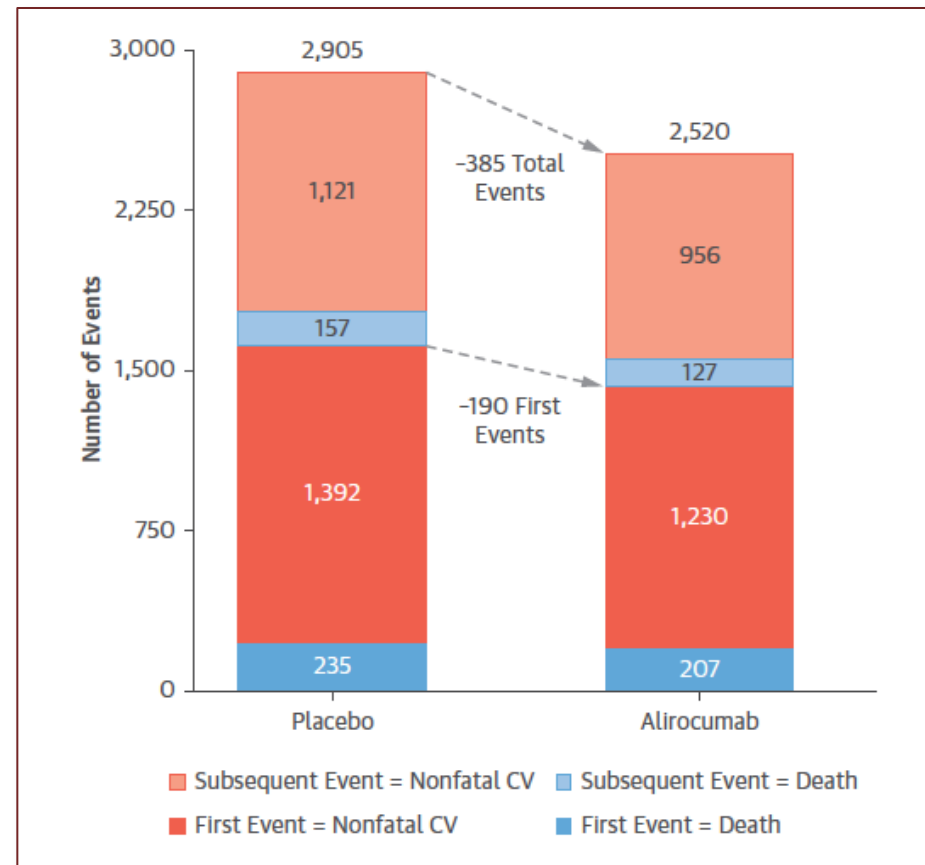
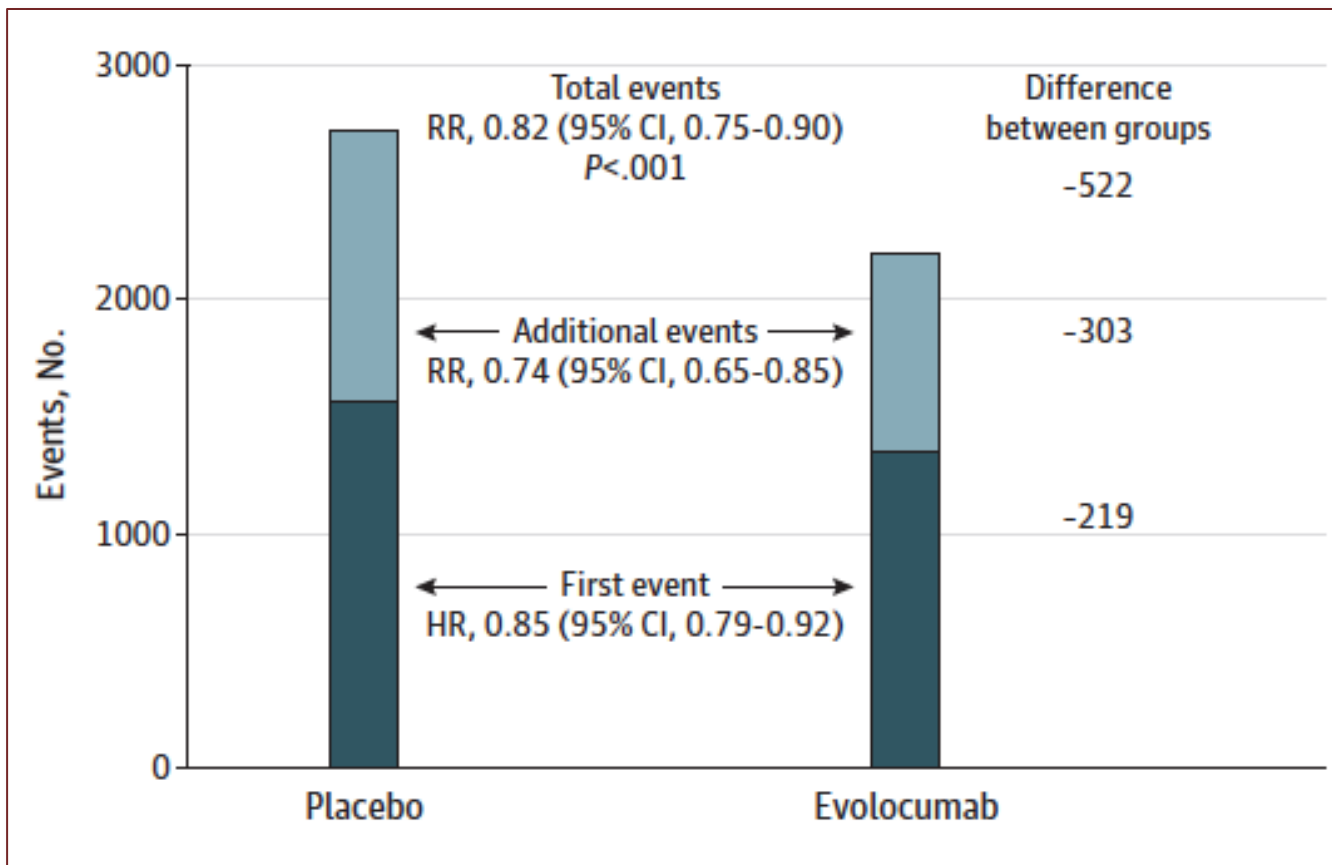
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators*



Proportional reduction in major vascular events (95% CI)



El número **TOTAL** de eventos evitados por evolocumab y alirocumab en los estudios FOURIER y ODYSSEY OT fue aproximadamente el doble que los contabilizados como **PRIMEROS** eventos en los estudios originales



Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota

Definición operativa (cualquiera de las tres)

1. Mutación confirmada (*LDLR, APOB, PCSK9*)
2. Puntuación DLCN ≥ 6
3. Hipercolesterolemia primaria
 - Colesterol LDL ≥ 220 mg/dL (≥ 130 si tto intensivo)
 - +
 - Hipercolesterolemia en familiar de 1er grado

Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, Martinez de Esteban JP, Ferrando J, Zabala S, Almagro F, Gimeno JA, Masana L, Pocovi M. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008 Nov 1;102(9):1187-93

Perez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedi V, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, Plana N, et al. Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019;284:245-52.

