

EVOLOKUMAB – biologická léčba jako cesta ke snížení LDL-cholesterolu

V. Blaha (Hradec Králové)

25.11.2016

České kardiologické dny, Praha

Kasuistika (MP, 35 let)

- ve 35 l. dojel závod na čtyřkolce, následně upadl do bezvědomí, bez nárazu do hlavy, laická KPR 10 min, při příjezdu RLP gasping, fibrilace komor, po dalších 10 min. obnoven oběh.
- Přijat na ARO spádové nemocnice, zde zjištěn rozvoj zn. akutního infarktu myokardu na spodní a zadní stěně. Obnoven užitečný kontakt s nemocným.
- Překlad do FN Hradec Králové



Kasuistika (MP, 35 let)

- Koronarograficky zjištěn závažný nález - nemoc 3 tepen (uzávěr ACD proximálně (kolaterály z RIA), uzavěr RMS1 a RPLS, 50% stenóza kmene ACS, dlouhá 60% stenóza RIA a 50% stenóza perif. RIA). Na UZ srdce systolická dysfunkce LK (EF 45%) s akinezou až dyskinezou apikální 1/2 spodní, zadní a bočné stěny.
- Indikován k časné revaskularizaci: OPCAB bez použití mimotělního oběhu: LIMA-RIA, RIMA-RMS1 (Y-graft)



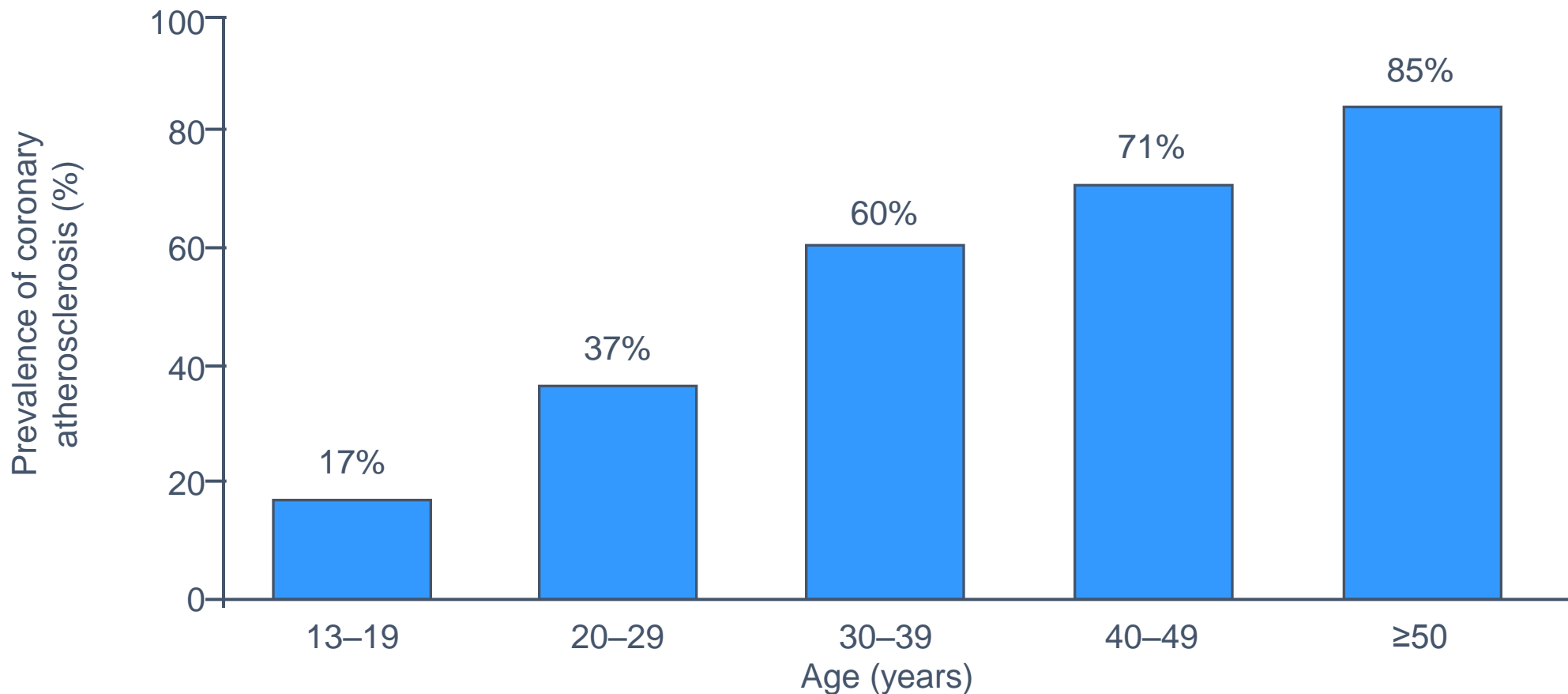
Kasuistika (MP, 35 let): rodinná anamnéza

- Otec +51 let náhle - zástava srdce, léčil se s DM. Matka 56 let – náhrada AO stenózy a hypercholesterolémie, má hypolipidemika. Otec matky hypercholesterolémie, + 65l. na zástavu srdce, měl DM, a jeho bratr měl DM. Matka matky + žlučník. Strýc AIM 41 l.
- Bratr 34 let - prodělal IM ve věku 34 let, je po AKB V 2/2015.
- Sestra 26 let - léčí se s hypercholesterolémií a má hypolipidemika.
- 3 děti - dvojčata 10 let, cholesterol vysoký, užívají hypolipidemika, dcera 7 let - norm. cholesterol.

Kasuistika (MP, 35 let)

Familiární hypercholesterolémie, heterozygot
- mutace v genu pro LDL-receptor, c.2072C>A; p.Ser691Ter
(p.Ser691*)

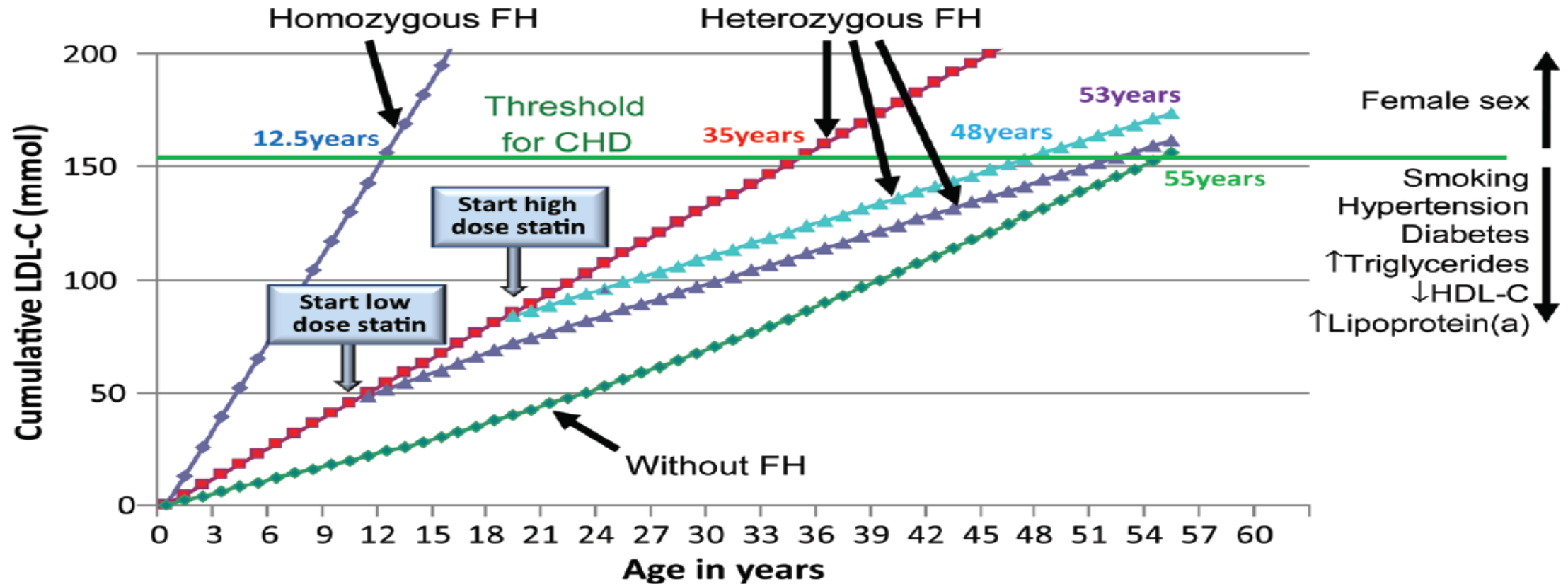
Ateroskleróza: kdy začala?



Data from 262 heart transplant donors.
Sites with **intimal thickness** ≥ 0.05 mm were defined as atherosclerotic.

