

# PŘIŠEL, DOSTAL, ODEŠEL



*Biologickou léčbu PCSK9-i*

R.Češka

Centrum preventivní kardiologie

III.Interní klinika 1.LF UK a VFN

Praha





# PCSK9 - inhibitory

## Biologická léčba hypercholesterolémie

Podávání s.c.

1x za 2 týdny (4 týdny)

# PCSK9 – inhibitory ovlivňují LDL-C, ale i Lp/a/

- **Evolokumab Repatha**

- **Alirokumab Praluent**

- ~~*Bococizumab*~~

# PCSK9-i

## „biologická“ léčba HLP

- Efektivně ovlivňuje lipidy

- LDL-C
- Lp/a/
- Další

- **Nízký výskyt NÚ**

- I když sníží lipidy k velmi nízkým hodnotám
- Specificky testovány kognitivní funkce

- Ovlivňují pozitivně aterotrombotická KVO

- IM, CMP, revaskularizace, mortalita....
- U různých sledovaných podskupin

*SPC Praluent, listopad 2017*

*SPC Repatha, 8. května 2018*

Sabatine MS et al. *Am Heart J* 2016;173:94-101.

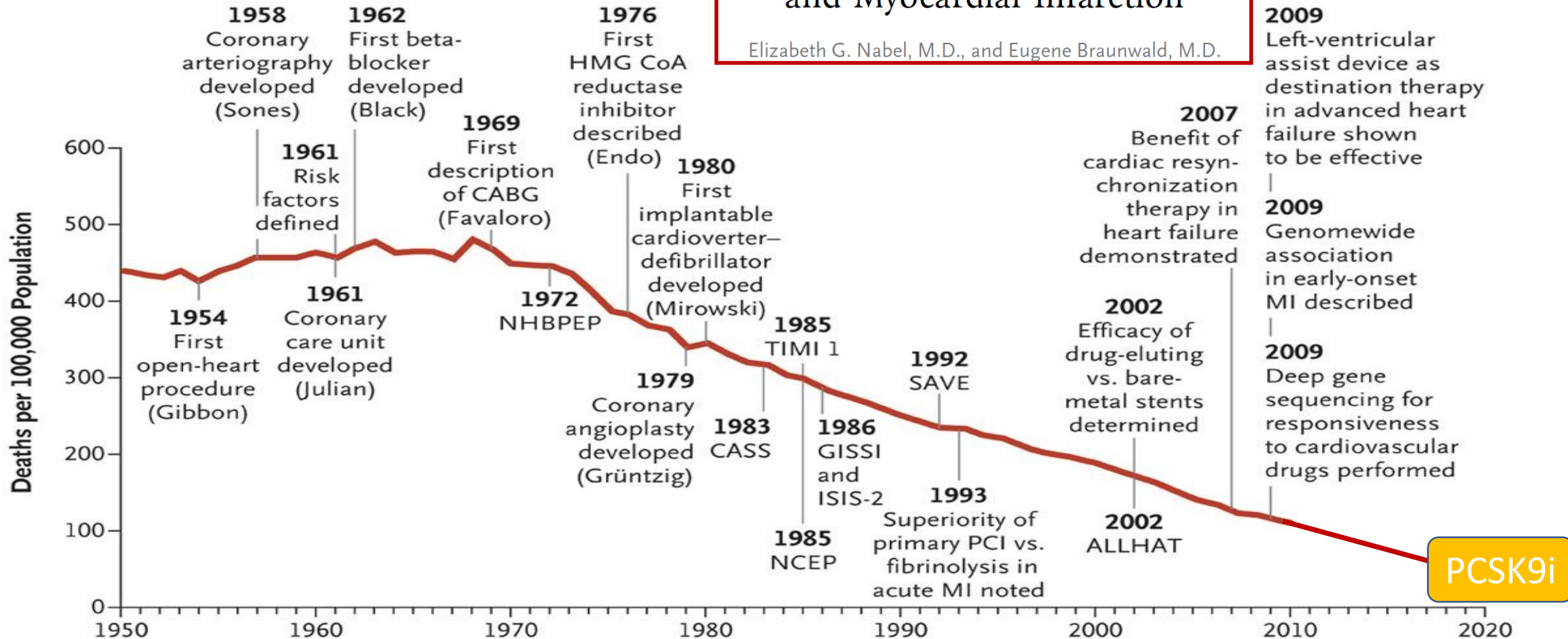
Schwartz G.G., *N Engl J Med* 2018; 379:2097-2107.

Giugliano RP *Lancet* 2017; 390: 1962–71.

Robert P. Giugliano, *N Engl J Med* 2017; 377:633-643.

# A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction

Elizabeth G. Nabel, M.D., and Eugene Braunwald, M.D.



# Pacient s IM přišel, dostal, odešel

*Biologickou léčbu PCSK9-i*

- Proč?

- Kdy?

- Jak?



# Pacient s IM přišel, dostal, odešel

*Biologickou léčbu PCSK9-i*

- Proč?

- Kdy?

- Jak?