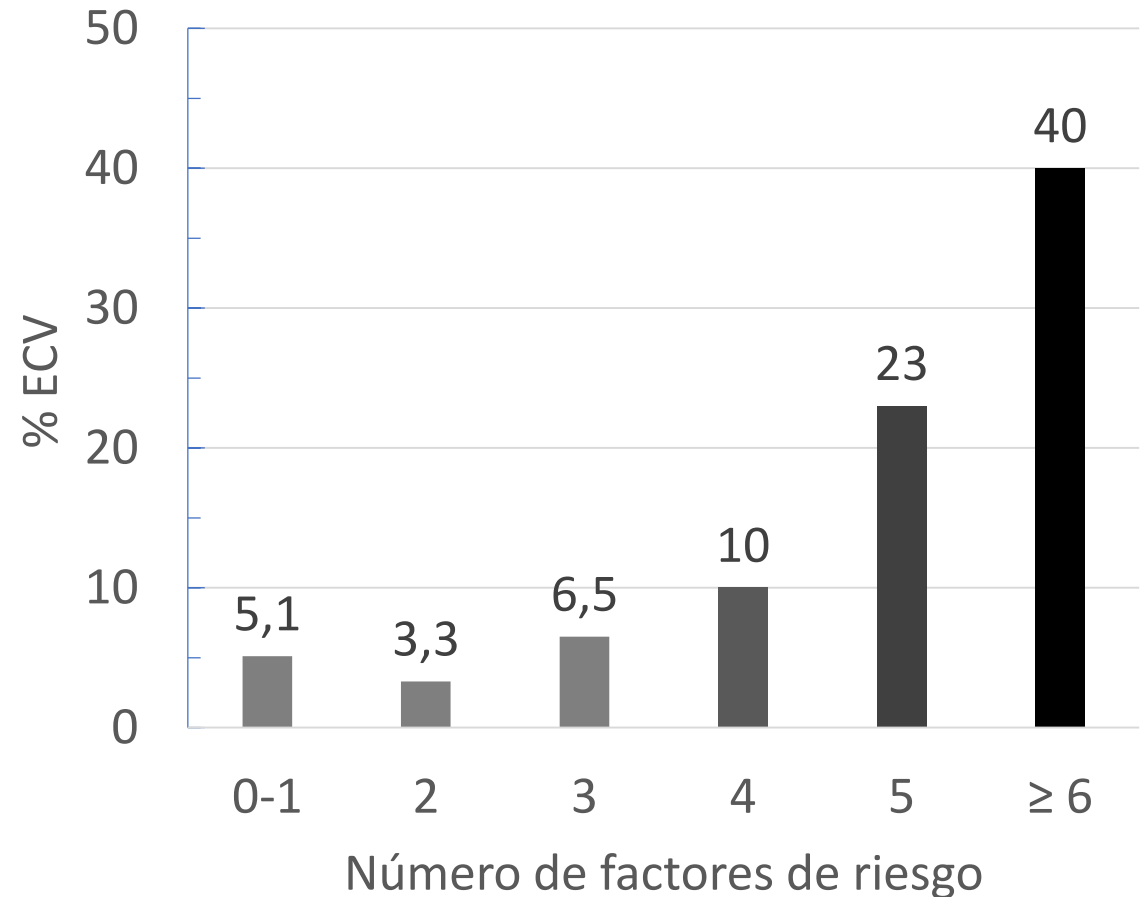
Efecto del tratamiento hipolipemiante en la prevalencia de los eventos cardiovasculares en la Hipercolesterolemia Familiar

- ✓ Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo
- ✓ 1958 pacientes con HF heterocigota
- ✓ 295 casos (15%) con enfermedad CV
- ✓ Análisis de regresión logística
- ✓ Estimación del riesgo CV con estatinas

- Sexo masculino
- C-LDL > 250 mg/dL sin tratamiento
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- IMC > 30 kg/m²
- Tratamiento con estatinas durante < 5 años
- Inicio de tratamiento > 30 años
- Estudio genético positivo