Riziko LDL-C je v čase kumulativní

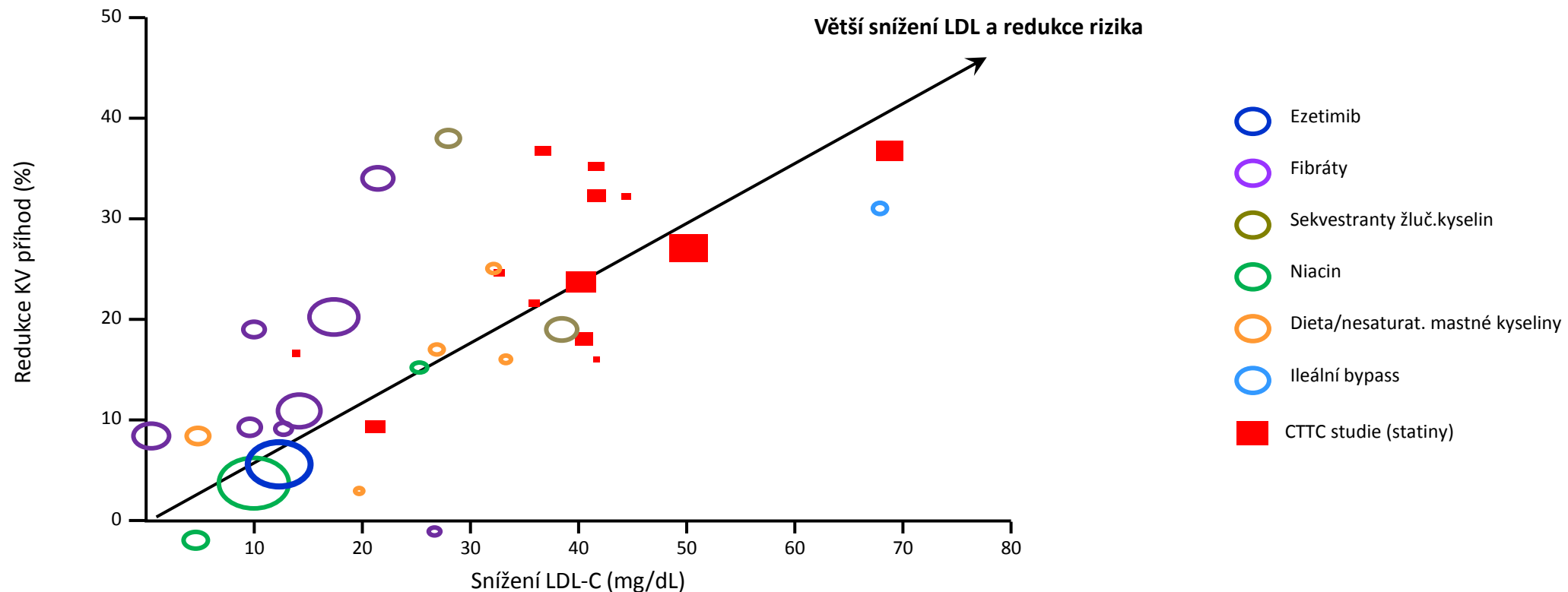
Kumulativní zátěž LDL-C u jedinců s a bez FH jako funkce věku při zahájení léčby statiny



This figure uses modelled data.
CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; FH, familial hypercholesterolemia; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.
Nordestgaard BG, et al. Eur Heart J 2013;34:3478–90.

Čím níže, tím lépe: proporcionální snížení KV příhod při velmi intenzivním snížení LDL-C

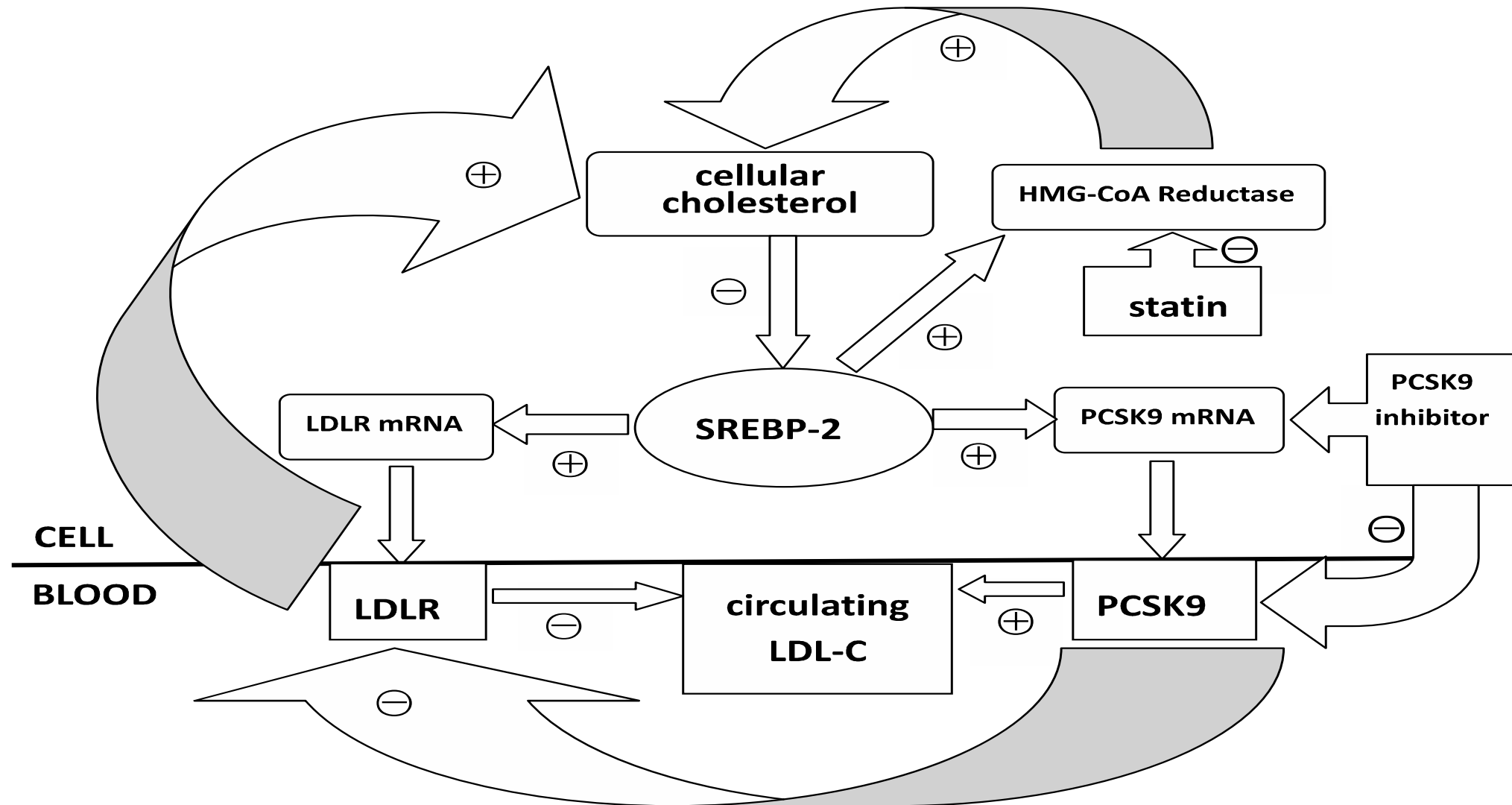
Každé snížení LDL-C o 1 mmol/l sníží roční KV riziko až o 28 %, **nezávisle na mechanismu**



Není prokázán žádný práh pro nízký LDL-C

Data from studies of non-statin lipid-lowering medications superimposed upon data from the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC) 2005 meta-analysis. The IMPROVE-IT trial was adequately powered to show the efficacy on incremental LDL-C lowering on CV outcomes. CV, cardiovascular; IMPROVE-IT, IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol. CTT Collaboration, et al. Lancet 2005;366:1267–78; CTT Collaboration. Lancet 2010;376:1670–81; Cannon CP, et al. N Engl J Med 2015;372:2387–97.