# Rizikové faktory aterosklerózy

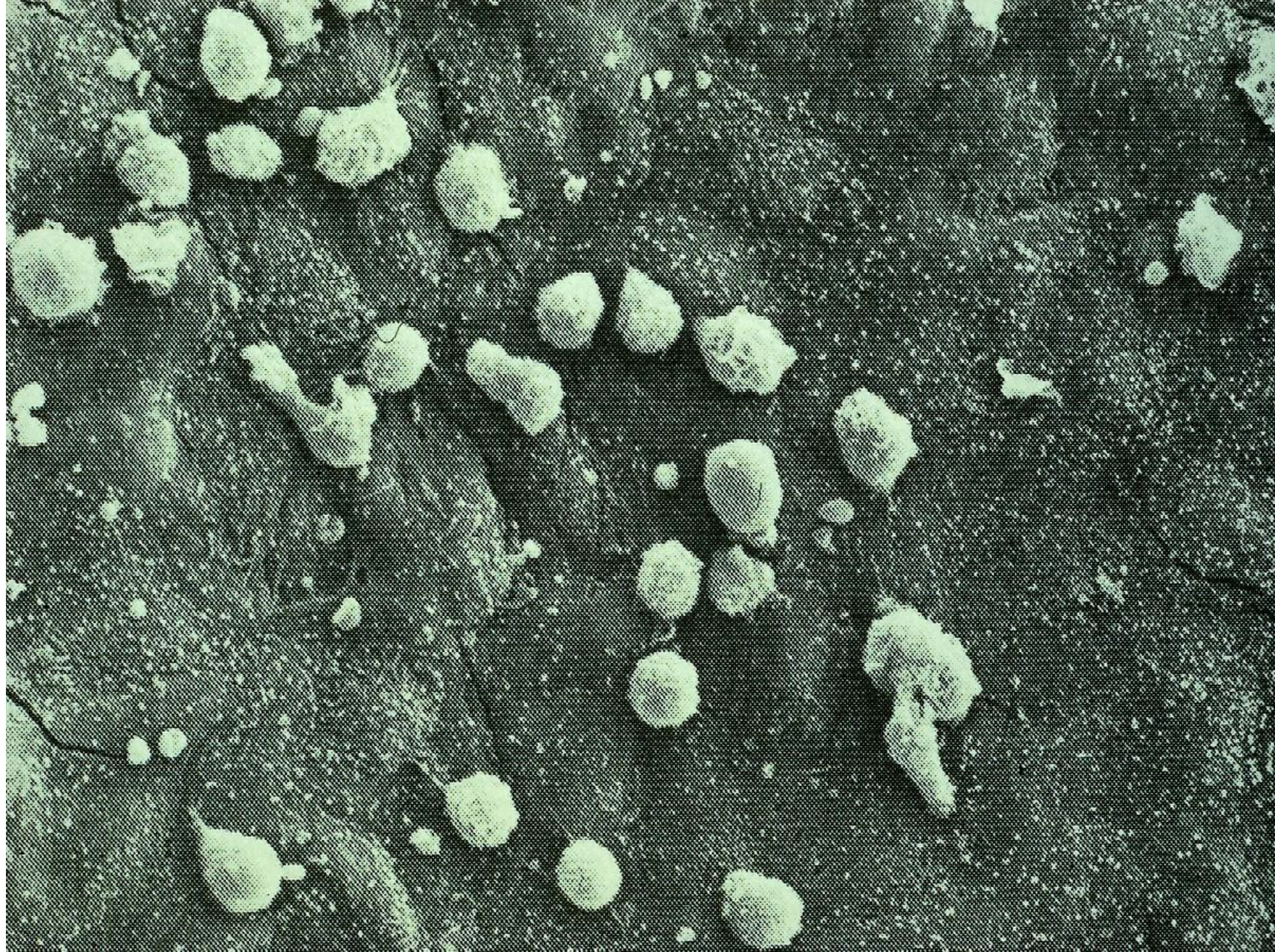
## Klasický koncept

### OVLIVNITELNÉ

- hyperlipoproteinémie
- kouření
- obezita
- diabetes mellitus
- arteriální hypertenze
- Lp(a), hsCRP, homocystein
- trombogenní faktory .....