Otros factores

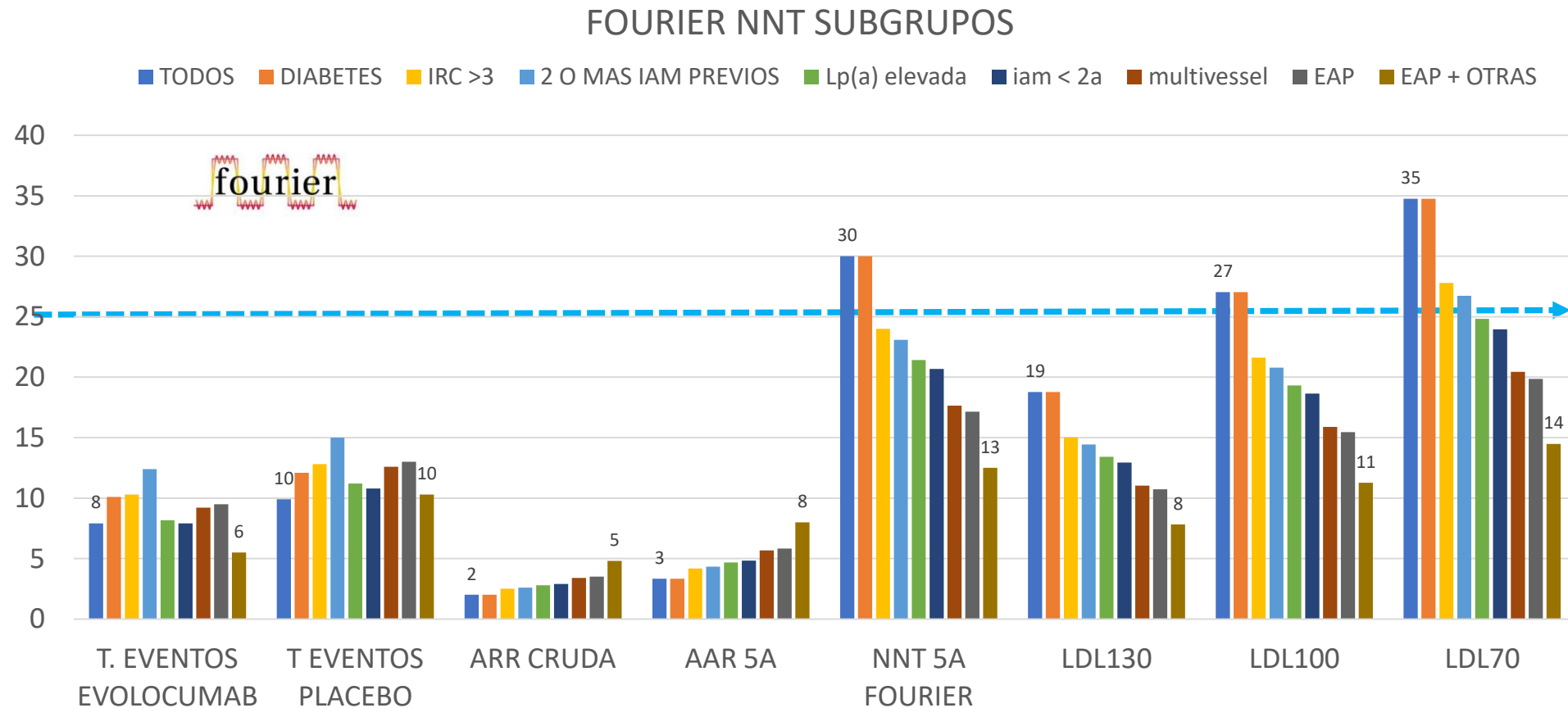
- Tabaquismo
- Lp(a) > 50 mg/dL



iPCSK9 – Recomendaciones SEA 2019 para HF

Situaciones clínicas	Condicionantes adicionales	C-LDL	Recomendación	Nivel de evidencia
H. familiar homocigota	-	>100	Fuerte	Baja
H. Familiar heterocigota	< 4 Factores de riesgo asociados	>160	Fuerte	Baja
	4 o más Factores de riesgo asociados	>130	Fuerte	Moderada
	Con diabetes	>100	Fuerte	Moderada
	Con enfermedad vascular arteriosclerótica	>70	Fuerte	Moderada

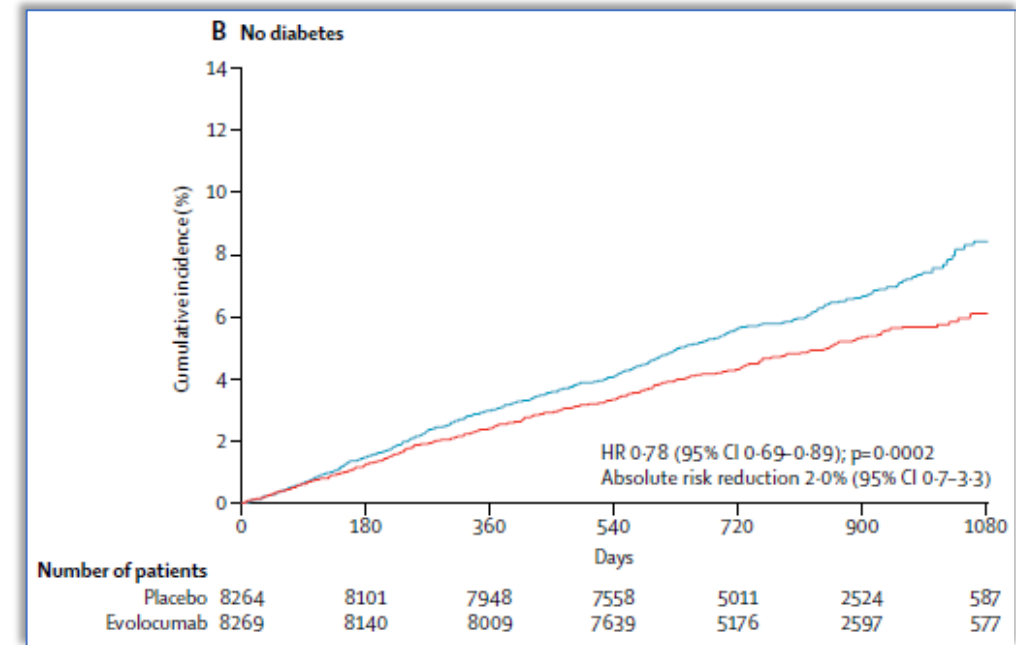
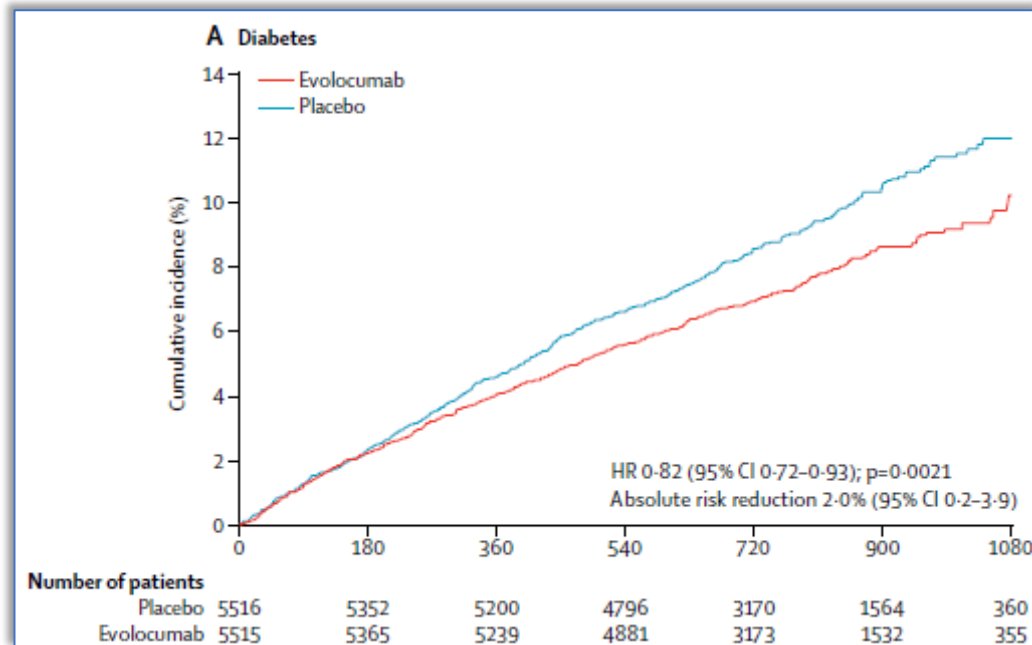
Beneficio absoluto y NNT de las subpoblaciones del estudio FOURIER



Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Diabetes mellitus

MACE DURO	FOURIER
RRA 5 AÑOS	3,3
NNT	30

Incidencia acumulada de la variable secundaria clave en la población diabética y en la no diabética en el estudio FOURIER