Úloha PCSK9 v intracelulární regulaci a homeostáze cholesterolu: **SREBP-2**



Kasuistika (MP, 35 let)

	AIM				
TC	9.05				
HDL-C	0.46				
LDL-C	6.87				
TAG	2.83				

TC, HDL-C, LDL-C, TAG: mmol/l

LDL-cholesterol

kombinační terapie



• Statiny

- ezetimib (Ezetrol)
- pryskyřice (Questran, colesvelam)
- niacin (Tredaptive)
- fibráty
- inhibitory PCSK9
- (*anti-sense: mipomersen*)

*vstřebávání cholesterolu
ve střevě (zdroj LDL)*

*syntéza apoB a VLDL
(prekursory LDL)*

katabolismus LDL

tvorba apoB

Kasuistika (MP, 35 let)

	-	Atorva 40			
TC	9.05	6.81			
HDL-C	0.46	0.75			
LDL-C	6.87	5.10			
TAG	2.83	3.30			

TC, HDL-C, LDL-C, TAG: mmol/l

Kasuistika (MP, 35 let)

	-	Atorva 40	Rosuva 40		
TC	9.05	6.81	5.75		
HDL-C	0.46	0.75	0.77		
LDL-C	6.87	5.10	4.46		
TAG	2.83	3.30	2.65		

TC, HDL-C, LDL-C, TAG: mmol/l

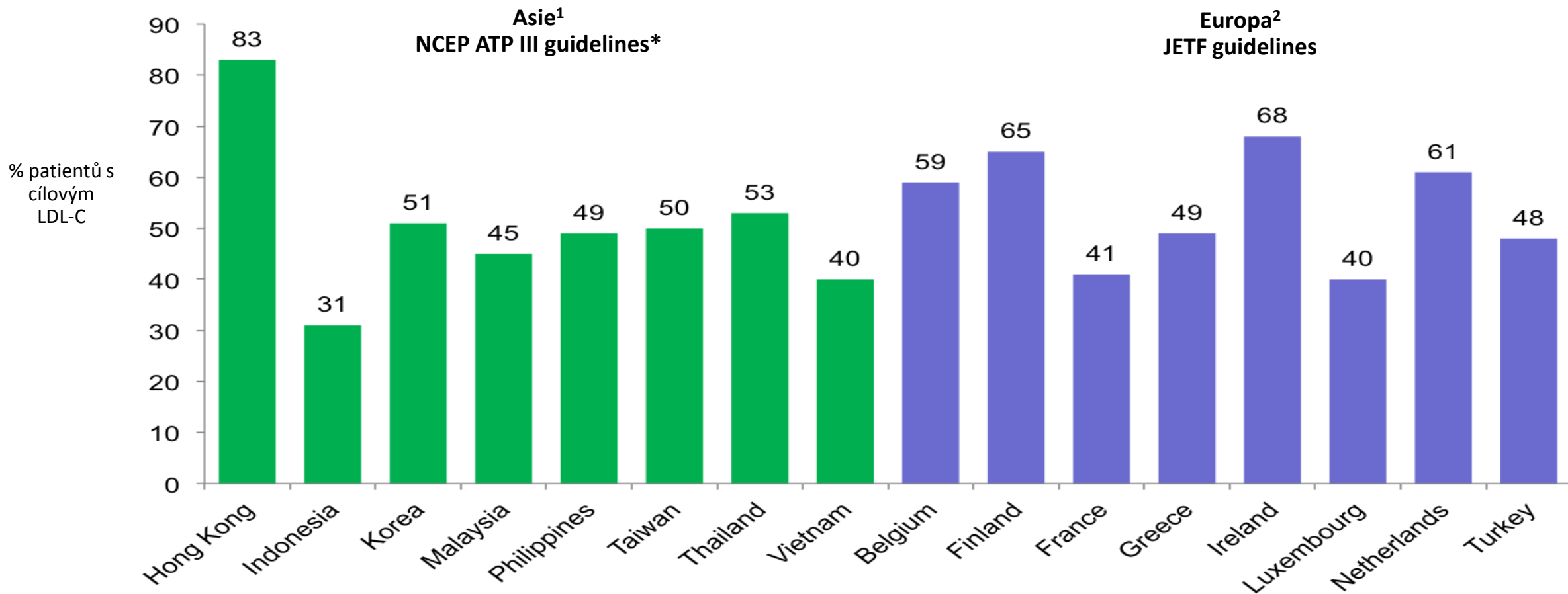
Kasuistika (MP, 35 let)

	-	Atorva 40	Rosuva 40	Rosuva 40 +E 10	
TC	9.05	6.81	5.75	4.8	
HDL-C	0.46	0.75	0.77	0.93	
LDL-C	6.87	5.10	4.46	3.15	
TAG	2.83	3.30	2.65	1.61	

TC, HDL-C, LDL-C, TAG: mmol/l

Cca polovina pacientů nedosahuje doporučené cíle LDL-C

Pacienti léčení hypolipidemiky >3 měsíce (stabilní medikace >6 týdnů)



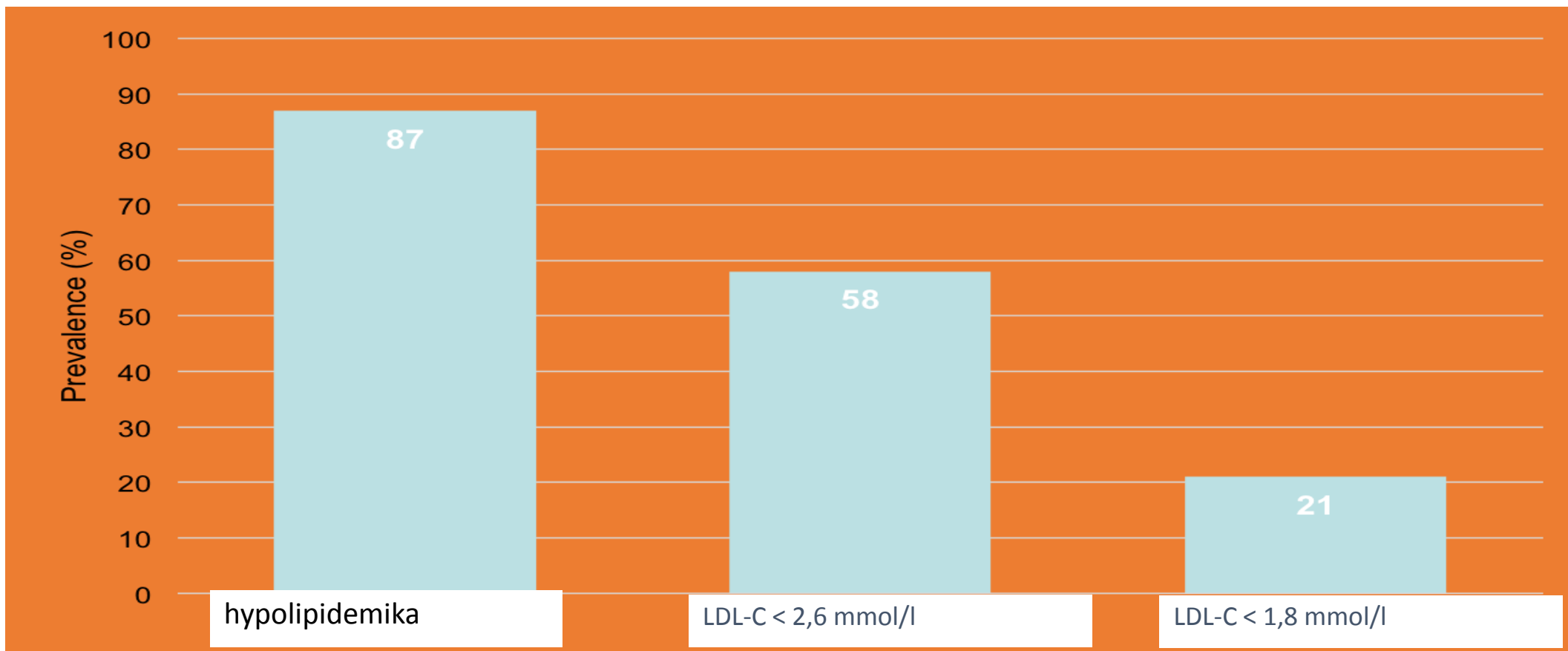
LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; JETF, Joint European Task Force;
NCEP ATP, National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel.

1.Park JE et al. Eur J Prev Cardiol 2012;19:781–94.

2.Hermans MP et al. Curr Med Res Opin 2010;26:445–54.

pouze 1 z 5 pacientů s IM dosahuje cíle LDL-C < 1,8 mmol/l
(přes léčbu statinem a dobrou adherenci)

EUROASPIRE IV: 7998 pacientů < 80 let s KVO*



*25% women, mean age 64 years, one third <60 years old, 2012–2013.

CHD, coronary heart disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction.

<http://www.escardio.org/about/press-releases/esc13-Amsterdam/Pages/euroaspire-iv-success-challenges-secondary-prevention-CVD-Europe.aspx>. [Accessed 23 October 2015].