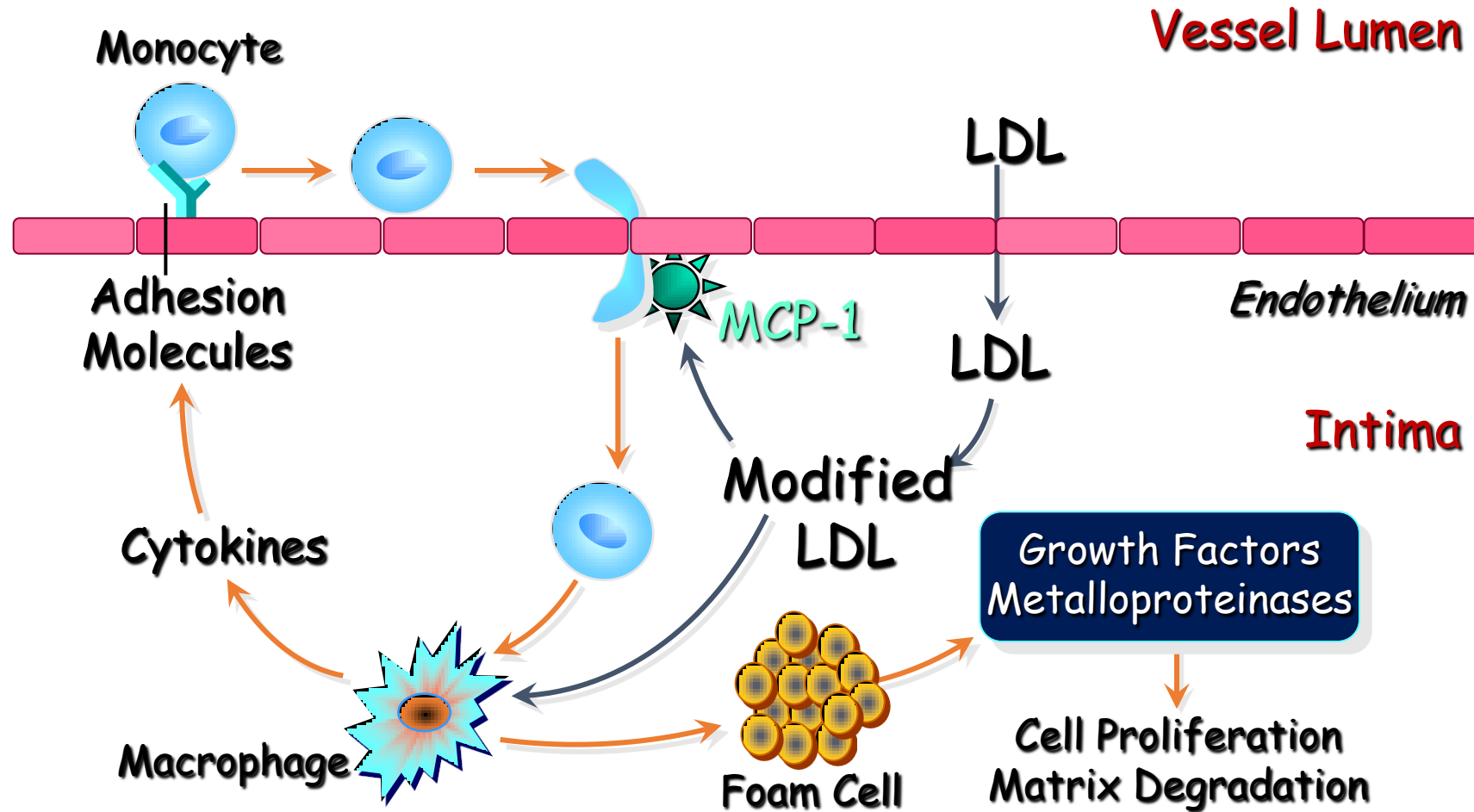
### NEOVLIVNITELNÉ

- věk
- pohlaví
- genetické faktory





# Makrofágy a pěnové buňky exprimují růstové faktory a proteinázy



# Kauzální rizikové faktory, akcelerátory a markery aterosklerózy

**LDL C**

**kauzální faktor**

- Kouření
- Diabetes
- Hypertenze

akcelerátor  