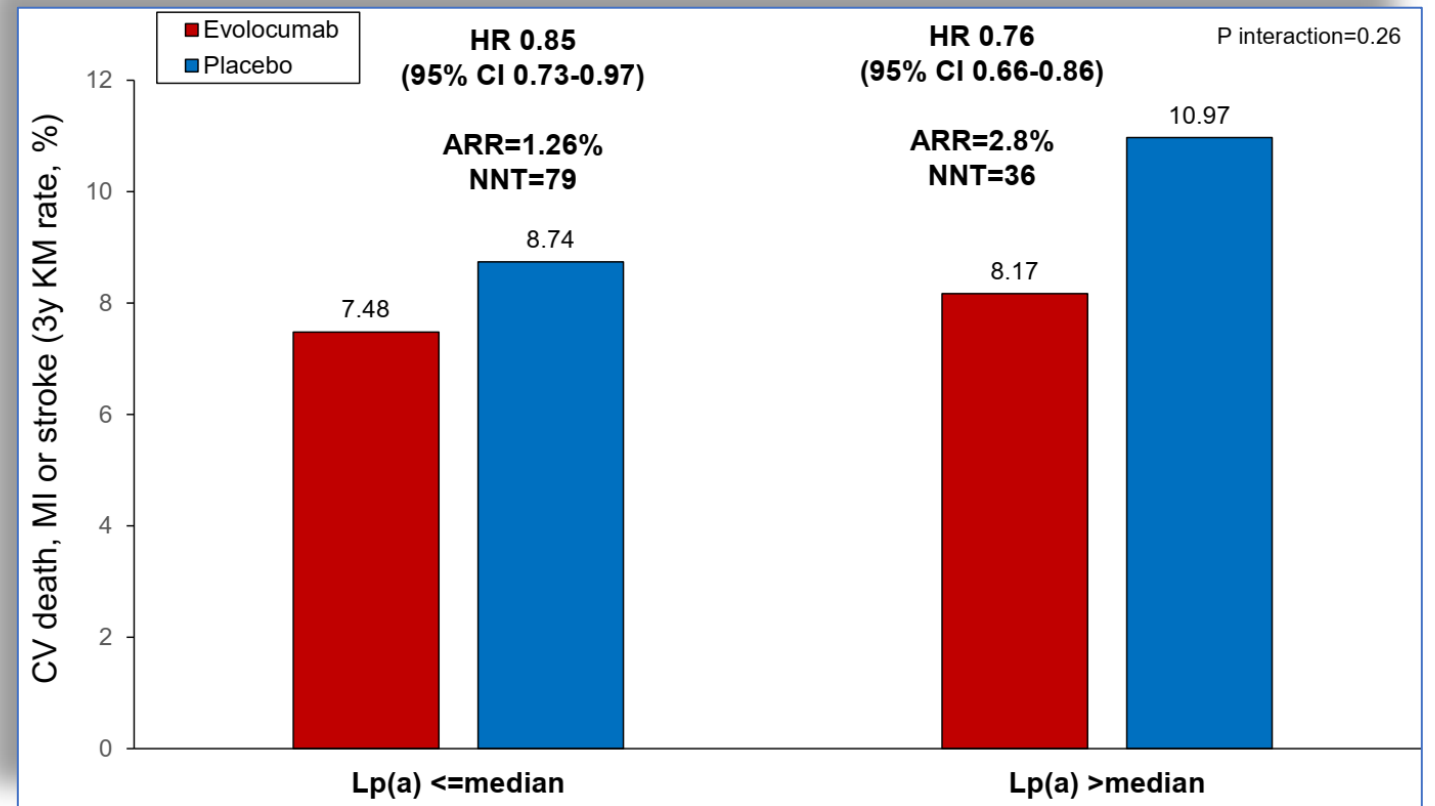
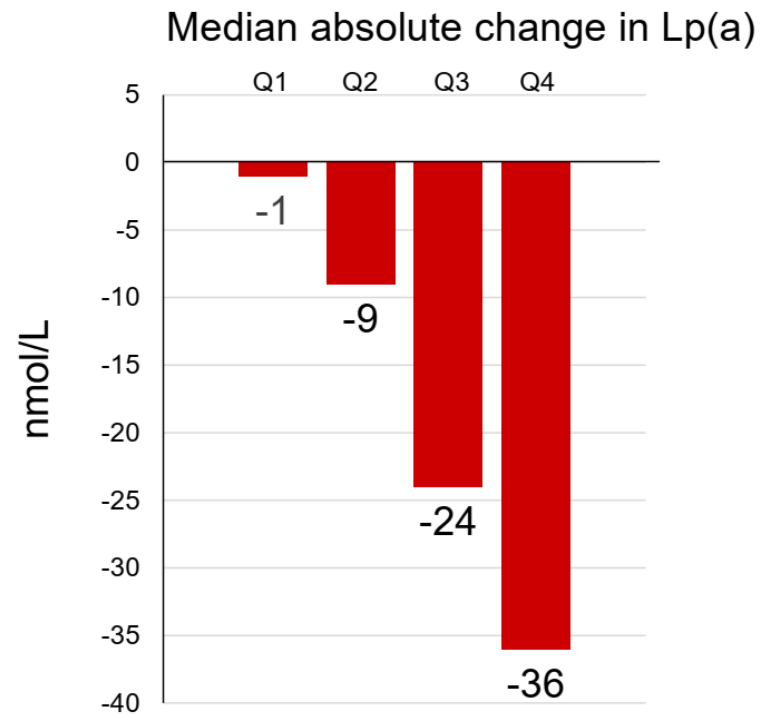
Sabatine MS, et al. N Engl J Med. 2017;376:1713-22.

Sabatine MS, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:941---

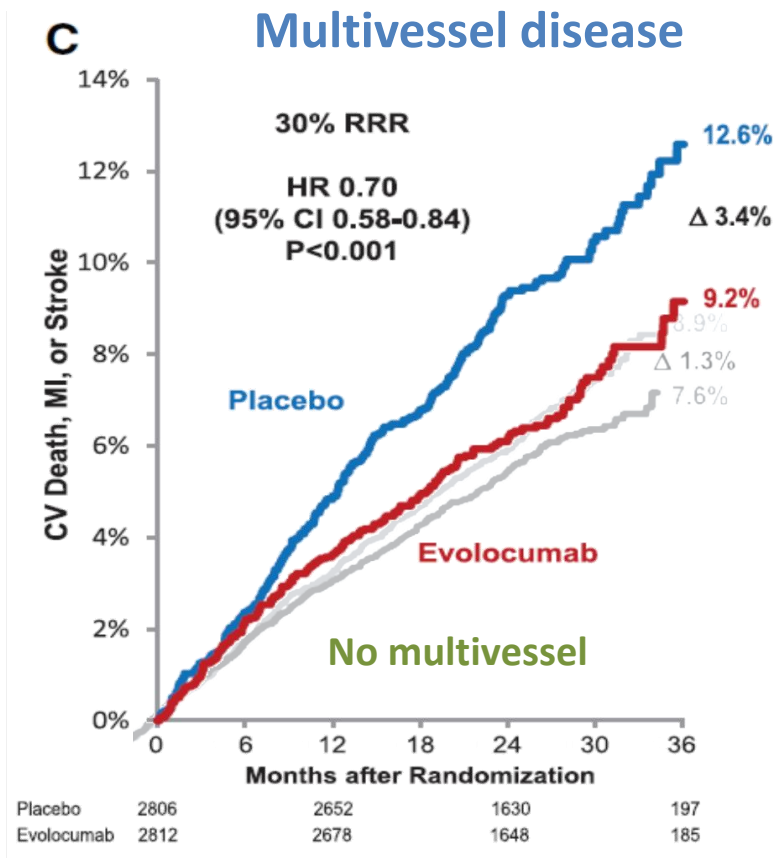
Lipoproteína(a), iPCSK9 y riesgo cardiovascular: Estudio FOURIER