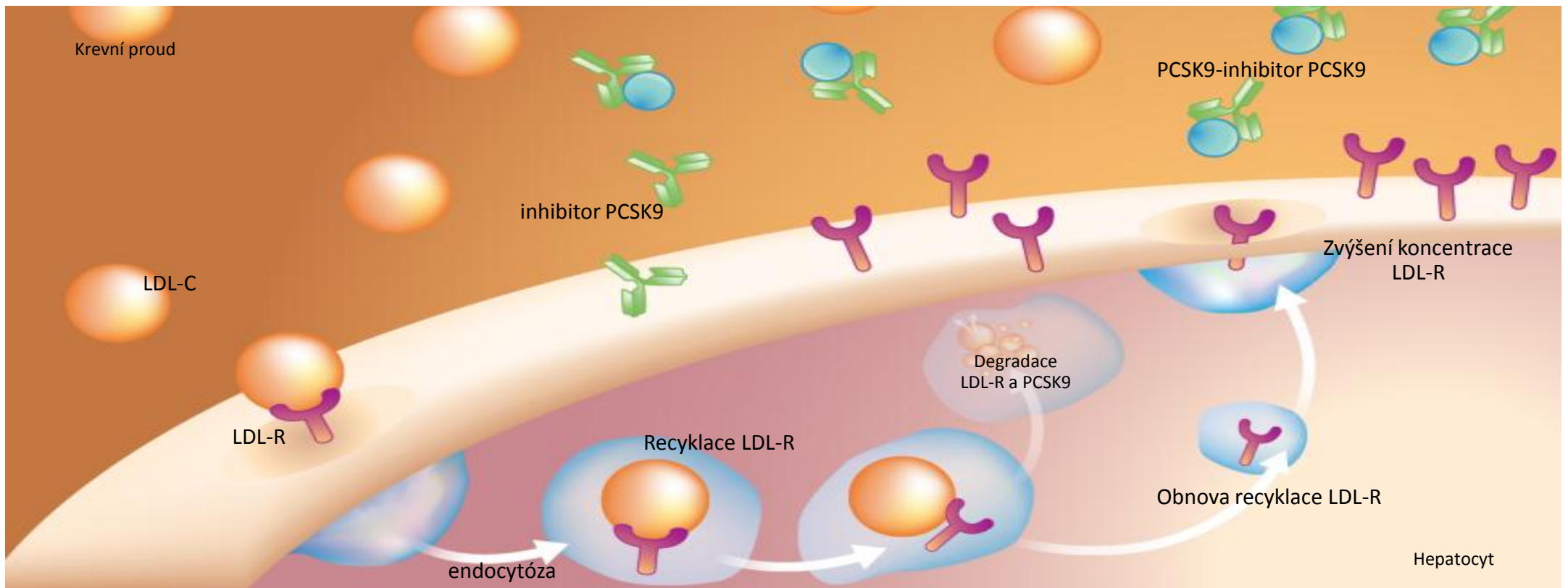
Kasuistika (MP, 35 let)

	-	Atorva 40	Rosuva 40	Rosuva 40 +E 10	Rosuva 40 + E 10 + iPCSK9
TC	9.05	6.81	5.75	4.8	1.87
HDL-C	0.46	0.75	0.77	0.93	0.66
LDL-C	6.87	5.10	4.46	3.15	0.82
TAG	2.83	3.30	2.65	1.61	1.05

TC, HDL-C, LDL-C, TAG: mmol/l

iPCSK9 představují inovativní hypolipidemikum:
inhibuje PCSK9, tím blokuje interakci PCSK9–LDL-receptor, zvyšuje expresi LDL-receptoru a zvyšuje clearance LDL-C

Přítomnost iPCSK9 = absence PCSK9
Více LDL-receptorů
Nižší plasmatický LDL-C



AMGEN[®]
Repatha[®]

CS

Repatha[®] 140 mg

инжекция / injekce / injectable / injekcija
injetável / injectabil / injekcia
еволокумаб / evolocumabum / evolocumab /

Repatha[®] 140 mg

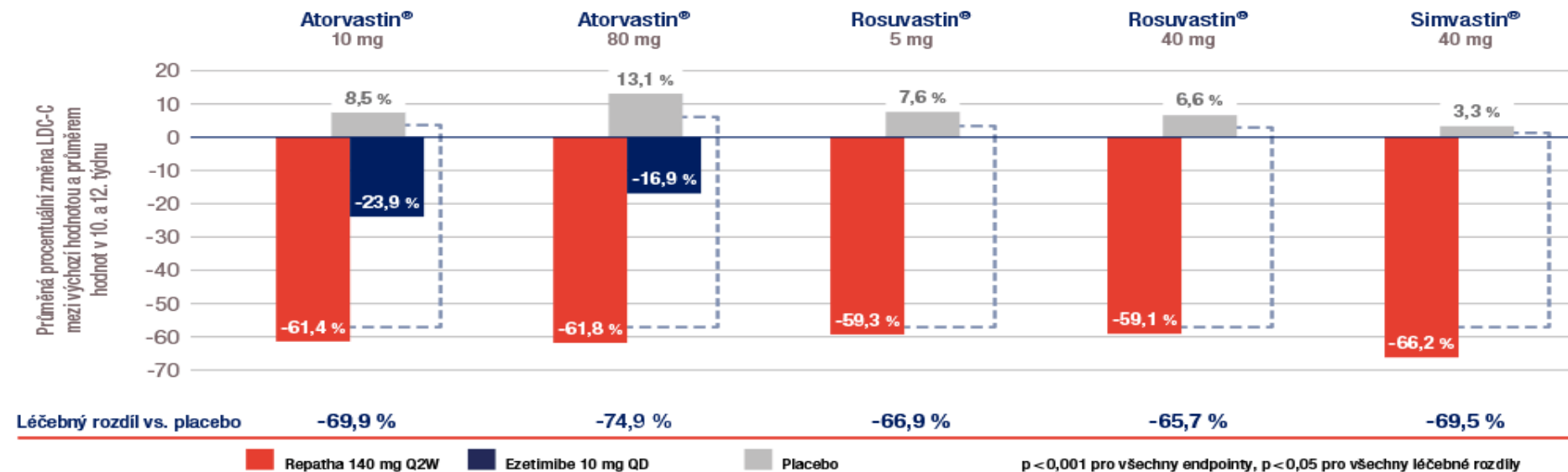
инжекция / injekce / injectable / injekcija
injetável / injectabil / injekcia
еволокумаб / evolocumabum / evolocumab /



Po přidání ke statinu redukoval inhibitor PCSK9 (evolokumab) LDL-C u pacientů s primární hypercholesterolémií nebo smíšenou dyslipidémií (studie LAPLACE 2)

Průměrná procentuální změna LDC-C mezi výchozí hodnotou a průměrem hodnot v 10. a 12. týdnu

- Přípravek Repatha® 140 mg 1× za 2 týdny v kombinaci se statiny redukoval LDL-C o dalších 66–75 % v porovnání s léčbou statiny a placebem⁷
- Přípravek Repatha® redukoval LDL-C konzistentně u všech pacientů bez ohledu na věk, rasu, výchozí LDL-C, BMI, KV riziko nebo přítomnost diabetu či hypertenze⁷





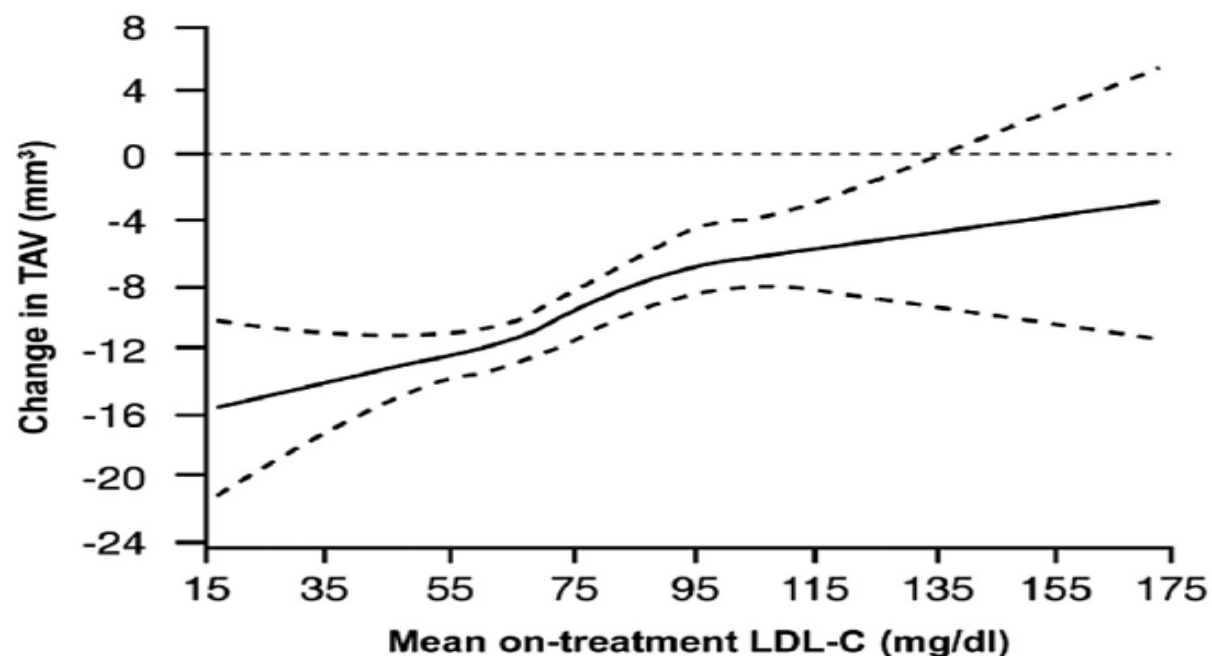
Atherosclerosis stabilization with PCSK-9 inhibition: An evolving concept for cardiovascular prevention