akcelerátor  
akcelerátor

- Homocystein
- CRP

marker  
marker

# Primární cíl léčby HLP/DLP



**LDL-C**

**Čím níže – Tím lépe**

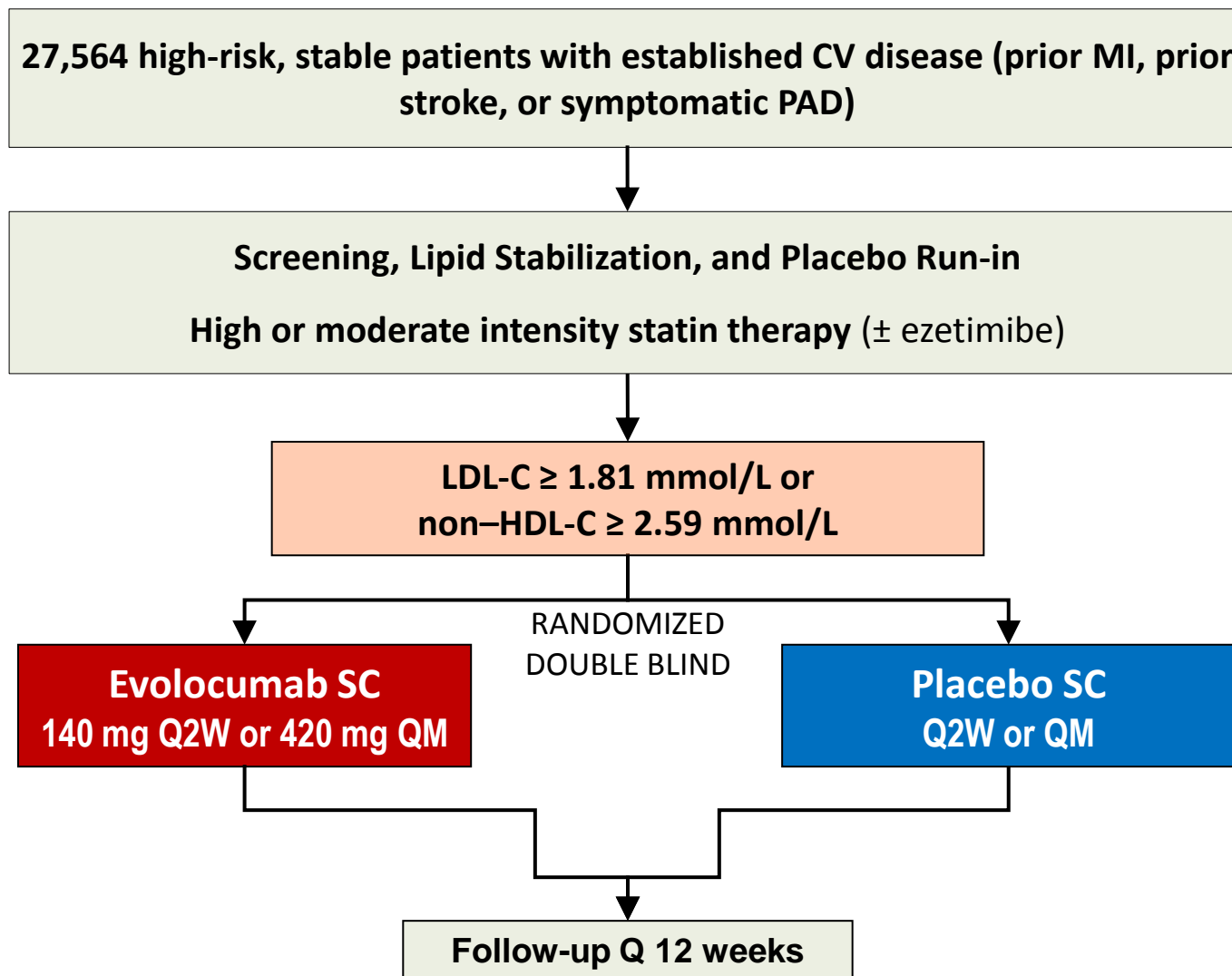
# Primární cíl léčby HLP/DLP

**LDL-C mmol/l**

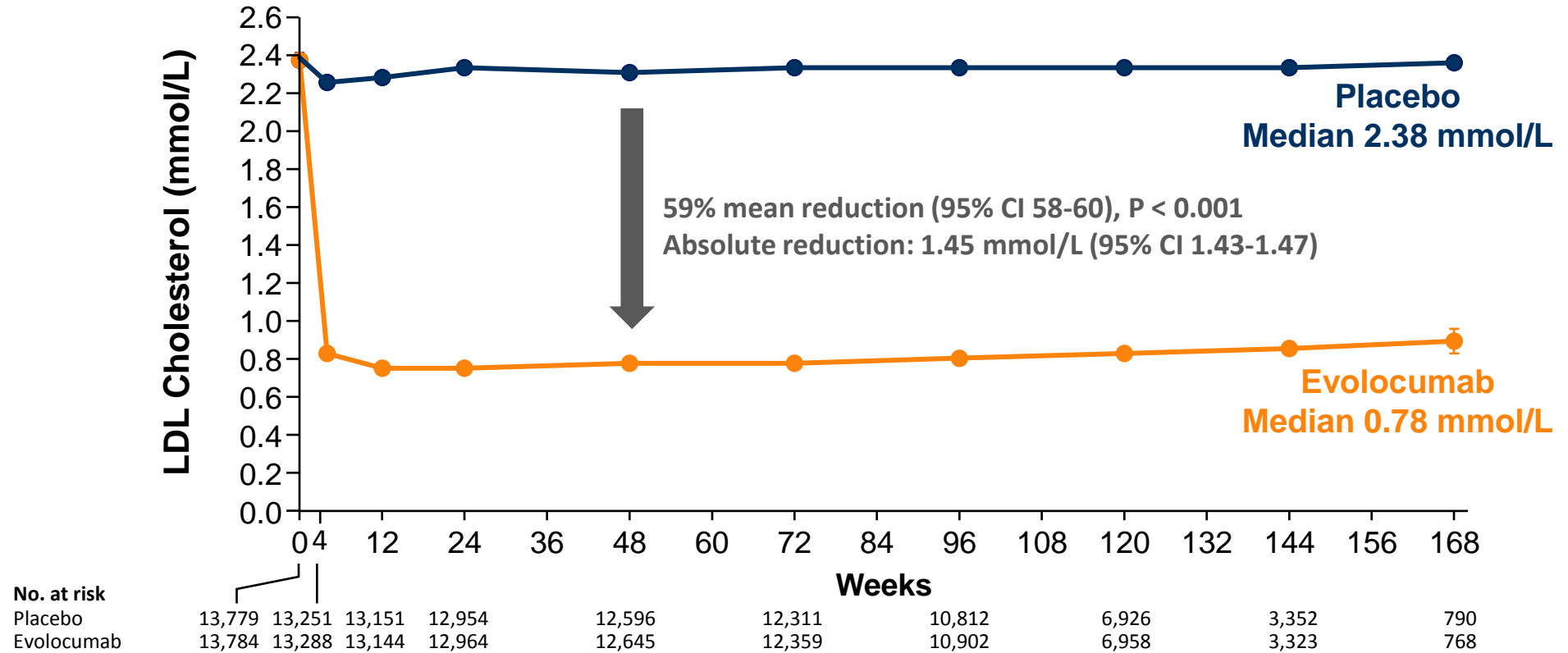
- **Obecná populace** <3,0
- **Nejvyšší riziko** <1,8