MACE DURO	FOURIER
RAR 5 AÑOS	4,7
NNT	21

Efficacy by Baseline Lp(a)



Beneficio clínico de evolocumab por extensión de enfermedad coronaria



Grupo de pacientes	RAR estimada a 5 años	NNT a 5 años
ECV estable	3,3	30
ECV estable y diabetes	3,3	30
ECV e IRC ≥ 3	4,2	24
IAM recurrente	4,3	23
ECV estable y Lp(a) elevada	4,7	21
IAM con enfermedad residual multivaso	5,7	18
EAP aislada	9,6	10

Recomendación LDL 70

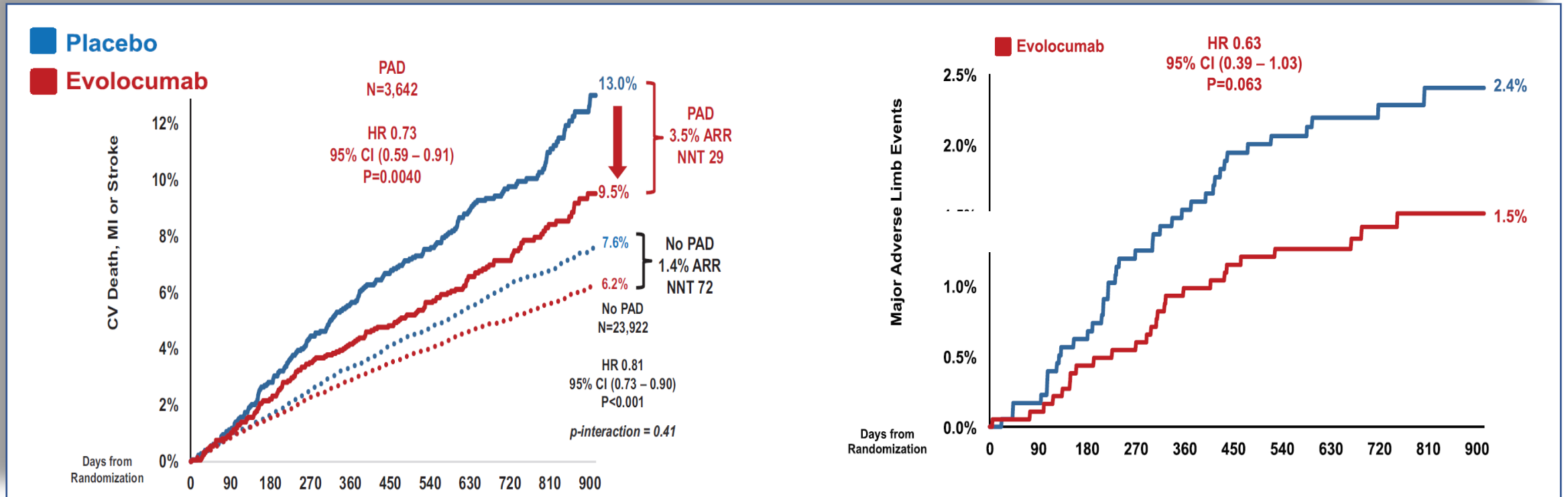
Intensa

Calidad

Moderada

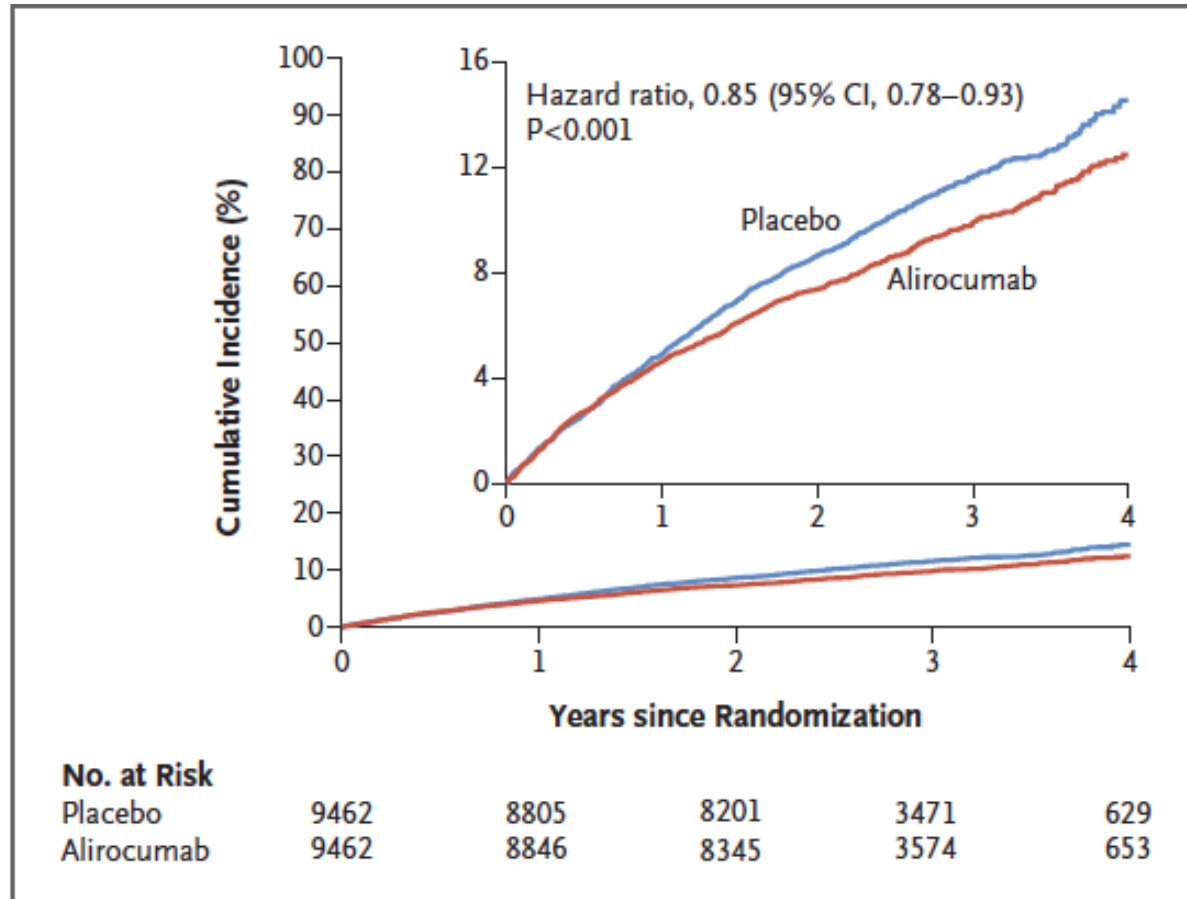
Evolocumab y resultados en pacientes con enfermedad arterial periférica