Jennifer G. Robinson ^{a,*}, Donald D. Heistad ^a, Keith A.A. Fox ^b

^a University of Iowa, USA

^b Edinburgh University, United Kingdom



IVUS: Regrese plátů při léčbě
Rosuvastatinem 40mg
 nebo
Atorvastatinem 80mg

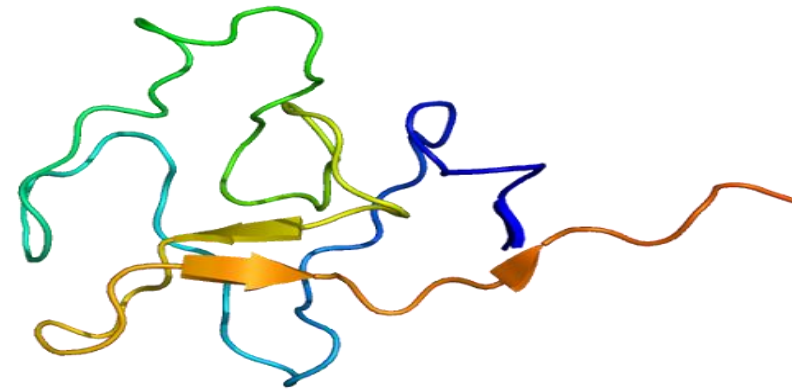
Fig. 1. Change in percent (PAV) and total atheroma volume (TAV) by coronary intra-vascular ultrasound by achieved mean LDL-C level on treatment with 18–24 months of rosuvastatin 40 mg or atorvastatin 80 mg ($n = 1881$). Adapted from Puri R, Nissen SE et al. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1465–1472 [13].

Kasuistika (MP, 35 let)

Lp(a)	549.3
<i>norma</i>	<i>0 - 75</i>

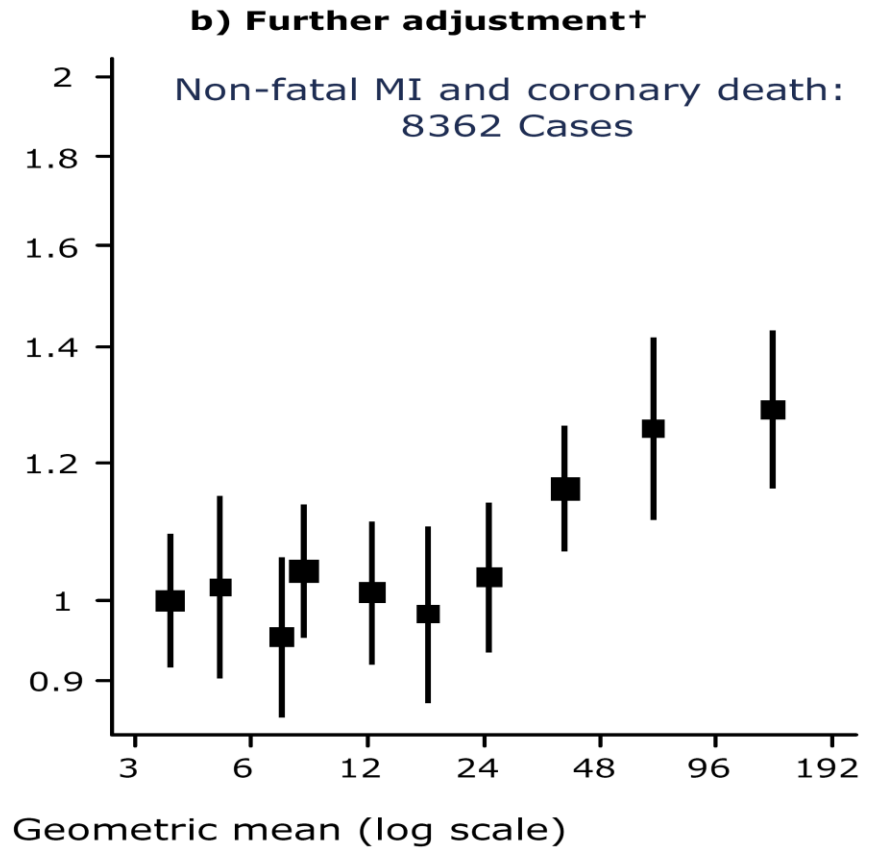
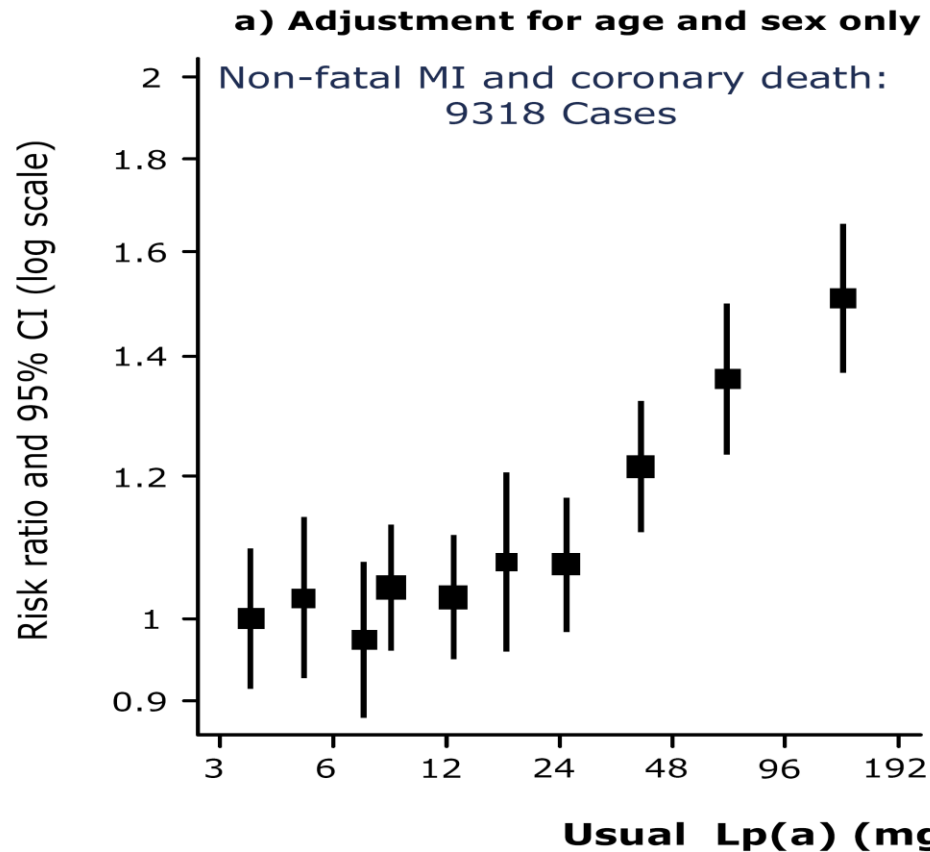
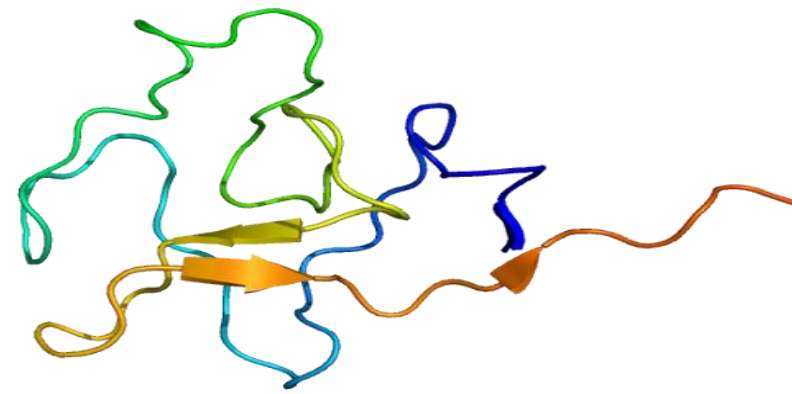
Lp(a): nmol/l

Lipoprotein (a)