# Design studie

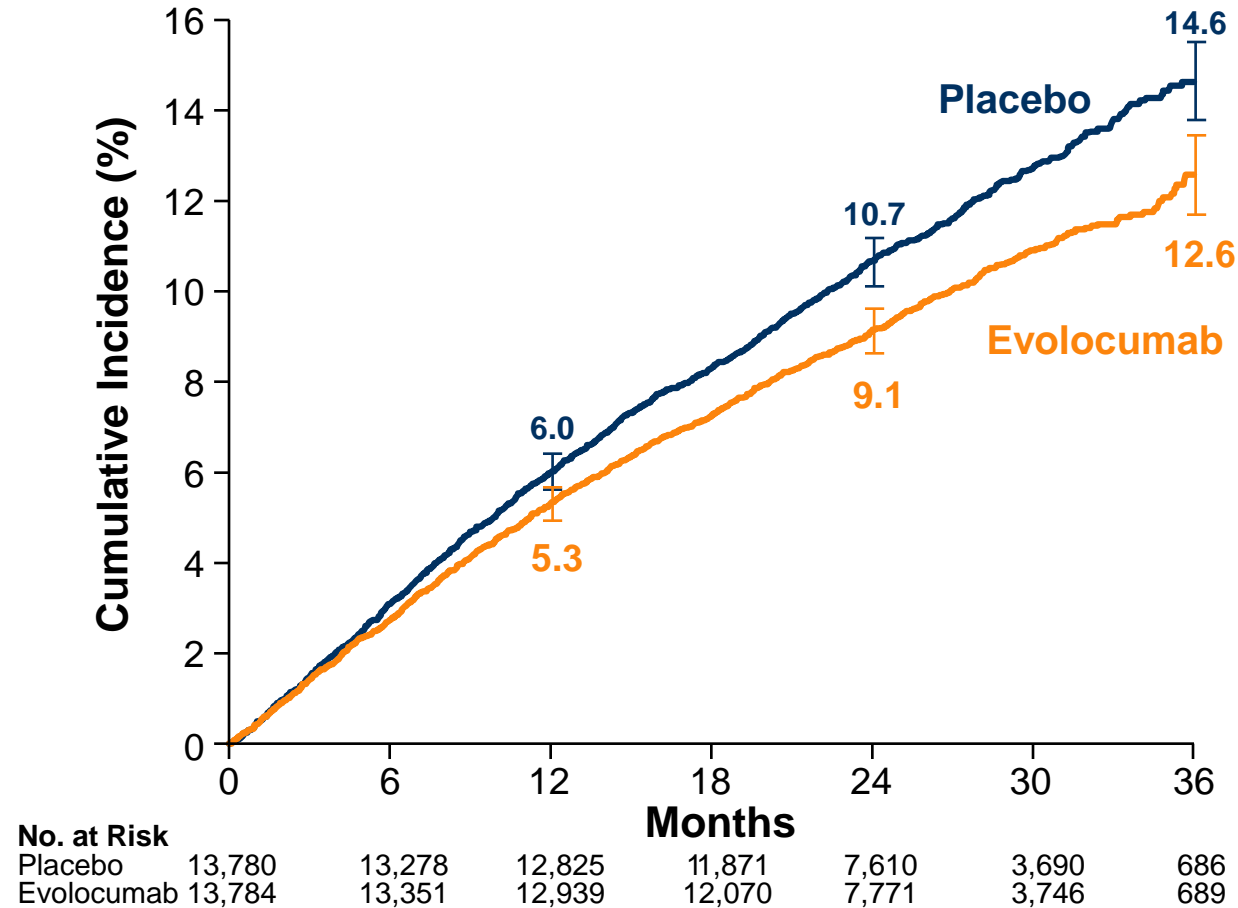


# Medián LDL-C v čase:



**LDL-C was significantly reduced in the evolocumab group (median: 0.78 mmol/L) including 42% who achieved levels  $\leq 0.65$  mmol/L vs < 0.1% in the placebo group**

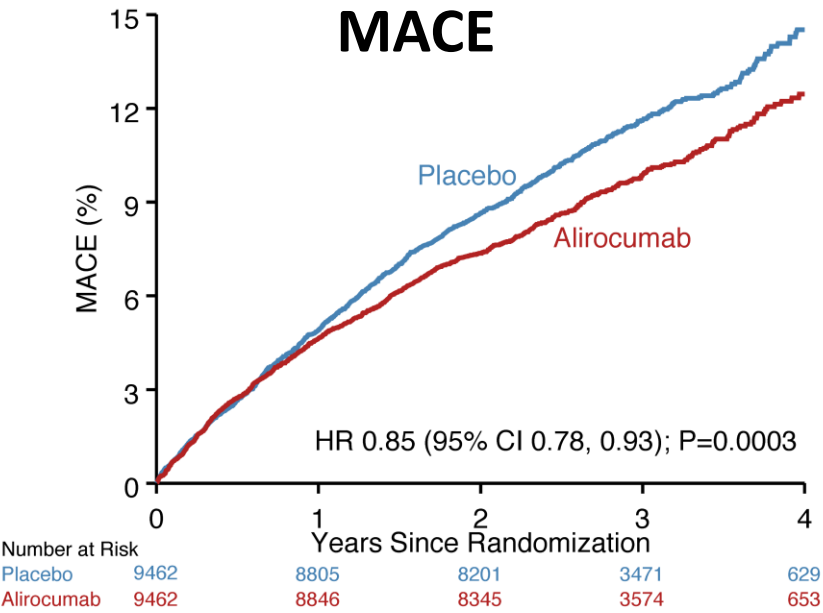
# Primární cílový ukazatel: KV úmrtí, IM, CMP, hospitalizace pro NAP nebo koronární revaskularizace