CV DEATH, MI, Stroke



MACE DURO	FOURIER
RAR 5 AÑOS	5,8
NNT	17

Efecto de los iPCSK9 en pacientes con SCA



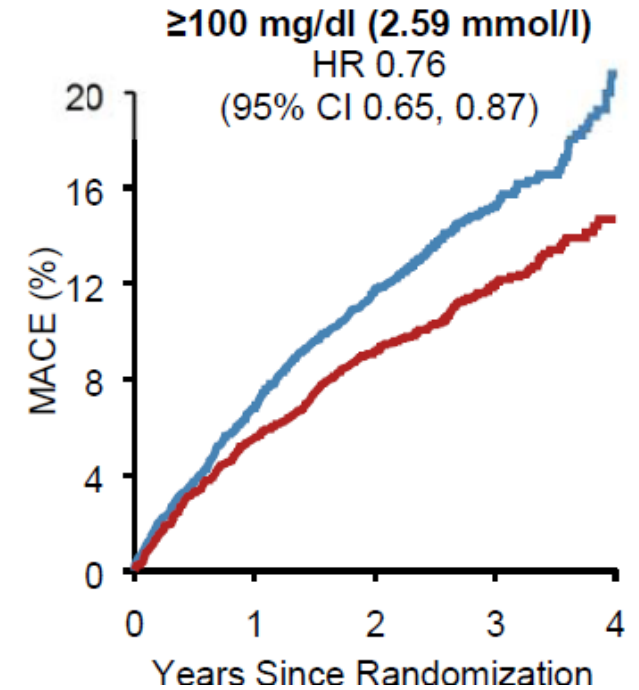
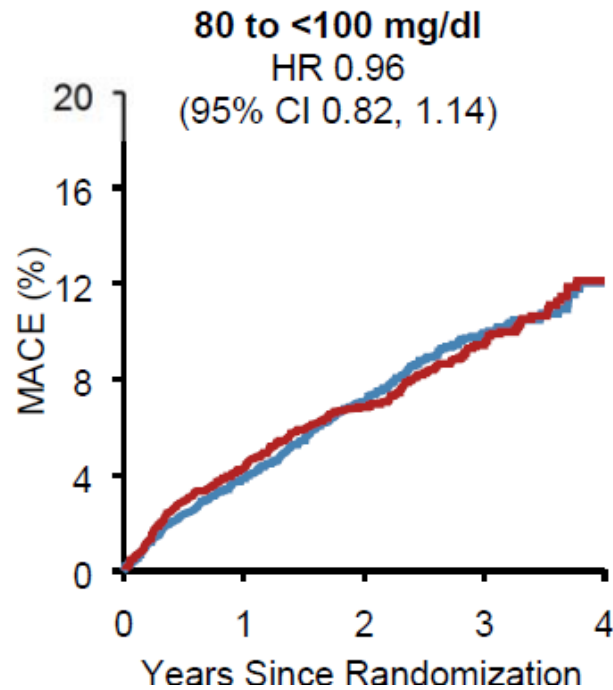
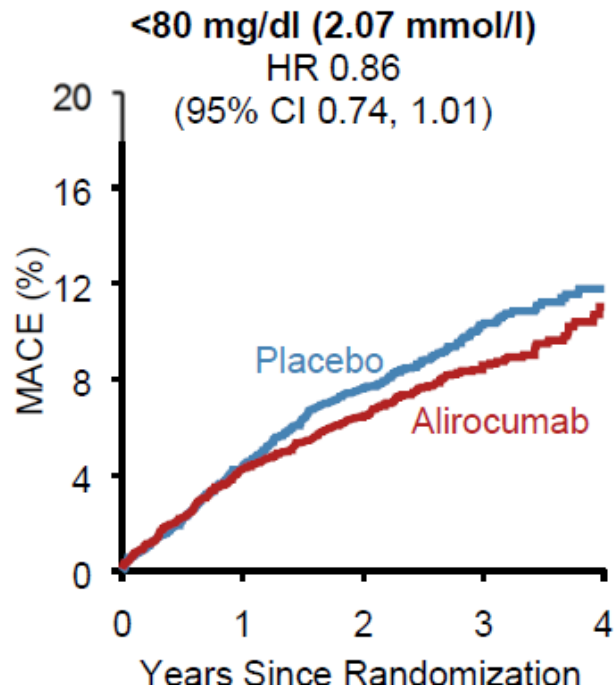
MACE	ODYSSEY
RAR 5 AÑOS	2,9
NNT	35

FOURIER: Sujetos entre 40 y 85 años con IAM, ictus o EAP sintomática previas. Objetivo 2º muerte CV, IAM o ictus. Mediana de seguimiento 26 meses.

FOURIER: Para el subanálisis de Lp(a) el objetivo es muerte coronaria, IAM y revascularización urgente.

ODYSSEY OUTCOMES: Sujetos >40 años con un SCA entre 1 y 12 meses antes. Objetivo 2º cualquier evento CV (muerte CV, IAM no fatal, angina que ingresa, revascularización coronaria e ictus. Mediana de seguimiento 2,8 años. Para los pacientes diabéticos el objetivo es el 1º: Muerte coronaria, IAM e ictus no fatal o angina inestable
Schwartz GG, N Engl J Med. 2018;379:2097---107.3.