- **podobá se LDL**
- **liší se tím, že na apoproteinu B-100 je navázána další bílkovina, podobná plasminogenu – apoprotein (a)**
- **Lp(a) je samostatným nezávislým rizikovým faktorem AS**
- Fyziologický význam apoproteinu (a) není známý
- vyskytuje se pouze u člověka, opic starého světa a ježků
- vykazuje vysokou homologii s plasminogenem, také geny pro apoprotein (a) plasminogen jsou v těsné blízkosti na chromozomu 6q26-27 a je mezi nimi vazba
- **Lp(a) kompetuje s plasminogenem o receptor s následným snížením jeho fibrinolytické aktivity**
- vyšší koncentrace apolipoproteinu (a) zlepšuje hojení ran
- jeho degradační produkty mají antiangiogenní aktivitu, s níž se spojuje i protinádorové působení
- Protinádorovým efektem apo (a) a zlepšením regenerace tkání se vysvětluje, že vysoké koncentrace apo (a) jsou spojené nejen s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění, ale u některých jedinců také s dlouhověkostí

Lipoprotein (a)

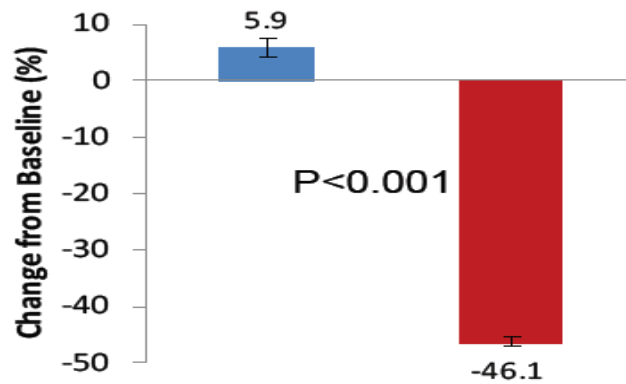


Možnosti snížení Lp (a)

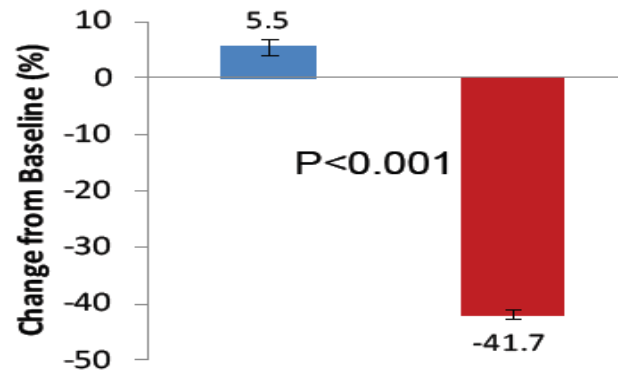
- *Dieta, životní styl: bez efektu*
 - *Statiny, fibráty: bez efektu*
 - *Snížení <10%: aspirin, L-karnitin, kyselina askorbová s L-lysinem, antagonisté kalcia, ACE inhibitory, androgeny, estrogeny, anti-estrogeny (tamoxifen), a thyroxin u hypothyreosních*
-
- Niacin
 - Inhibitory PCSK9
 - Lp(a) aferéza!

Změna Lp(a) (%) při léčbě inhibitory PCSK9

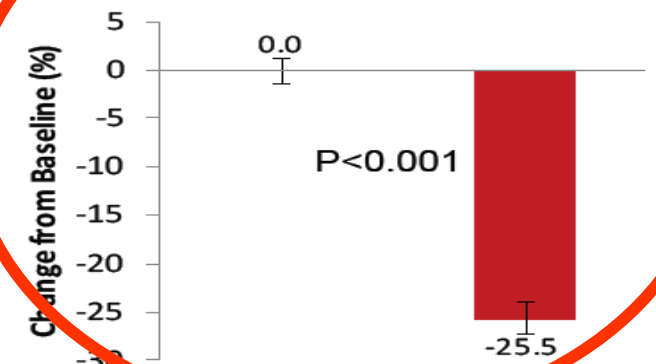
52% ↓ in Non-HDL-C



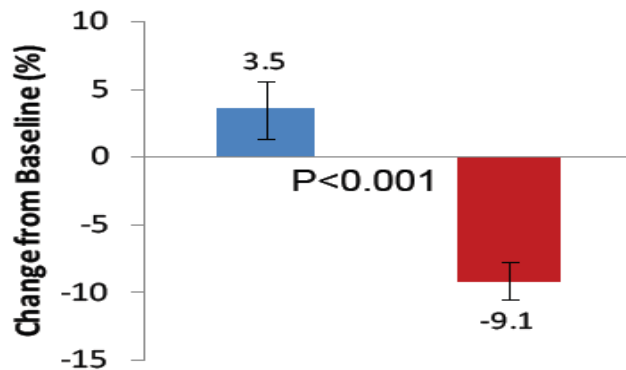
47% ↓ in ApoB



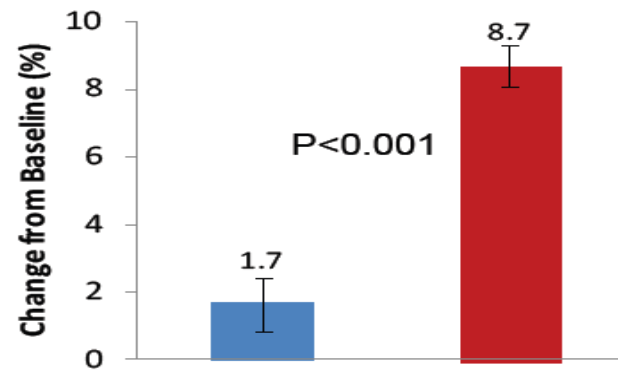
26% ↓ in Lp(a)



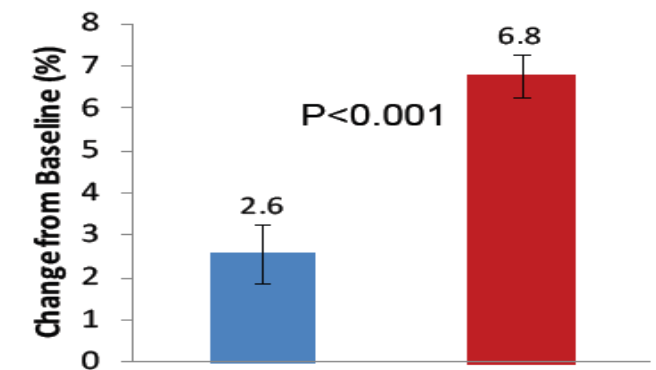
13% ↓ in Triglycerides



7% ↑ in HDL-C



4% ↑ in ApoA1



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



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

■ Standard of care alone
■ Evolocumab plus standard of care

Kasuistika (MP, 35 let)

Lp(a)	Rosuva 40 +E 10	Rosuva 40 + E 10 + iPCSK9
<i>nmol/l</i> <i>(norma 0-75)</i>	549.3	481.9

Lipoproteinová aferéza



Transition from LDL apheresis to evolocumab in heterozygous FH is equally effective in lowering LDL, without lowering HDL cholesterol.

Lappegård KT, Enebakk T, Thunhaug H, Hovland A.

Atherosclerosis. 2016 Aug;251:119-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.015.

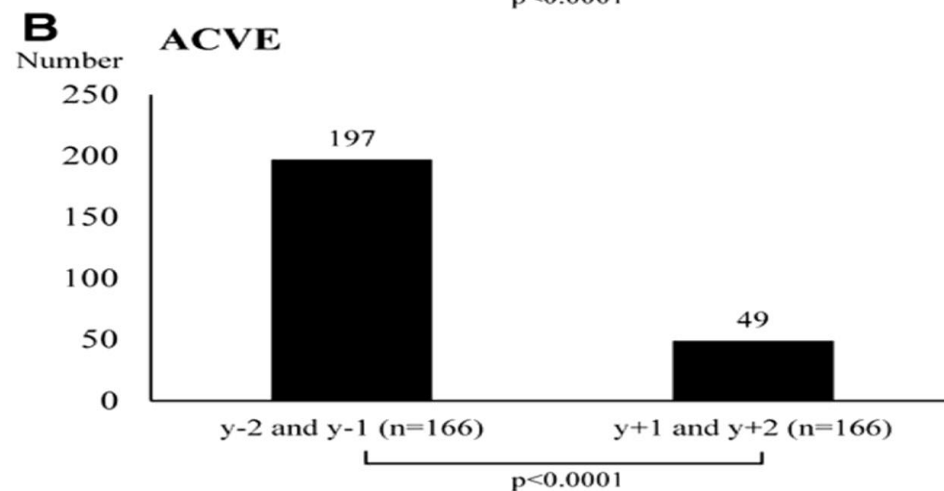
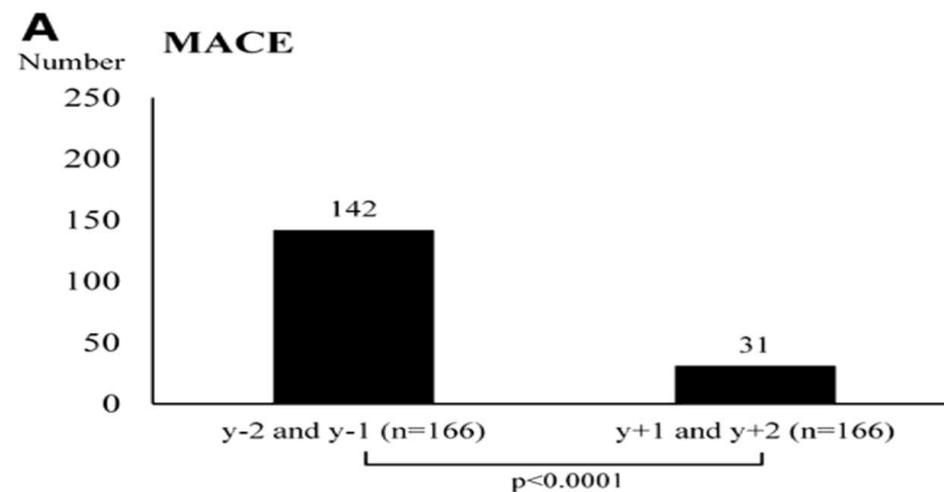
Vliv LA na lipoproteiny