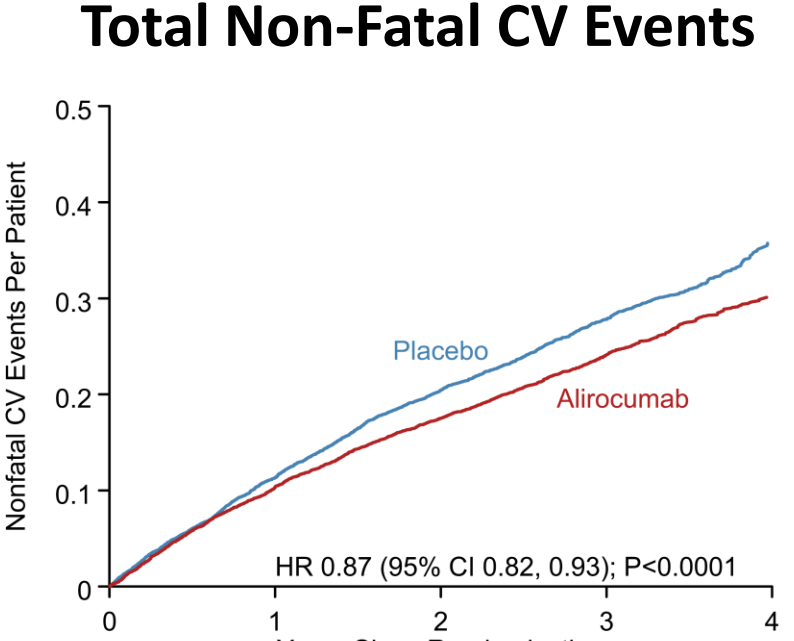
HR 0.85 (95% CI 0.79 to 0.92);  $P < 0.001$

**-15 %**

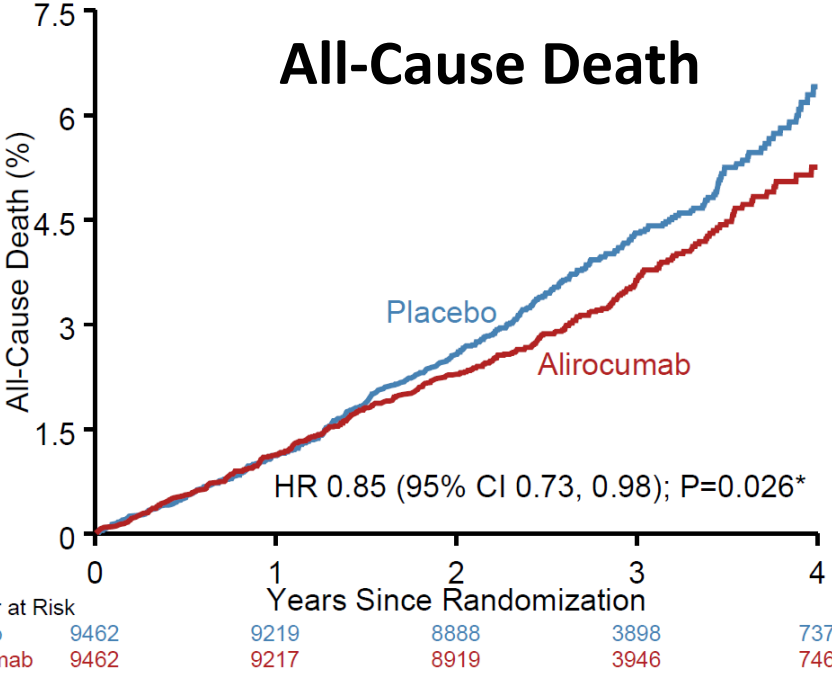
# Souhrn výsledků studie Odyssey Outcomes s alirokumabem



Schwartz GG, et al *NEJM* 2018;379:2097



Szarek M et al. *JACC* 2019;73:387



Schwartz GG, et al *NEJM* 2018;379:2097

\* Nominal p-value

- Placebo
- Alirocumab

# Pacient s IM přišel, dostal, odešel

## *Biologickou léčbu PCSK9-i*

- Proč?

- Kdy?

- Jak?