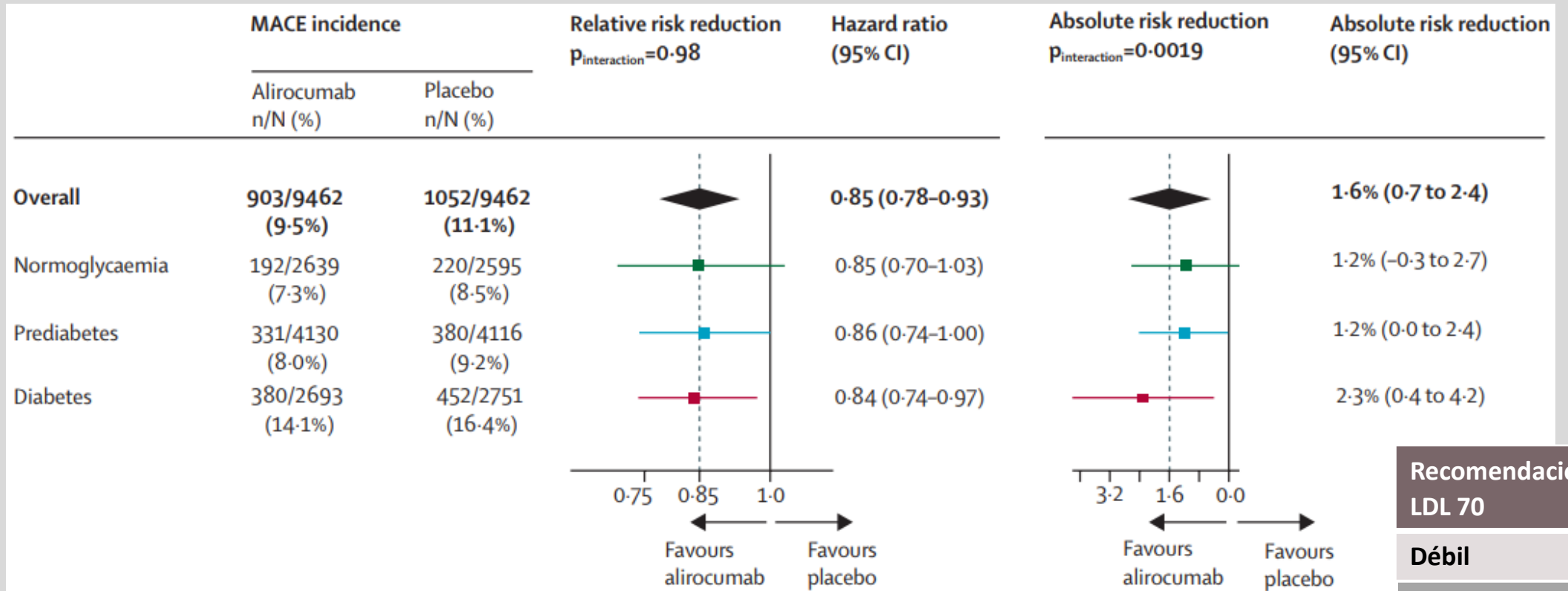
Alirocumab en pacientes con síndrome coronario agudo según niveles de LDL basales



MACE	ODYSSEY
RAR 5 AÑOS	6
NNT	16

Alirocumab en pacientes con síndrome coronario agudo y Diabetes mellitus

Disminución relativa y absoluta del riesgo con alicocumab según la situación glicémica al inicio en el estudio ODYSSEY OUTCOMES



Recomendación
LDL 70

Débil

Calidad

Baja

Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica.

Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019

Situaciones clínicas	Condicionantes adicionales	C-LDL
Hipercolesterolemia familiar homocigota	-	>100
	<4 factores de riesgo asociados	>160
	≥4 factores de riesgo asociados	>130
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	Con diabetes	>100
	Con enfermedad vascular arteriosclerótica	>70
	Estable	>130
	Síndrome coronario agudo (< 1 año)	>100
	Diabetes + Factor de riesgo adicional	>100
	Más de 2 Factores de riesgo adicionales no controlados	>100
Prevención secundaria	Lp(a) > 50 mg/dL	>70
	Enfermedad coronaria recurrente o multivazo no revascularizable	>70
	EAP sintomática aislada o enfermedad polivascular	>70
	Síndrome coronario agudo < 1 año + diabetes	>70
	Insuficiencia renal crónica estadio ≥3 + 1FR	>70
Prevención primaria con riesgo muy alto	IRC ≥ 3b (no en diálisis) + diabetes mellitus	>130

ESC/EAS 2019 guidelines: Cardiovascular risk categories

Very-high-risk

People with any of the following:
Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis), or on carotid ultrasound.

DM with target organ damage,^a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).

Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).
A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.
FH with ASCVD or with another major risk factor.

High-risk

People with:
Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP ≥180/110 mmHg.
Patients with FH without other major risk factors.
Patients with DM without target organ damage,^a with DM duration ≥10 years or another additional risk factor.
Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).
A calculated SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.

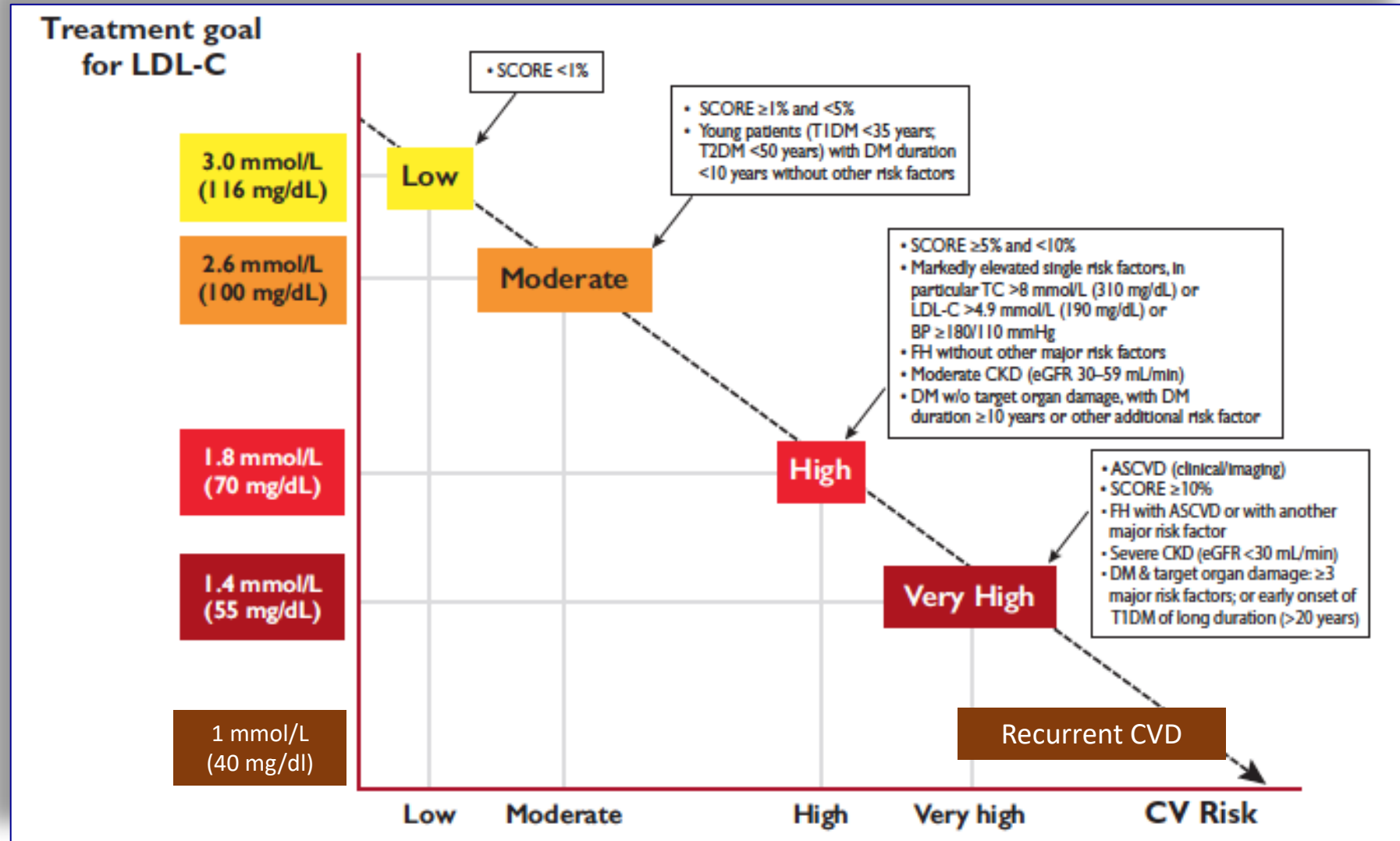
Moderate-risk

Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors. Calculated SCORE ≥1 % and <5% for 10-year risk of fatal CVD.

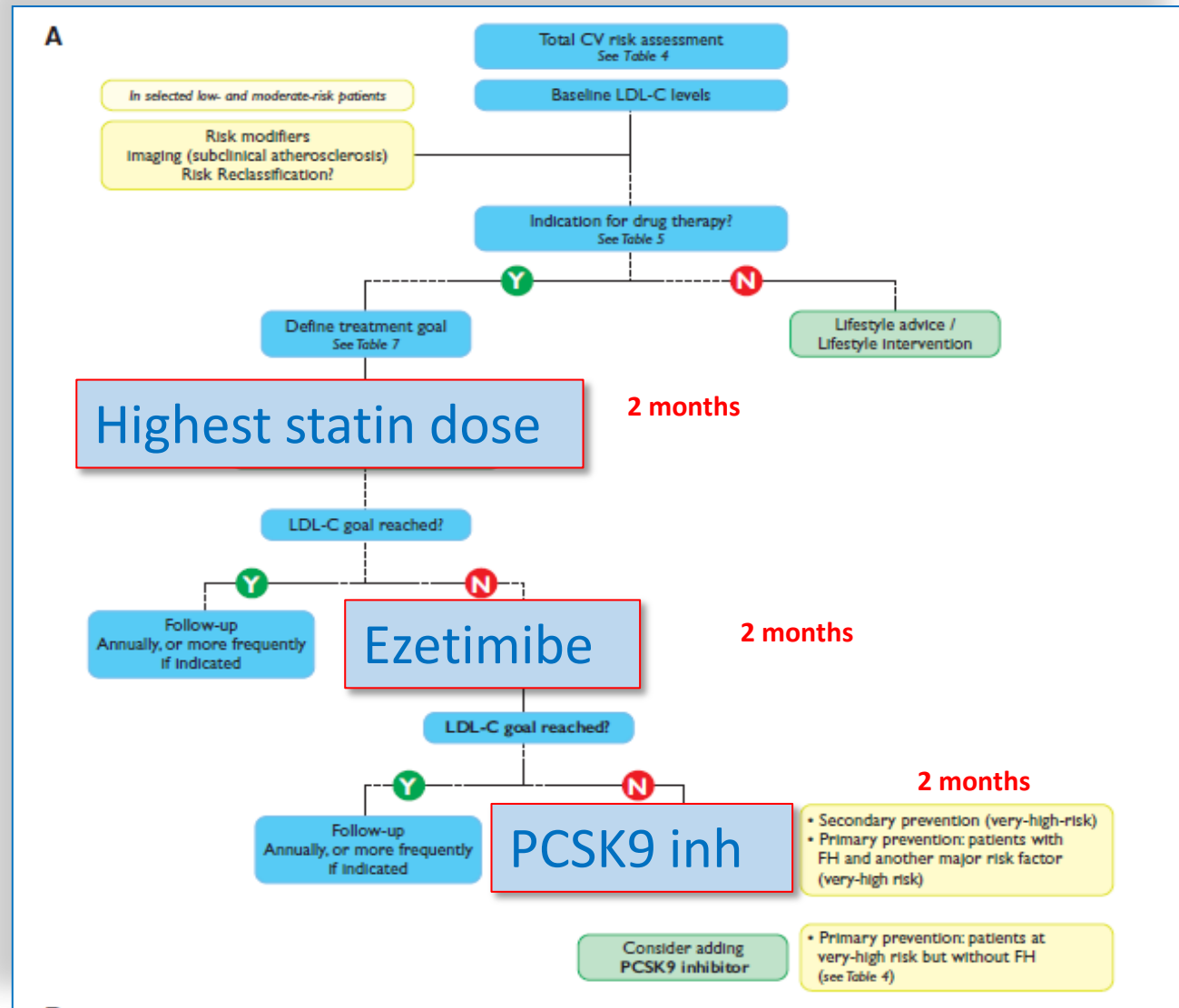
Low-risk

Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.

ESC/EAS 2019 guidelines: Treatment goals for LDL-C across cardiovascular risk categories



2019 ESC/EAS dyslipidemia guidelines: Therapy strategy





Class ^a	Level ^b
I	A

I	B
---	---

I	A
---	---

ESTUDIO RETOSS

Comparación de pacientes tratados con **evolocumab** en Unidades de Lípidos (MI); Endocrinología y Cardiología

	RETOSS-Cardio (n=186)	RETOSS-IMU ¹ (n=136)	RETOSS-Endo (n=120)
Edad (años), media (DE)	60,3 (9,8)	56,6 (11,5)	57,0 (11,5)
Sexo (hombre), n (%)	134 (72,0)	87 (64,0)	58 (48,3)
Caucásico, n (%)	184 (98,9)	134 (98,5)	120 (100,0)
IMC (kg/m ²), media (DE)	28,5 (4,3)	29,4 (4,8)	28,9 (4,9)
HF, n (%)	66 (35,5)	102 (75,0)	111 (92,5)
Prevención secundaria, n(%)	175 (94,1)	83 (61,0)	66 (55,0)
Intolerancia estatinas, n (%)	93 (50,0)	49 (36,0)	43 (35,8)
C-LDL basal (mg/dL), media (DE)	144 (49)	169 (57)	180 (62)
Cambio de c-LDL 12 semanas, mean	-58%	-56% 	-54% ⁶ 
C-LDL (mg/dL) 12 semanas, media (DE)	62 (44)	80 (68)	83 (64) ⁶ 

PCSK9i use in Catalonia. (Official Register 2016–2019)

Condition	Total (%)
Patients (% women)	983 (41%)
Age (median IQR)	59 (52–66)
Hypertension	501 (51%)
Diabetes	198 (20.1%)
Obesity	247 (25.1%)
Smoking	140 (14.2)
ASCVD family history	433 (44%)
CHD	589 (60%)
Ischemic stroke	97 (9.9%)
PAD	156 (15.9%)

Condition	Total (%)
LDL-C	
<100 mg/dL	66 (6.7%)
100–129	252 (25.6%)
130–159	295 (30.0%)
160–190	167 (17.0%)
>190	203 (20.7%)
FH	493 (49.3%)
Statin Intolerance	445 (45%)
Statin/high-intensity statin (%)	701(71%)/(81%)
+ ezetimibe	677 (92%)
Alirocumab/evolocumab	529 (53.8%)/ 454 (46.2%)

**Moltes gràcies per
la vostra atenció**