	MF	IA	HELP	DSA	HP
Total cholesterol	43% -57%	49% -68%	42%-54%	48% -68%	49% -61%
LDL cholesterol	42% -62%	54% -82%	55%-61%	49% -85%	53% -76%
HDL cholesterol	6%-42%	7%-27%	0%-19%	4%-32%	5%-31%
Lp(a)	53% -60%	51% -72%	55%-68%	19% -70%	28% -74%
Triglycerides	37% -57%	34% -49%	20%-61%	26% -64%	29% -40%

DSA, dextran sulfate LDL adsorption; *HELP*, heparin-induced extracorporeal LDL precipitation; *HDL*, high-density lipoprotein; *HP*, hemoperfusion; *IA*, immunoadsorption; *LDL*, low-density lipoprotein; *Lp(a)*, lipoprotein(a); *MF*, membrane filtration.

High variation of values may be partially the result of differences in treated plasma and blood volumes.

Lipoproteinová aferéza u 170 pacientů s maximální tolerovanou hypolipidemickou léčbou, elevací Lp(a), a progresivním KVO snížila incidenci nových KV příhod o 78% za 2 roky



EVOLOKUMAB – biologická léčba jako cesta ke snížení LDL-cholesterolu: závěr

- Vyhodnocení kardiovaskulárních rizikových faktorů
- LDL-C: statin, ezetimib, iPCSK9, lipoproteinová aferéza
- Lipoprotein (a): (niacin), iPCSK9, lipoproteinová aferéza
- Cíl: snížení kardiovaskulární morbidity a mortality

*Děkuji
za pozornost !*

Zkrácená informace o léčivém přípravku REPATHA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedno předplněné pero obsahuje evolocumabum 140 mg v 1 ml roztoku.

Léková forma: Injekční roztok.

Terapeutické indikace: Léčba primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšené dyslipidemie u dospělých jako přídavek k dietě a to: 1. v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu nebo, 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších.

Účinek přípravku Repatha na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl dosud stanoven.

Dávkování a způsob podání: Přípravek Repatha se podává subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. Přípravek Repatha je určený pro podávání samotnými pacienty po řádném vyškolení, případně vyškolenou osobou k podávání tohoto přípravku.

Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie u dospělých: Doporučená dávka je 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní. *Homozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších:* Úvodní doporučená dávka je 420 mg 1x měsíčně. Pokud nebylo po 12 týdnech dosaženo klinicky významné odpovědi na léčbu, frekvenci dávek je možné zvýšit na 420 mg 1x za 2 týdny. Pacienti na aferéze mohou zahájit léčbu dávkou 420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu aferézy.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Porucha funkce ledvin: Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m²) nebyli studováni a u této skupiny pacientů lze přípravek Repatha používat s opatrností.

Porucha funkce jater: Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a přípravek Repatha se má používat s opatrností. Suchý přírodní kaučuk: Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat alergické reakce.

Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: S přípravkem Repatha nebyly provedené žádné formální lékové studie interakcí. V klinických studiích s přípravkem Repatha byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem.

Při použití kombinace statinu a přípravku Repatha není nutná úprava dávky statinu.

Fertilita, těhotenství a kojení: Údaje o podávání přípravku Repatha těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Přípravek Repatha lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu evolokumabem. Není známo, zda se evolokumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Repatha. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu evolokumabu na fertilitu u člověka.

Nežádoucí účinky: Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v hlavních klinických kontrolovaných studiích u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií při podávání doporučených dávek byly nasopharyngitis (4,8 %), infekce horních cest dýchacích (3,2 %), bolest zad (3,1 %), artralgie (2,2 %), chřipka (2,3 %) a nauzea (2,1 %). Bezpečnostní profil u populace pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií odpovídal profilu prokázanému u populace pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií.

Zvláštní opatření pro uchovávání: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky může být přípravek Repatha uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) v původním obalu a musí se použít do 1 měsíce*.

Držitel rozhodnutí o registraci: Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemsko

Registrační číslo EU/1/15/1016/003

Datum revize textu: září 2016

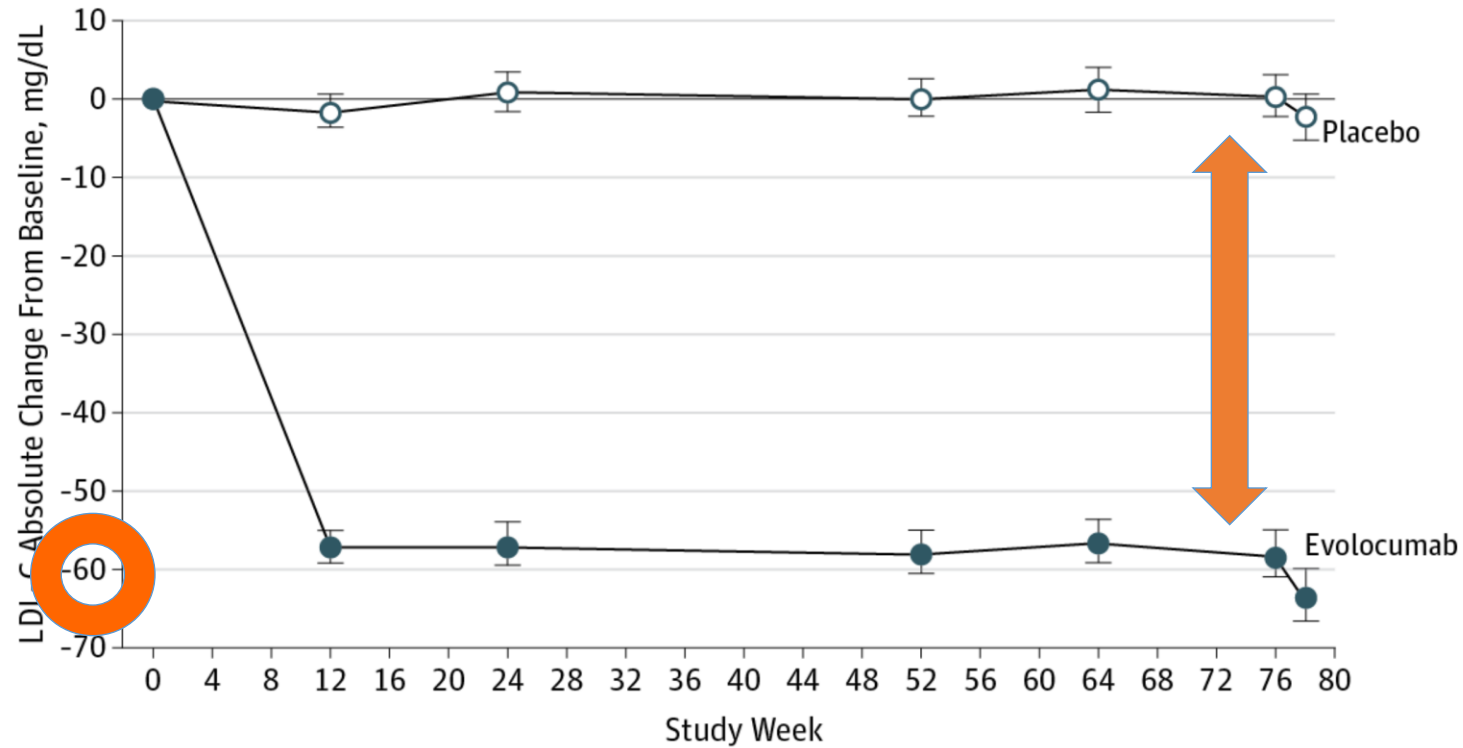
Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

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

The GLAGOV Randomized Clinical Trial

JAMA. Published online November 15, 2016. doi:10.1001/jama.2016.16951



No. of patients

Placebo	484	446	441	447	441	425	418
Evolocumab	484	456	452	444	449	426	434

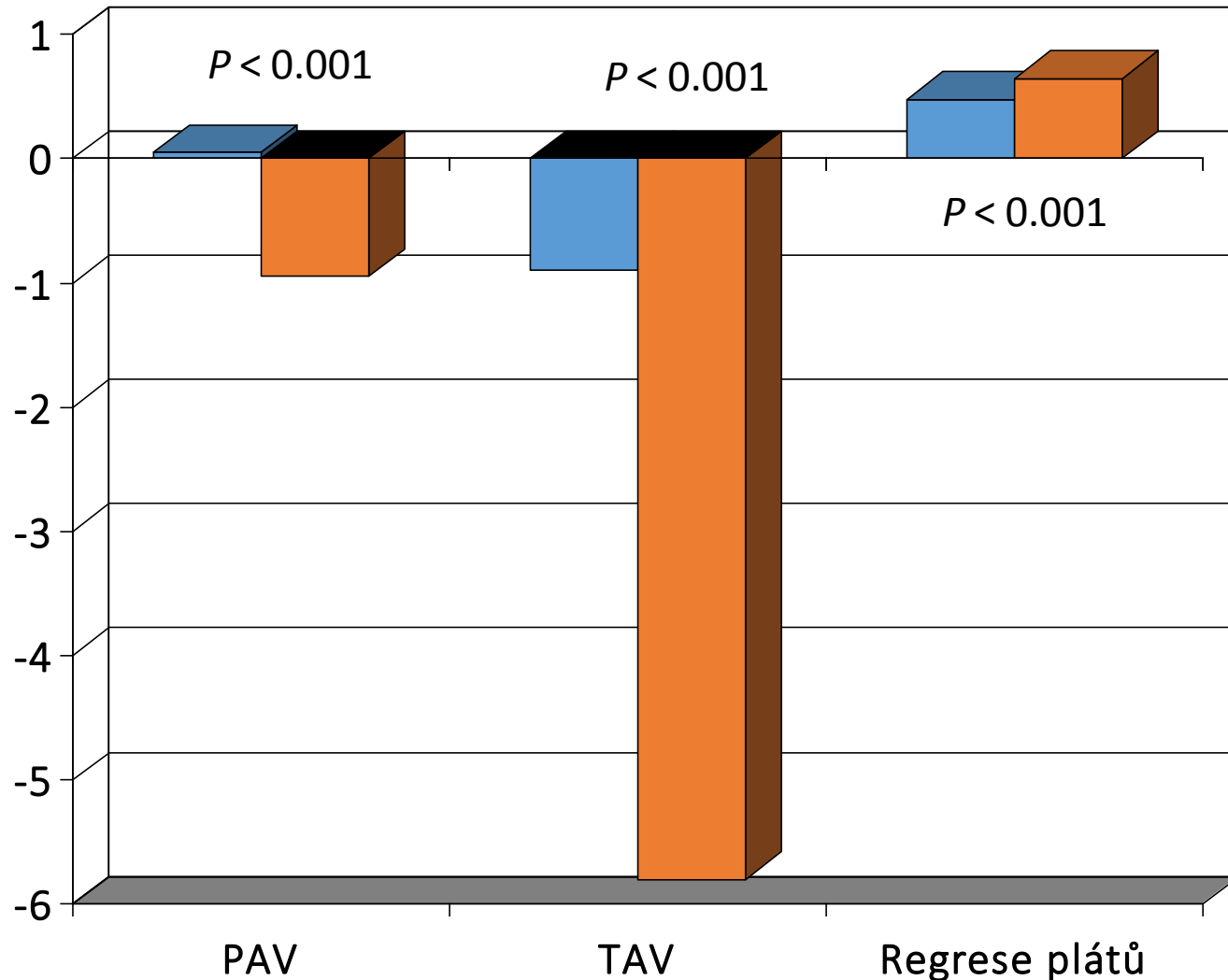
Figure Legend:

Mean Absolute Change in LDL-C Level Error bars indicate 95% CIs. LDL-C indicates low-density lipoprotein cholesterol. To convert LDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259.

From: **Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients.**

The GLAGOV Randomized Clinical Trial

JAMA. Published online November 15, 2016. doi:10.1001/jama.2016.16951



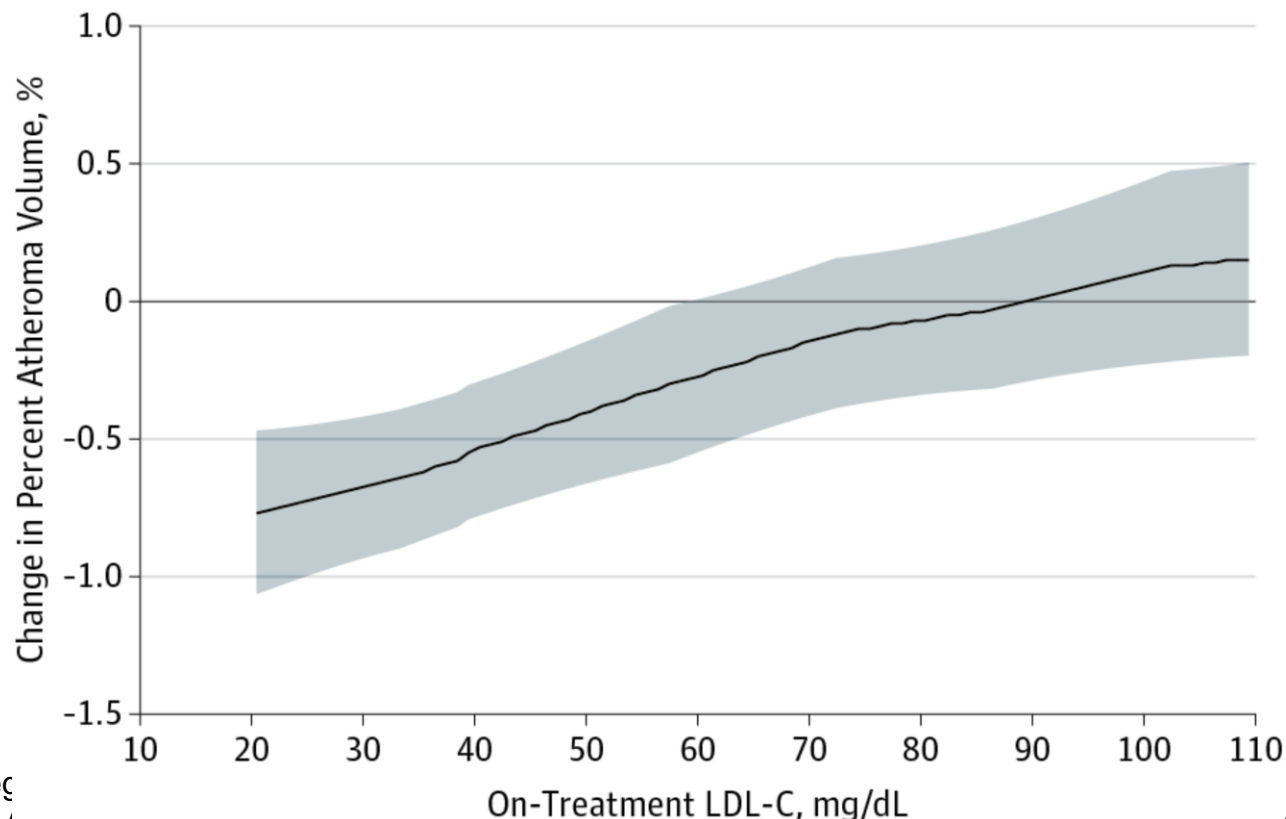
- PAV=percent atheroma volume (%)
- TAV=total atheroma volume (mm³)
- Regrese plátů vyjádřeno jako PAV (%).
-

Placebo
Repatha

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

The GLAGOV Randomized Clinical Trial

JAMA. Published online November 15, 2016. doi:10.1001/jama.2016.16951



Čím níže, tím lépe:
proporcionální snížení
objemu plátu při velmi
intenzivním snížení
LDL-C

Figure Legend
Post Hoc Analysis Examining the Relationship Between Achieved LDL-C Level and Change in Percent Atheroma Volume
Local regression (LOESS) curve illustrating the post hoc analysis of the association (with 95% confidence intervals) between achieved low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and the change in percent atheroma volume in all patients undergoing serial IVUS evaluation. Curve truncated at 20 and 110 mg/dL owing to the small number of values outside that range. To convert LDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259.