# Dvě indikace pro podání PCSK9-i

**FH**

**Sekundární  
prevence**

# Kategorie rizika

<b>Very high-risk</b>	<p>Subjects with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery.</li> <li>• DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension.</li> <li>• Severe CKD (GFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥10%.</li> </ul>
<b>High-risk</b>	<p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol &gt;8 mmol/L (&gt;310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg.</li> <li>• Most other people with DM (with the exception of young people with type 1 DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk).</li> <li>• Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥5% and &lt;10%.</li> </ul>
<b>Moderate-risk</b>	<p>SCORE is ≥1% and &lt;5% at 10 years. Many middleaged subjects belong to this category.</p>
<b>Low-risk</b>	<p>SCORE &lt;1%.</p>

# Analýza lipidů

Recommendations	Class	Level
<b>LDL-C has to be used as the primary lipid analysis.</b>	<b>I</b>	<b>C</b>
HDL-C is recommended to be analysed before treatment.	<b>I</b>	<b>C</b>
TG adds information about risk, and is indicated for diagnosis and choice of treatment.	<b>I</b>	<b>C</b>
Non-HDL-C is recommended to be calculated, especially in subjects with high TG.	<b>I</b>	<b>C</b>
When available, apoB should be an alternative to non-HDL-C.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Lp(a) should be recommended in selected cases at high-risk, for reclassification at borderline risk, and in subjects with a family history of premature CVD.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
TC may be considered but is usually not enough for the characterization of dyslipidaemia before initiation of treatment.	<b>IIb</b>	<b>C</b>



# Léčebný cíl - lipidy

Recommendations	Class	Level
<b>LDL-C is recommended as the primary target for treatment</b>	<b>I</b>	<b>A</b>
TC should be considered as a treatment target if other analyses are not available.	<b>IIa</b>	<b>A</b>
Non-HDL-C should be considered as a secondary treatment target.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
ApoB should be considered as a secondary treatment target, when available.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
HDL-C is not recommended as a target for treatment.	<b>III</b>	<b>A</b>
The ratios apoB/apoA1 and non-HDL-C/HDL-C are not recommended as targets for treatment.	<b>III</b>	<b>B</b>

# Léčebné cíle kardiovaskulární prevenci

<b>Smoking</b>	No exposure to tobacco in any form.
<b>Diet</b>	Healthy diet low in saturated fat with a focus on whole grain products, vegetables, fruit and fish.
<b>Physical activity</b>	2.5–5 h moderately vigorous physical activity per week or 30–60 min most days.
<b>Body weight</b>	BMI 20–25 kg/m <sup>2</sup> , waist circumference <94 cm (men) and <80 cm (women).
<b>Blodd pressure</b>	<140/90 mmHg.
<b>Lipid LDL-C is the primary target</b>	<b>Very high-risk: LDL-C &lt;1.8 mmol/L (70 mg/dL)</b> or a reduction of at least 50% if the baseline is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL).
	<b>High-risk: LDL-C &lt;2.6 mmol/L (100 mg/dL)</b> or a reduction of at least 50% if the baseline is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL).
	Low to moderate risk: LDL-C <3 mmol/L (115 mg/dL).
	Non-HDL-C secondary targets are <2.6, 3.4 and 3.8 mmol/L (100, 130 and 145 mg/dL) for very high-, high- and moderate-risk subjects, respectively.
	HDL-C: no target, but >1.0 mmol/L (40 mg/dL) in men and >1.2 mmol/L (48 mg/dL) in women indicates lower risk.
	TG: no target but <1.7 mmol/L (150 mg/dL) indicates lower risk and higher levels indicate a need to look for other risk factors.
<b>Diabetes</b>	HbA1c: <7% (<8.6 mmol/L).



Jaký LDL-C pro sebe považujete za optimální?

1. 2,0 - 3,0 mmol/l
2. 1,0 - 2,0 mmol/l
3. 0,5 - 1,0 mmol/l
4. 0,0 - 0,5 mmol/l

# Hypolipidemia ve světle doporučení ESC/EAS 2016

Recommendations	Class	Level
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Statin</li> <li>2. Ezetimib</li> <li>3. Pryskyřice</li> <li>4. <b>PCSK9i</b></li> </ol>	A
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrant or these combined, should be considered.		C
If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.		B
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.		C
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.		IIIb

# PCSK9 - inhibitory

NEJSOU

náhradou stávající terapie

# PCSK9 - inhibitory

Představují aditivní způsob léčby u nejrizikovějších nemocných,  
kde standardní léčba nestačí

# PCSK9 – inhibitory - INDIKACE

- 1. Hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie**
- 2. Sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění**

*Statinová intolerance není samostatnou indikací léčby*

# PCSK9-inhibitory

## Indikace, úhradové podmínky

Jsou hrazeny v indikaci primární hypercholesterolemie nebo smíšené dyslipidemie u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

1. v kombinaci s vysoce intenzivní hypolipidemickou terapií u pacientů s **familiární hypercholesteremií**, s hladinou **LDL-C  $\geq$  4,0 mmol/l** navzdory **vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě**

2. v kombinaci s vysoce intenzivní hypolipidemickou terapií u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku **s manifestním kardiovaskulárním onemocněním** (ICHS nebo stav po iCMP včetně TIA nebo ICHDK nebo stav po koronární anebo jiných typech arteriální revaskularizace), s hladinou **LDL-C  $\geq$  3,0 mmol/l** navzdory **vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě**



# PCSK9 – inhibitory: Podmínky úhrady

## • POZOR!!!

- „indikující hladiny LDL-C“ musí být
- Při maximální (tolerované) vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Vysoce intenzivní hypolipidemická léčba je definována jako atorvastatin 40 - 80mg nebo rosuvastatin 20 - 40mg + *ezetimib*.

# PCSK9 – inhibitory: Podmínky úhrady

- POZOR!!!

- „indikující hladiny LDL-C“ musí být

- V případě prokázané **intolerance** obou uvedených statinů musí být pacient léčen **maximální tolerovanou dávkou** statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem (ezetimibem).

# Statinová intolerance

- definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení
- intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu
- za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4 násobek horních mezí bez klinické symptomatologie

# Pacient s IM přišel, dostal, odešel

## *Biologickou léčbu PCSK9-i*

- Proč?

- Kdy?

- Jak?

# PCSK9 – i

## Podklady pro centrum

*Máme v CPK formulář připravený dr Šnejdrlovou, poskytneme: 😊.*

- Identifikace (záhlaví zprávy), včetně pojišťovny
- Diagnóza pro kterou je nemocný indikován
- O jaké hodnoty se budeme opírat (hraniční – 3 výsledky)
- Nynější terapie (statiny, ezetimib, další, dávky, v případě intolerance její definice – tolerované dávky....)
- Ostatní dg. (především ve vztahu k riziku nemocného, DM, hypertenze, pozitivní RA....)
- Jaká léčba je požadována ( Repatha 140mg, Praluent 150mg)
- Odeslat do centra dle kontaktů [www.interna-cz.eu](http://www.interna-cz.eu)

# PCSK9 – inhibitory pokyny pro lékaře 😊

- Informovat pacienta o současných limitech úhrady
- Informovat o nutnosti dosažení 40% redukce LDL-C
- Informovat o kontrole za 3 měsíce
- Kontakt na pacienta k objednání preskripce (tel, případně e-mail)
  
- Zajistit termín ke kontrole lipidů za 3 měsíce (splněn 40% pokles?)
  
- Ad centrum

- **Ošetřující lékař (indikující terapii)** je nadále plně zodpovědný za pacienta, je zodpovědný za správnost a úplnost údajů, nadále má pacienta ve své péči, předepisuje veškerou další terapii a rozhoduje o terapeutickém postupu.

- **Předepisující lékař** kontroluje údaje, kontroluje efektivitu léčby a rozhoduje o pokračování, nezasahuje do terapie



# PCSK9 – inhibitory: Podmínky úhrady

- Centrová léčba (seznamy center na webu ČIS, ČKS a ČSAT)
- Indikační koncentrace LDL –C
- **Familiární hypercholesterolemie** **>4,0 mmol/l**
- **Sekundární prevence KVO** **>3,0 mmol/l**



# Pacient v sekundární prevenci KVO

- Potvrzení a nespornost diagnózy
- Zavedena komplexní léčba
  - Nemocný je sledován
- Intenzivní hypolipidemická léčba

**Pokud je LDL C nad 3,0mmol/l navzdory maximální tolerované hypolipidemické léčbě**

**Kandidát biologické léčby**

# Pacient s FH

- Cholesterol nad 8mmol/l
- LDL-C nad 6 mmol/l
  - Pozitivní RA HLP
  - Pozitivní RA KVO
- Potvrzení a nespornost diagnózy
- Nemocný je sledován ve specializovaném centru MedPed
- Intenzivní hypolipidemická léčba

**Pokud nedosahuje LDL C 4,0mmol/l navzdory maximální tolerované hypolipidemické léčbě**

**Kandidát biologické léčby**

Je dobře, že náš pacient PCSK9-i  
dostal

Celkově je ale počet nemocných na aktivní  
léčbě tristní!



Víte kolik je léčeno  
nemocných PCSK9-i v ČR?

**540**

K 25.4. 2019

# Mezi indikovanými převažují nemocní s FH

Dokážeme s tím něco  
udělat?

**Jistě že ano**  
**MUSÍME**





ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



NADAČNÍ  
FOND  
ČESKÉ  
INTERNY



# XXVI. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ

[www.kongrescis.cz](http://www.kongrescis.cz)

**17. – 20. 11. 2019**

Kongresové centrum Praha



**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.

Léčba prokázaného aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění u dospělých ke snížení kardiovaskulárního rizika, a to 1. v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu s dalšími hypolipidemiky nebo bez nich, nebo 2. samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován.

**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. *Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění u dospělých:*

Doporučená dávka přípravku Repatha je buď 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní.

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

**Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Porucha funkce ledvin: U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jsou zkušenosti omezené a přípravek Repatha se má 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/kojenice 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 při podávání doporučených dávek byly nasopharyngitis (7,4 %), infekce horních cest dýchacích (4,6 %), bolest zad (4,4 %), artralgie (3,9 %), chřipka (3,2 %) a reakce v místě vpichu injekce (2,2 %).

**Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte 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:** 8. května 2018

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci primární hypercholesterolemie nebo smíšené dyslipidemie u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě v kombinaci s vysoce intenzivní hypolipidemickou terapií.\*

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

SC-CZ-AMG145-00035

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1

Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz