



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



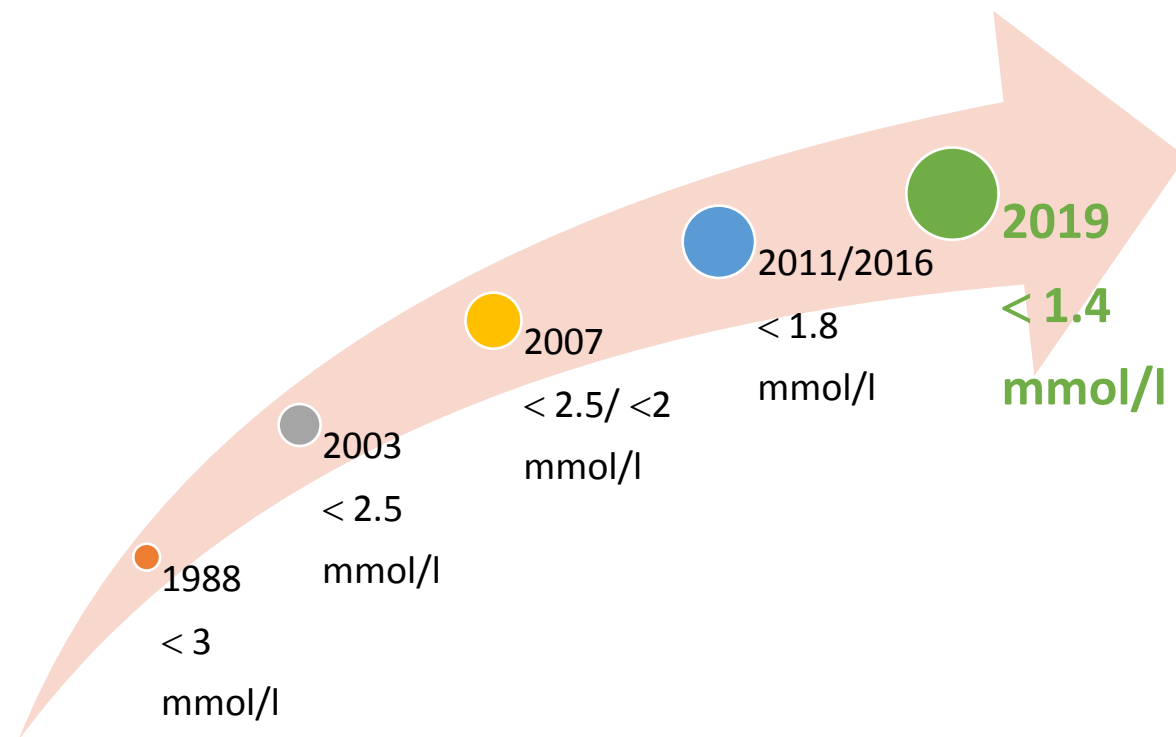
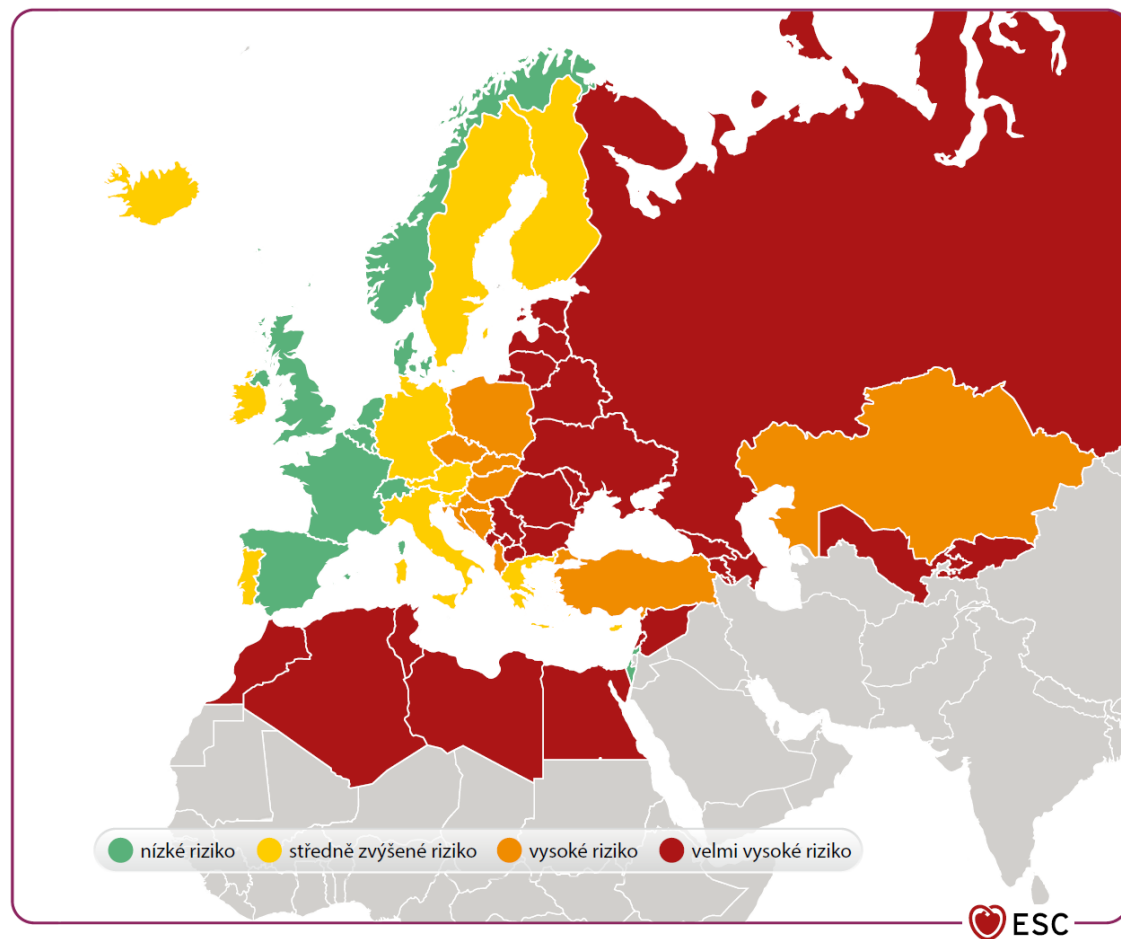
**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

**Co by měli vědět ambulantní
specialisté o léčbě evolokumabem?
Dosahujeme dlouhodobě cílových
hodnot LDL-C u svých pacientů?**

Michal Vrablík

**XXXII. výroční sjezd ČKS
5.5.2024 v Brně**

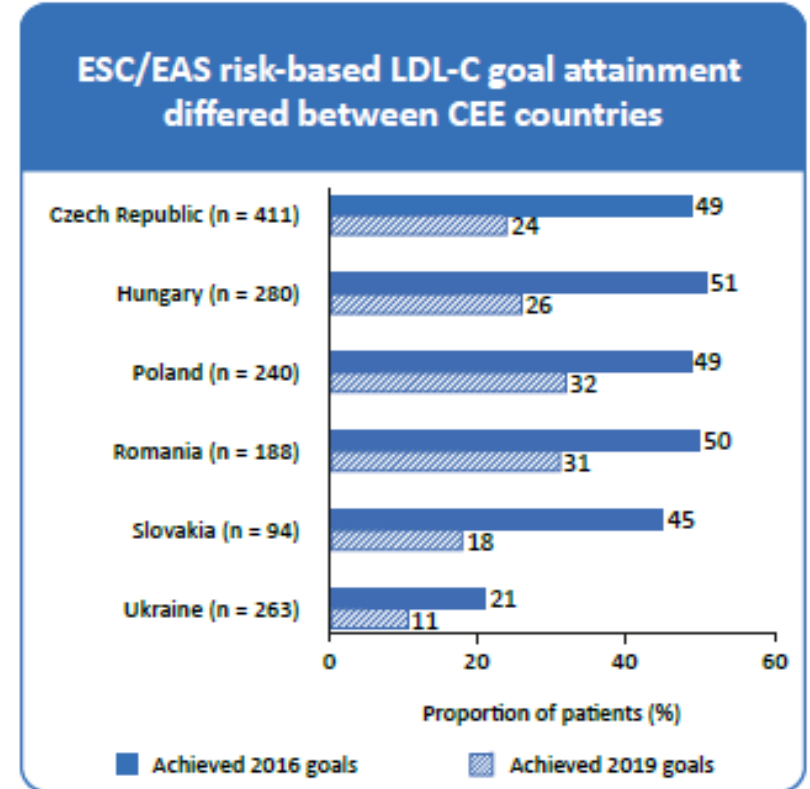
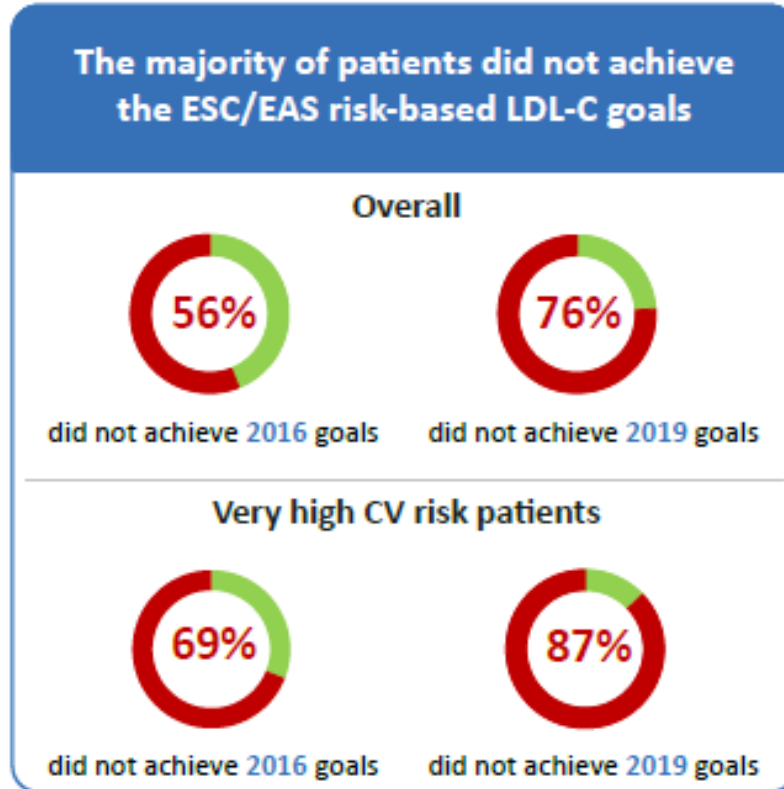
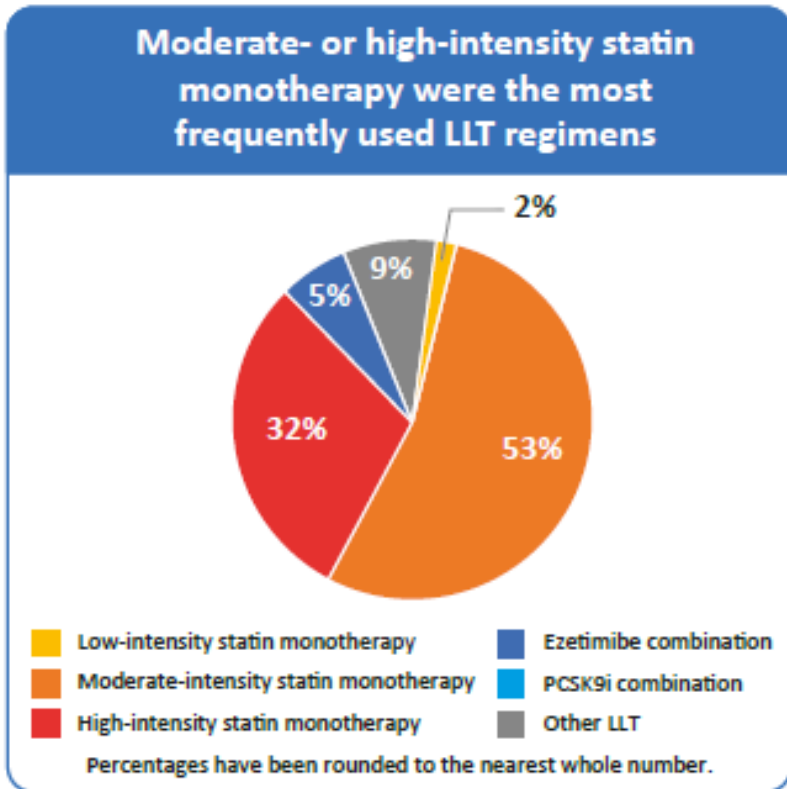
Jaké jsou cílové hodnoty LDL-C pro většinu našich pacientů ?



Wood D et al. *Atherosclerosis* 140 (1998) 199–270
De Backer et al. *European Heart Journal* (2003) 24, 1601–1610
Graham I et al. *European Heart Journal* (2007) 28, 2375–2414
Reiner Z et al. *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818
Mach F et al. *European Heart Journal* (2020) 41, 111188
Catapano AL *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058

Jak skutečně cílových hladin LDL-C dosahujeme ?

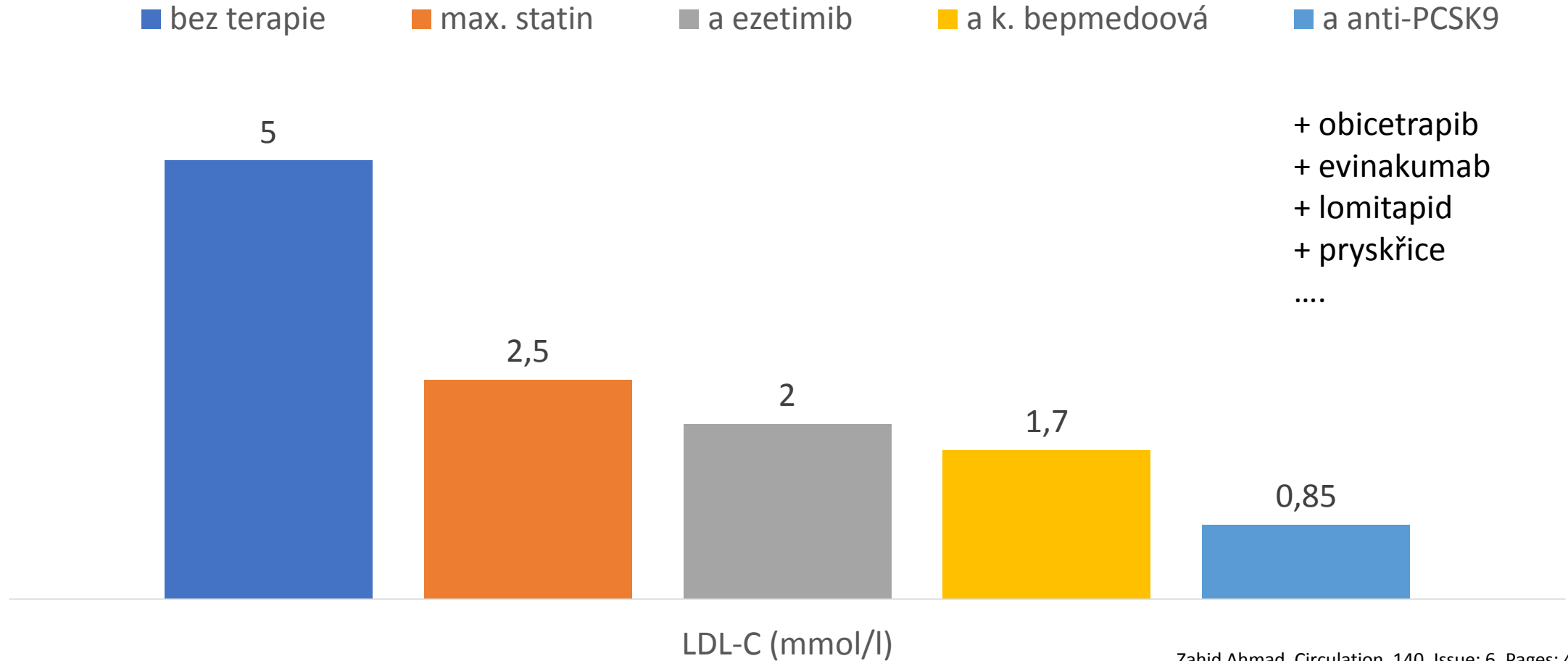
DA VINCI CEE: Srovnání zemí střední a východní Evropy



CEE, Central and Eastern Europe; CV, cardiovascular; EAS, European Atherosclerosis Society; ESC, European Society of Cardiology; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LLT, lipid-lowering therapy; PCSK9i, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; REACH, REDuction of Atherothrombosis for Continued Health; SCORE, Systemic Coronary Risk Evaluation.

Dosažení cílových hodnot LDL-C je možné !

Snížení LDL-C při kombinční farmakoterapii



Dosahování cílových hladin LDL-C ve studii HEYMANS

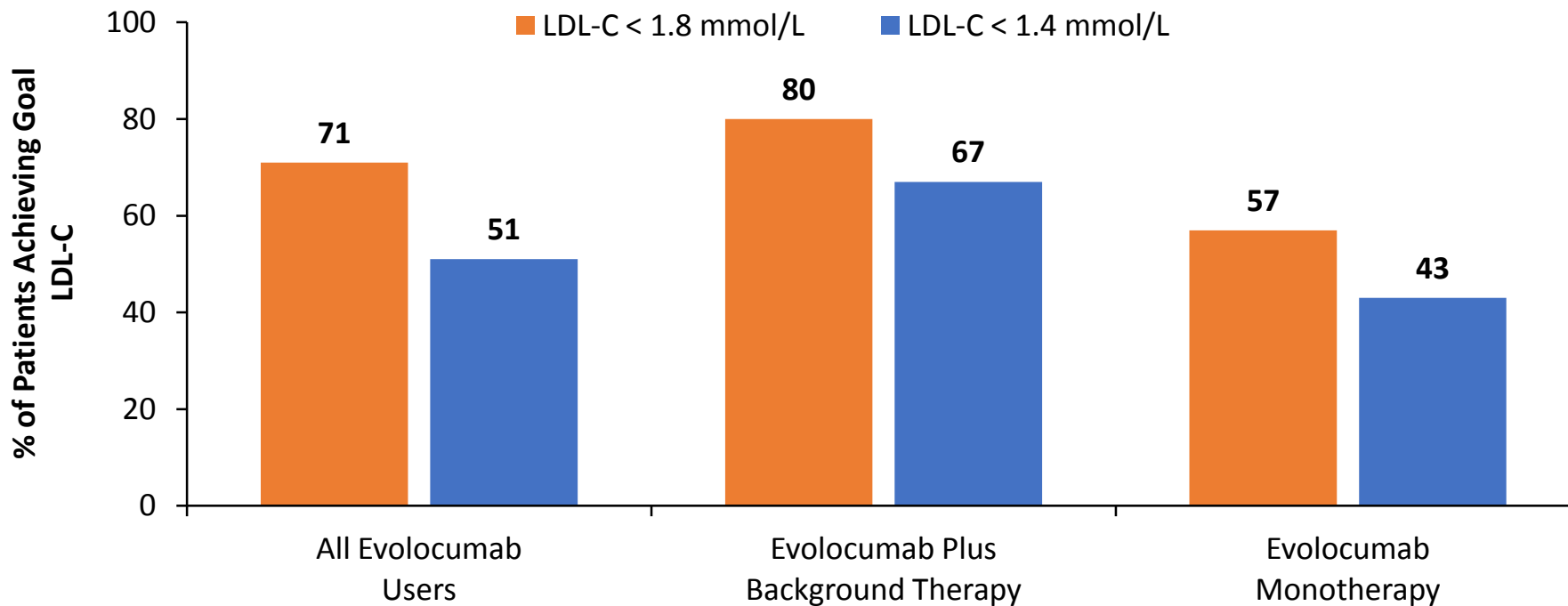
Multicenter, EU
observational study
(HEYMANS)

Patients:
n = 1,896

Population: Patients
initiating evolocumab in 11
countries across the EU*

Mean follow-up:
16.3 months

Percentage of Patients Achieving LDL-C Goals With Evolocumab in Combination
With Background LLT vs No Background LLT



Evolocumab used in combination with a statin and/or ezetimibe increased the percent of patients reaching recommended LDL-C goals

The study includes patients who have received evolocumab as part of routine clinical management of their hyperlipidemia after August 2015.

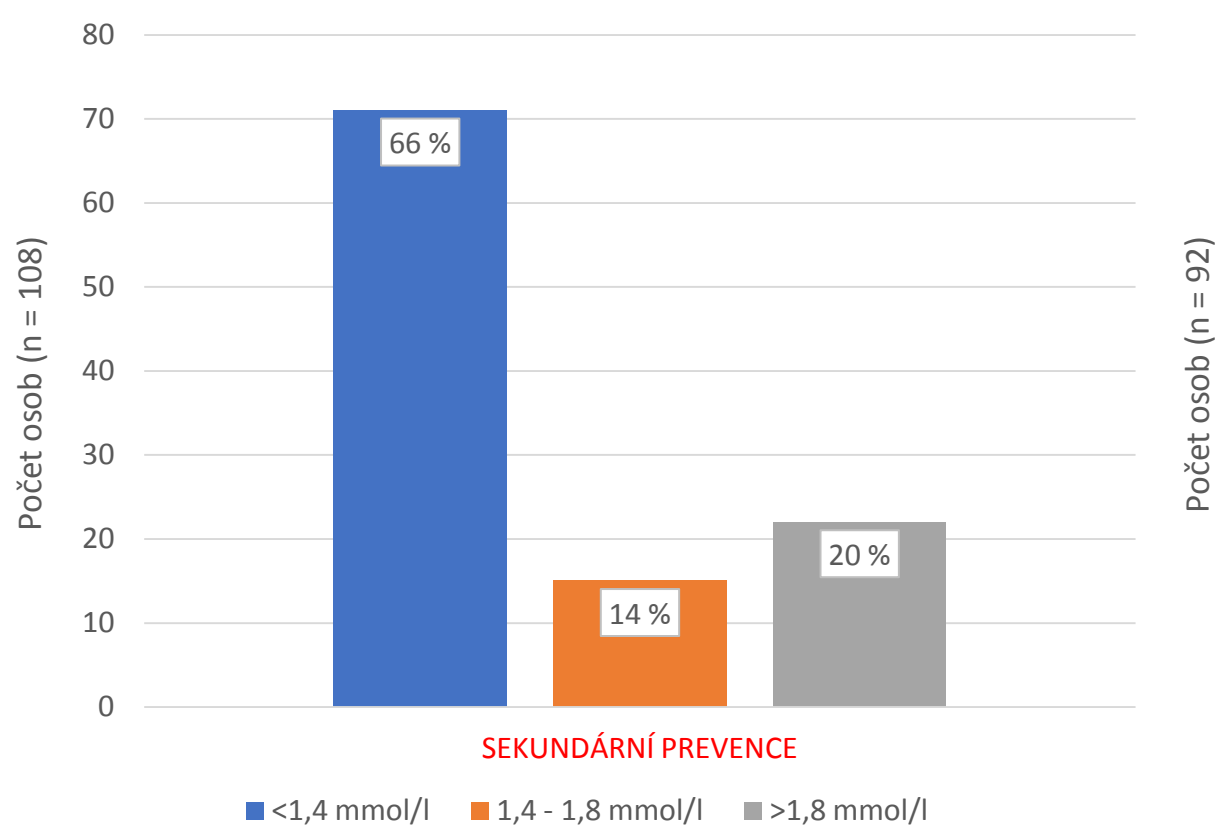
*Countries included: Austria, Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Germany, Greece, Italy, Slovakia, Spain, Sweden, and Switzerland.

Ray KK, et al. Presented at: European Society of Cardiology Congress 2020; August 29-September 1, 2020.



Umíme to také...

Dosahování cílových hodnot v kohortě 314 pacient



Altschmiedová T, Todorovová V, Češka R. PCSK9 inhibitors in real-world practice. Analysis of data from 314 patients and 2 years of experience in a Center of the Preventive Cardiology.

- Příprava k publikaci

Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50years. Part II. Clinical Characteristics

Tereza Altschmiedova, Veronika Todorovova*, Michal Vrablik and Richard Ceska

Third Department of Medicine - Department of Endocrinology and Metabolism of the First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czechia

Introduction: Patients with familial hypercholesterolemia (FH) are at increased risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).

Aim of study: To perform a retrospective analysis of data to assess the effects of individual lipoproteins and other risk factors (RFs) on the development of ASCVD and to compare these parameters in individuals with versus without ASCVD.

Patients and methods: Our study group included a total of 1,236 patients with FH (395 men and 841 women with a mean age of 44.8 ± 16.7 years) attending a single lipid clinic. The diagnosis of FH was established using the Dutch Lipid Clinic Network score (DLCN). Among the 1236 FH patients, 1,008 of them [854 suspected with LDL receptor-mediated FH and 154 with familial defective apolipoprotein B-100 (FDB)] were genetically analysed. Their RFs were assessed based on the patients' clinical characteristics.

Results: While patients with ASCVD had higher baseline LDL-C, TC, TG and Lp(a) compared with patients without this diagnosis, this ratio was just the opposite by the follow-up. The highest statistically significant differences were seen in the baseline levels of Lp(a) and, quite surprisingly, TG. Except for Lp(a), the levels of all lipid parameters declined significantly over time. While the incidence of diabetes and arterial hypertension was not higher in our group compared with the general population, these patients were at a more significant risk of ASCVD.

Conclusion: Familial hypercholesterolemia is a major RF for the development of ASCVD. While our analysis confirmed the important role of LDL-C, it also corroborated a strong correlation between ASCVD and other lipid parameters, and Lp(a) and TG in particular. Familial hypercholesterolemia is not the only RF and, to reduce cardiovascular risk of their patients, physicians have to search for other potential RFs. Patients diagnosed to have FH benefit from attending a specialized lipid clinic perse.

Keywords: familial hypercholesterolemia, LDL-cholesterol, Lp(a), ASCVD, RWD

OPEN ACCESS

Edited by:

Alpo Juhani Vuorio,
University of Helsinki, Finland

Reviewed by:

Martin Bogsrud,
Oslo University Hospital, Norway
Shun Ishibashi,
Jichi Medical University, Japan

*Correspondence:

Veronika Todorovova
veronika.todorovova@vfn.cz

Specialty section:

This article was submitted to
Genetics of Common and Rare
Diseases,
a section of the journal
Frontiers in Genetics

Received: 05 January 2022

Accepted: 02 February 2022

Published: 14 March 2022

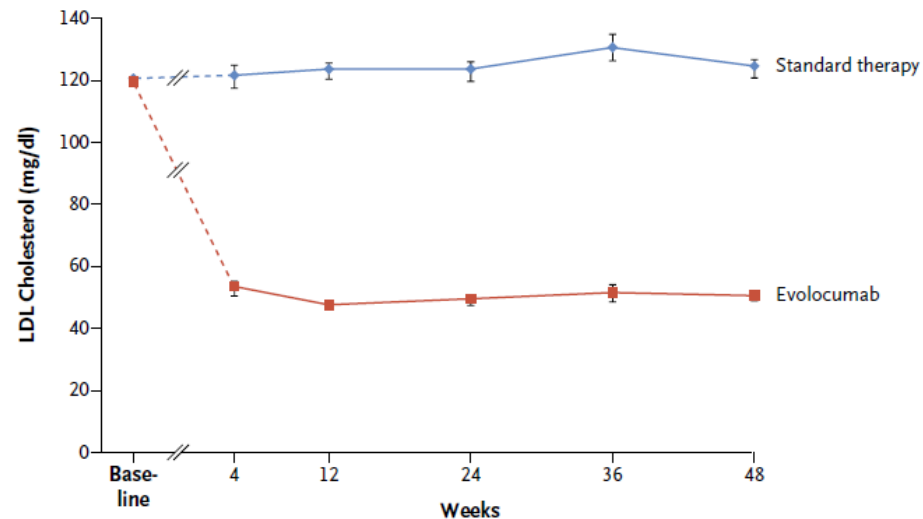
Citation:

Altschmiedova T, Todorovova V,
Vrablik M and Ceska R (2022) Familial
Hypercholesterolemia: Real-World
Data of 1236 Patients Attending a
Czech Lipid Clinic. A Retrospective
Analysis of Experience in More than
50 years. Part II.
Clinical Characteristics.
Front. Genet. 13:849267.
doi: 10.3389/fgene.2022.849267

Vliv PCSK9 inhibice na lipidy a lipoproteiny

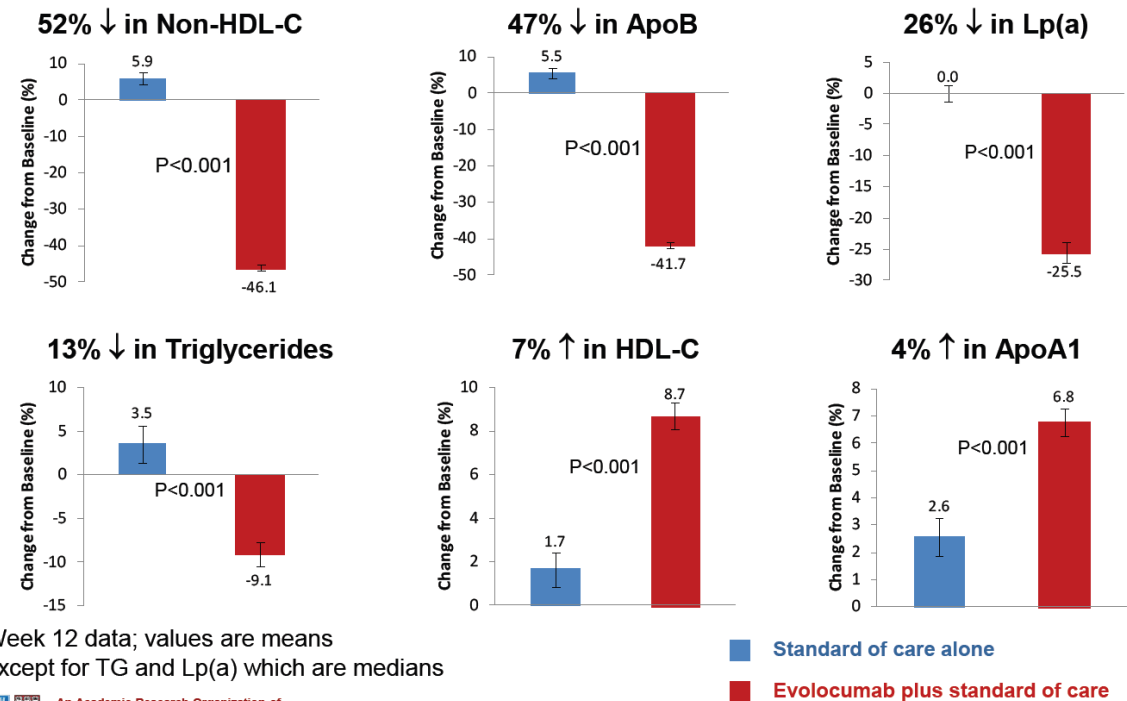
Evolokumab ve studii OSLER

Vliv evolokumabu na LDL-C



| No. at Risk | Baseline | 4 | 12 | 24 | 36 | 48 |
|----------------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Standard therapy | 1489 | 394 | 1388 | 1376 | 402 | 1219 |
| Evolocumab | 2976 | 864 | 2871 | 2828 | 841 | 2508 |
| Absolute reduction (mg/dl) | | 60.4 | 73.4 | 70.4 | 72.7 | 70.5 |
| Percentage reduction | | 45.3 | 60.9 | 58.8 | 54.0 | 58.4 |
| P value | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

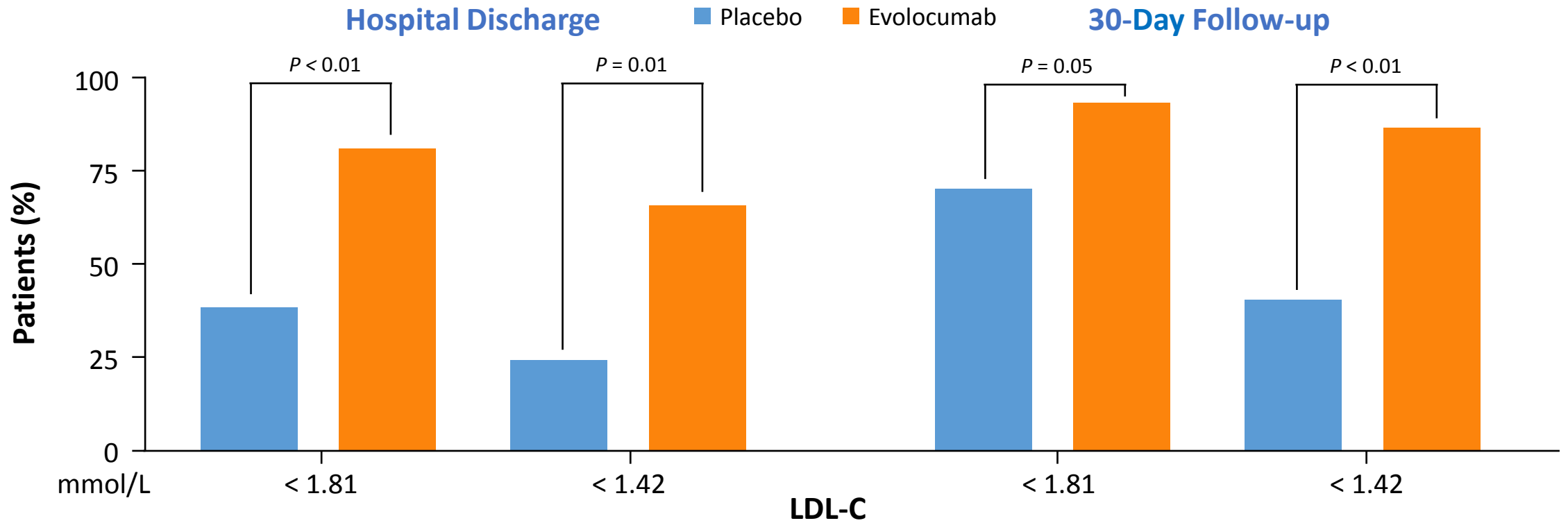
Vliv evolokumabu na ostatní lipidové parametry



An Academic Research Organization of
Duke and Maxima Hospital and Harvard Medical School

Rychlé snížení koncentrace aterogenních lipidů po AKS je nutné

Studie EVACS: evolokumab u pacientů s non-STEMI (420mg s.c. do 24hodin po AKS)



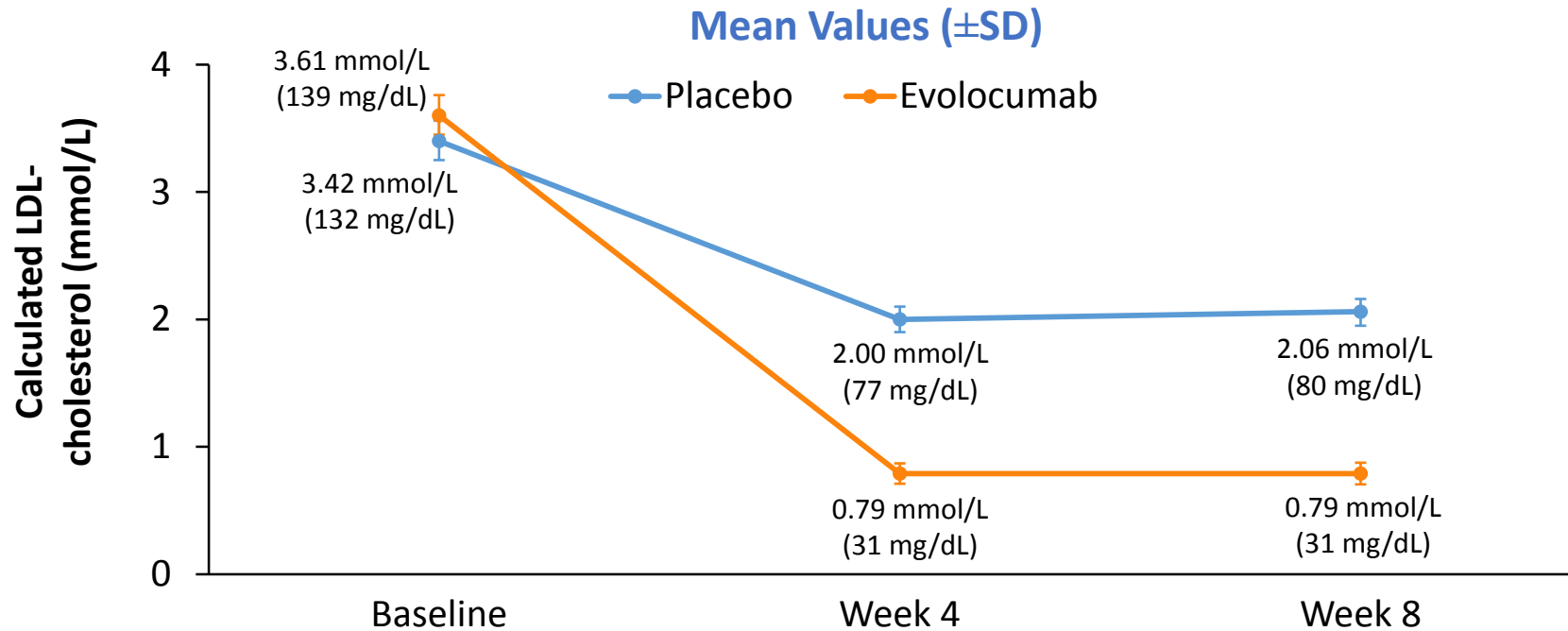
At hospital discharge^a (~Day 4)^a, 80.8% and 65.4%, respectively, of evolocumab-treated patients achieved 2018 AHA/ACC and 2019 ESC guideline LDL recommendations compared with 38.1% and 23.8%, respectively, of placebo-treated patients

^aThe mean discharge day was 4±2 days. Discharge values were obtained within 24 hours of discharge (evolocumab n = 26; placebo n = 21).

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ESC = European Society of Cardiology; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

Rychlé snížení koncentrace aterogenních lipidů po AKS je možné

Studie EVOPACS: evolo 420mg á 4 týdny, do 24hod/STEMI, do 72 hod/ostatní AKS, 8 týdnů F/U



No. of patients

| | Baseline | Week 4 | Week 8 |
|------------|----------|--------|--------|
| Placebo | 148 | 144 | 149 |
| Evolocumab | 146 | 136 | 141 |

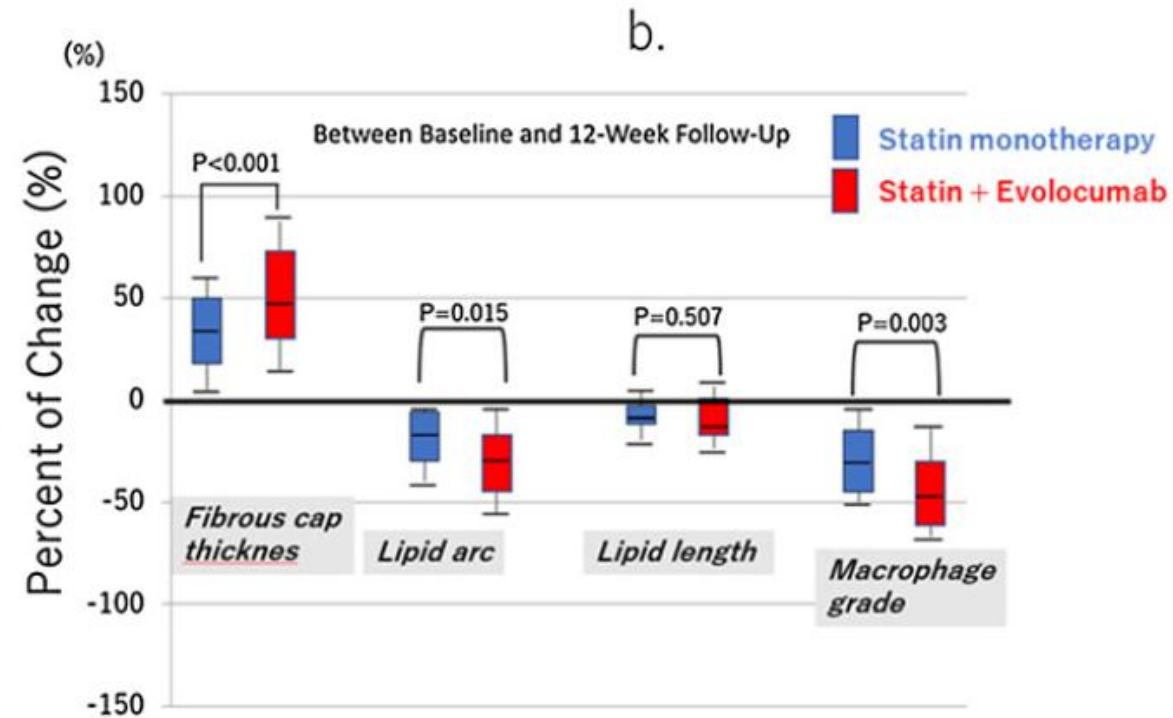
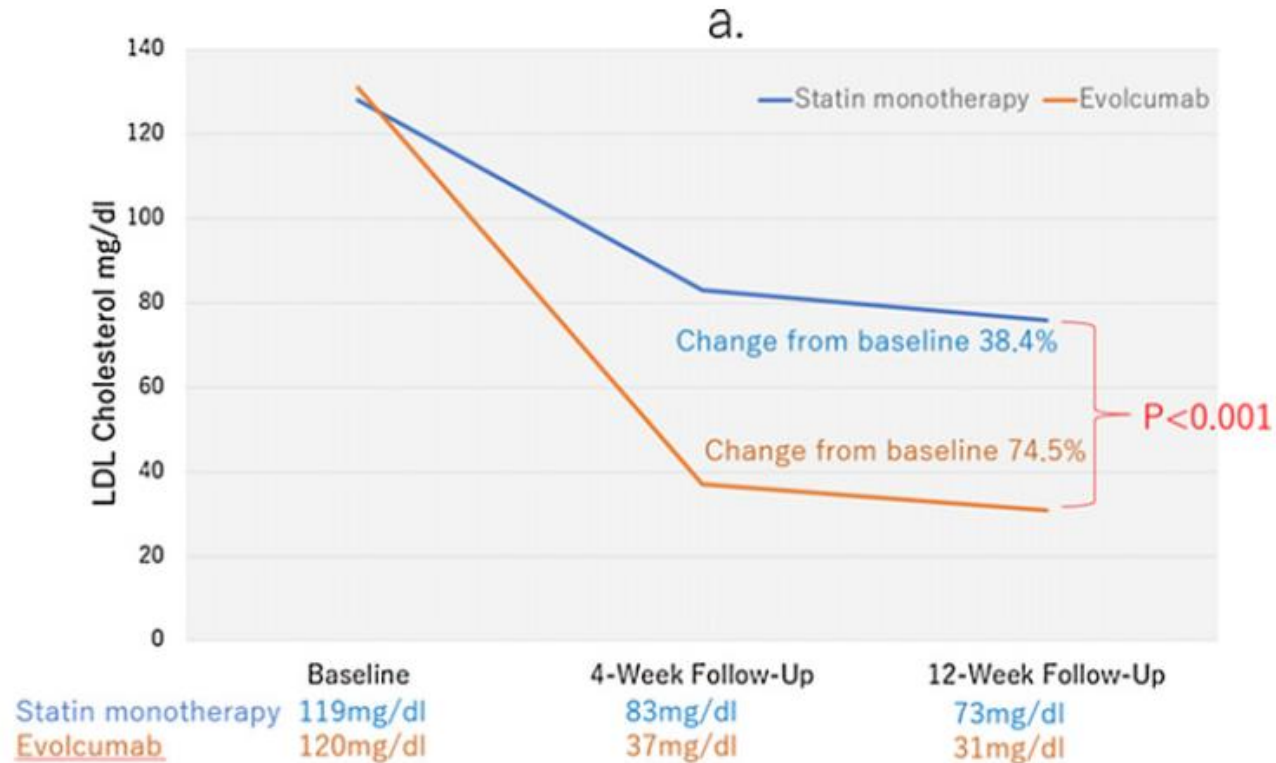
Absolute difference, LS means (mmol/L)

| | Week 4 | Week 8 |
|-----------------------|--------|--------|
| Percentage difference | 38.4% | 40.7% |
| P-value | <0.001 | <0.001 |

The reduction in LDL-C levels was evident at 4 weeks and maintained at 8 weeks

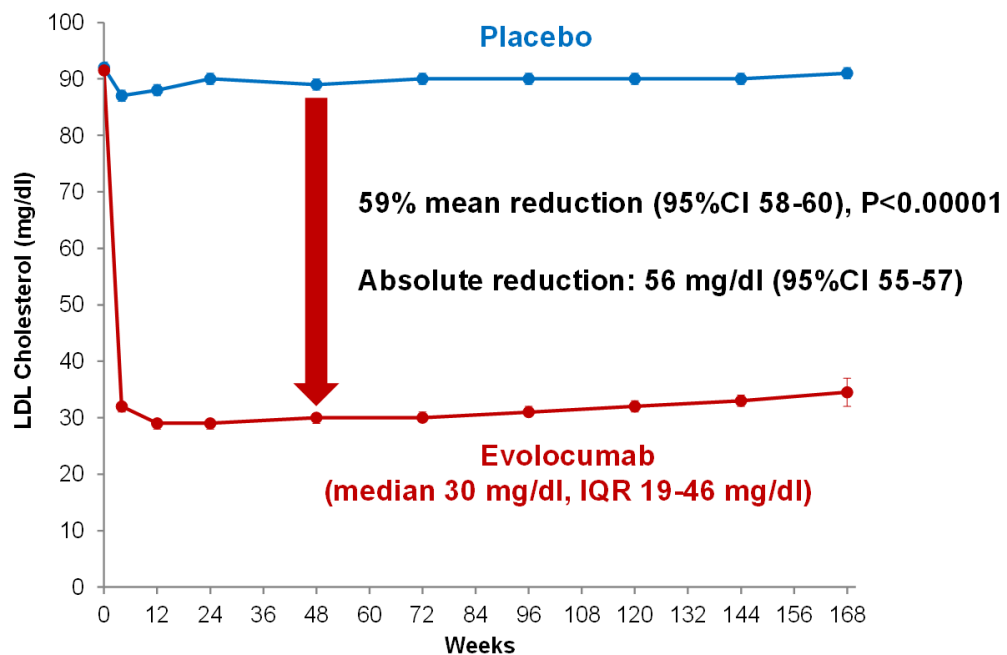
Rychlé snížení koncentrací aterogenních lipidů stabilizuje plát

Změny vlastností plátu po 4 týdnech terapie statinem + 140mg evolo á 2 týdny

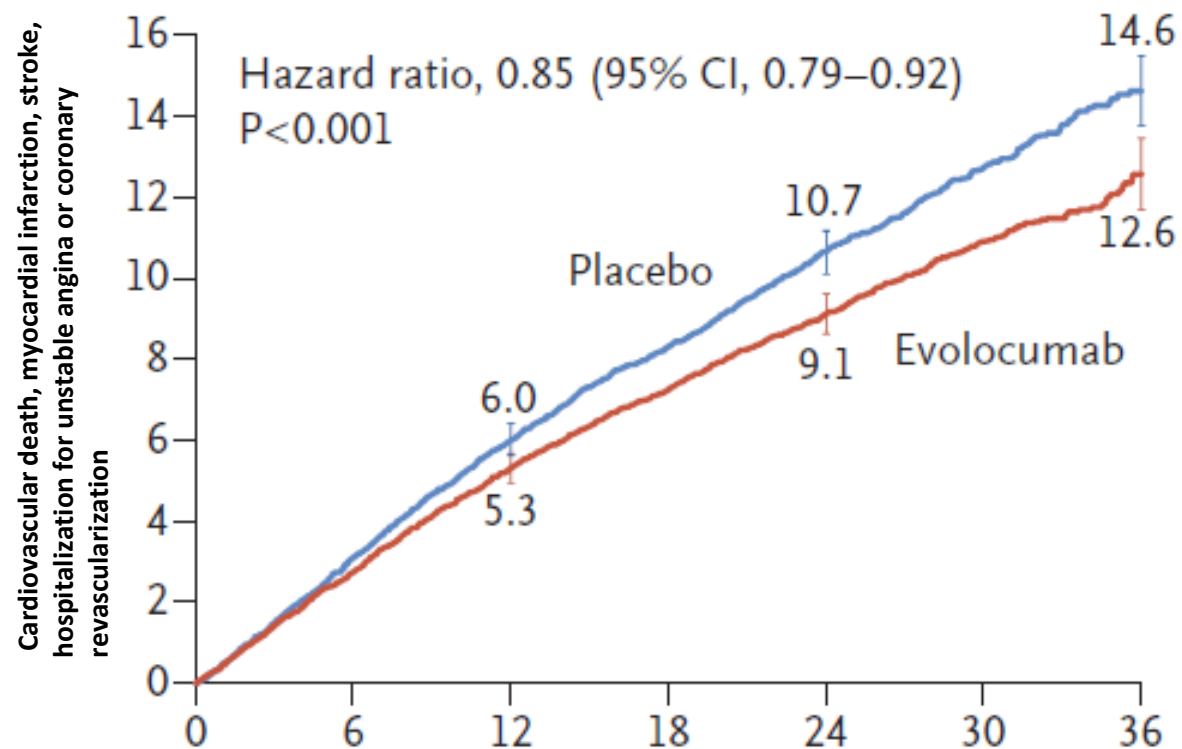


PCSK9 inhibitory snižují LDL-C a KV riziko

FOURIER: vliv evolokumabu na LDL-C

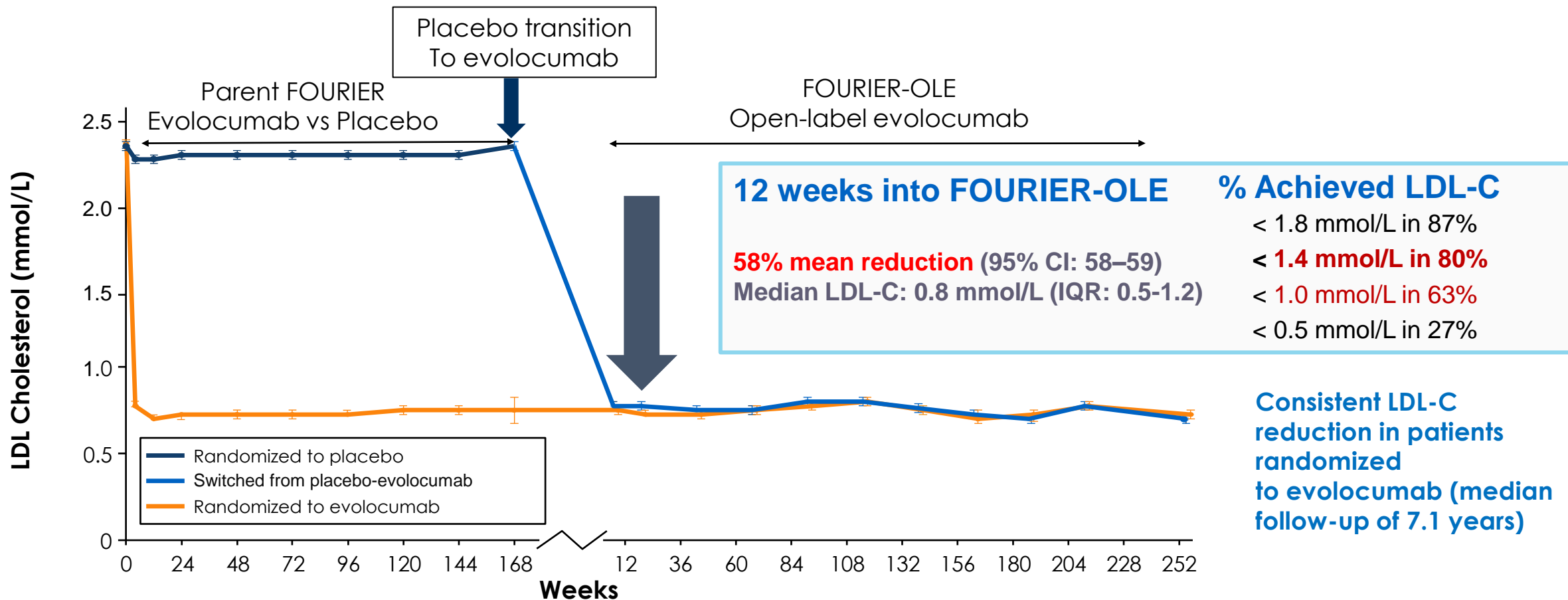


FOURIER: vliv evolokumabu na primární sledovaný cíl



Dosahování cílových hladin LDL-C ve studii Fourier-OLE

(maximum 8,4 roků; median 7,1 roků Fourier & Fourier-OLE)



| | | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 3277 | 3209 | 3029 | 1141 | 3154 | 3014 | 2888 | 2737 | 2373 | 1893 |
| Evolocumab | 3353 | 3276 | 3123 | 1138 | 3223 | 3121 | 3007 | 2872 | 2453 | 1962 |

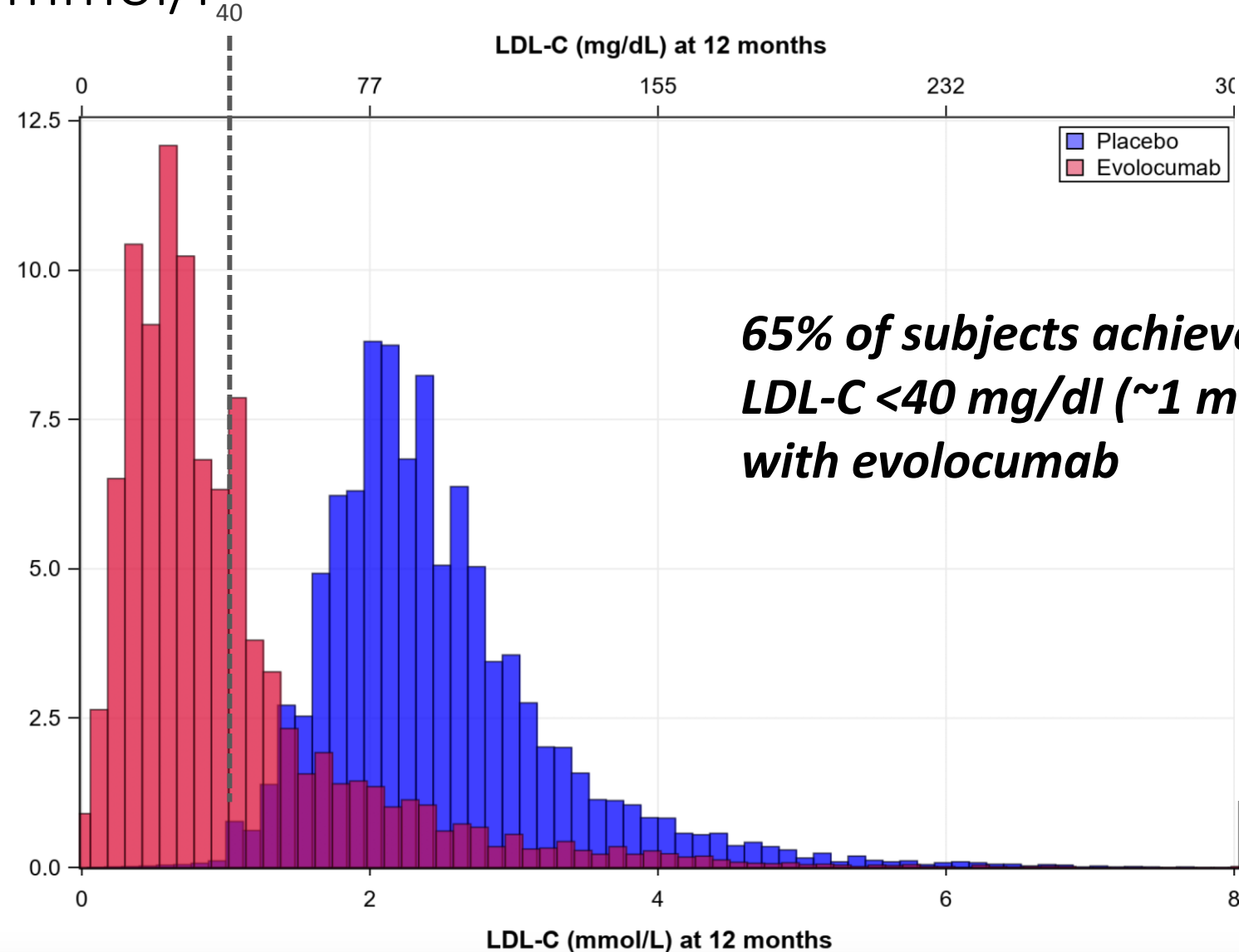
Error bars represent 95% CI

CI = confidence interval; FOURIER = Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk; IQR = interquartile range; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LSM = least-square mean; OLE = open-label extension

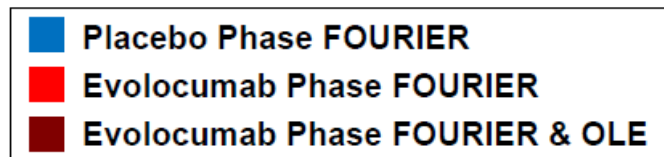
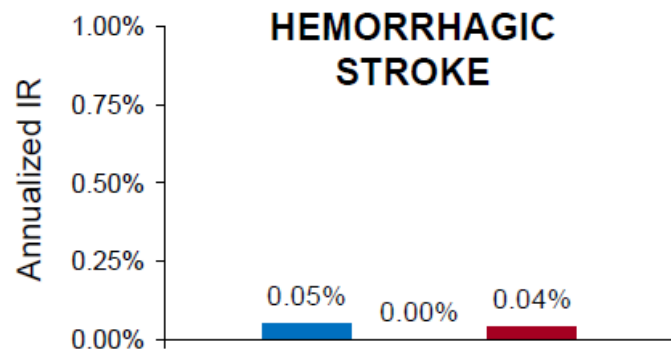
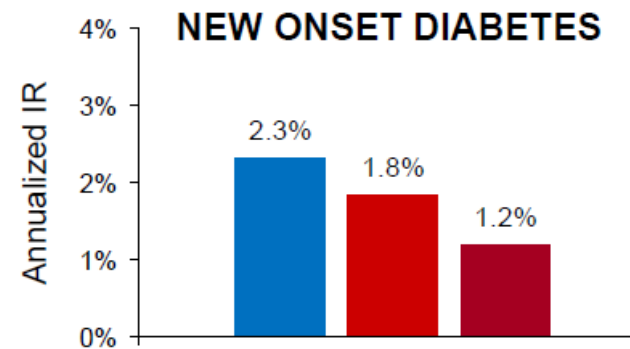
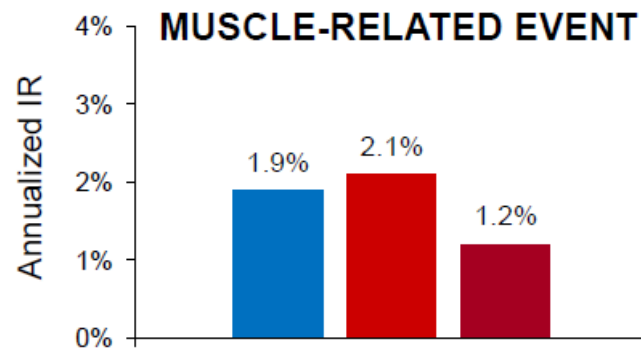
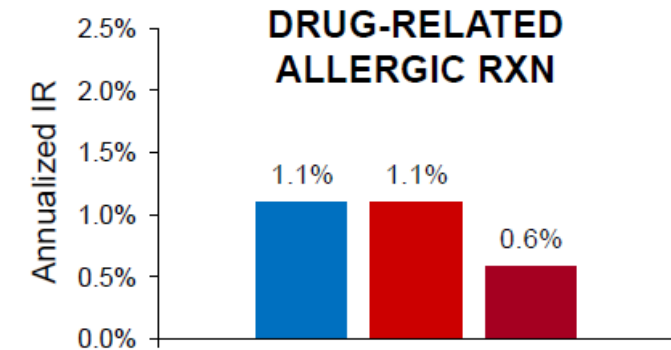
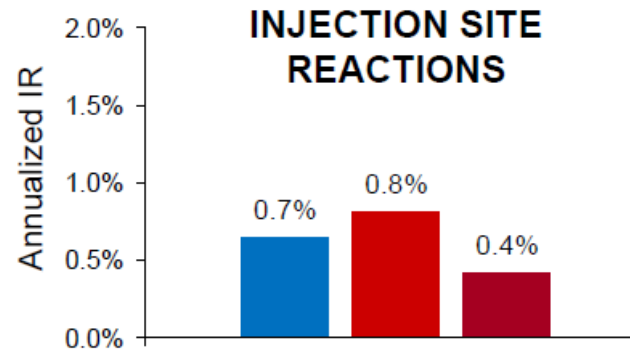
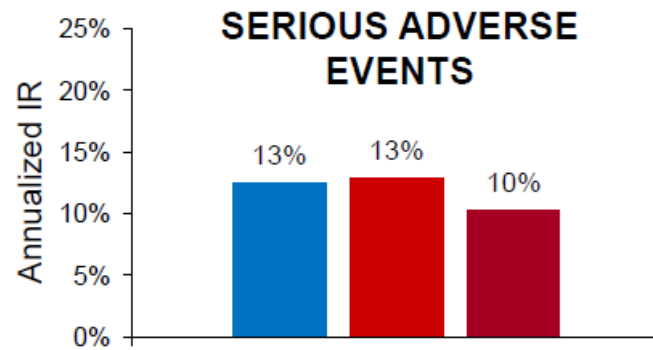
O'Donoghue ML, et al. *Circulation*. 2022;146:1109-1119.



2/3 pacientů v evolokumabové větvi studie FOURIER měla LDL-C < 1 mmol/l

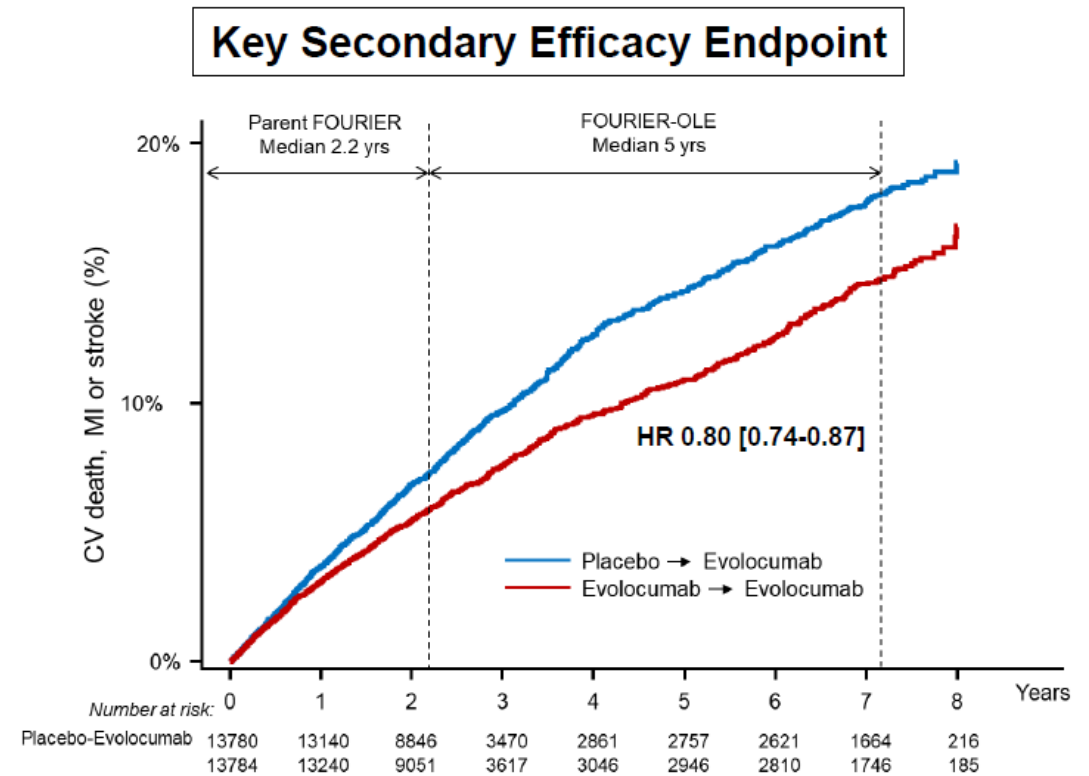
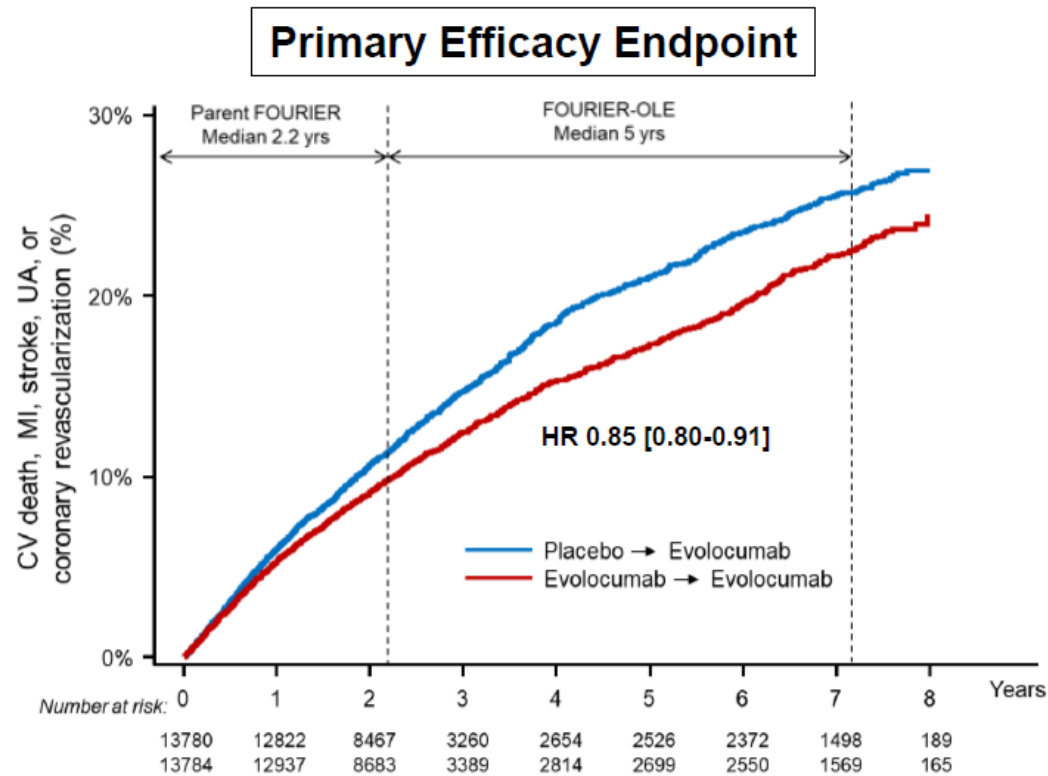


FOURIER OLE: bezpečnostní profil evolokumabu srovnatelný s placebem

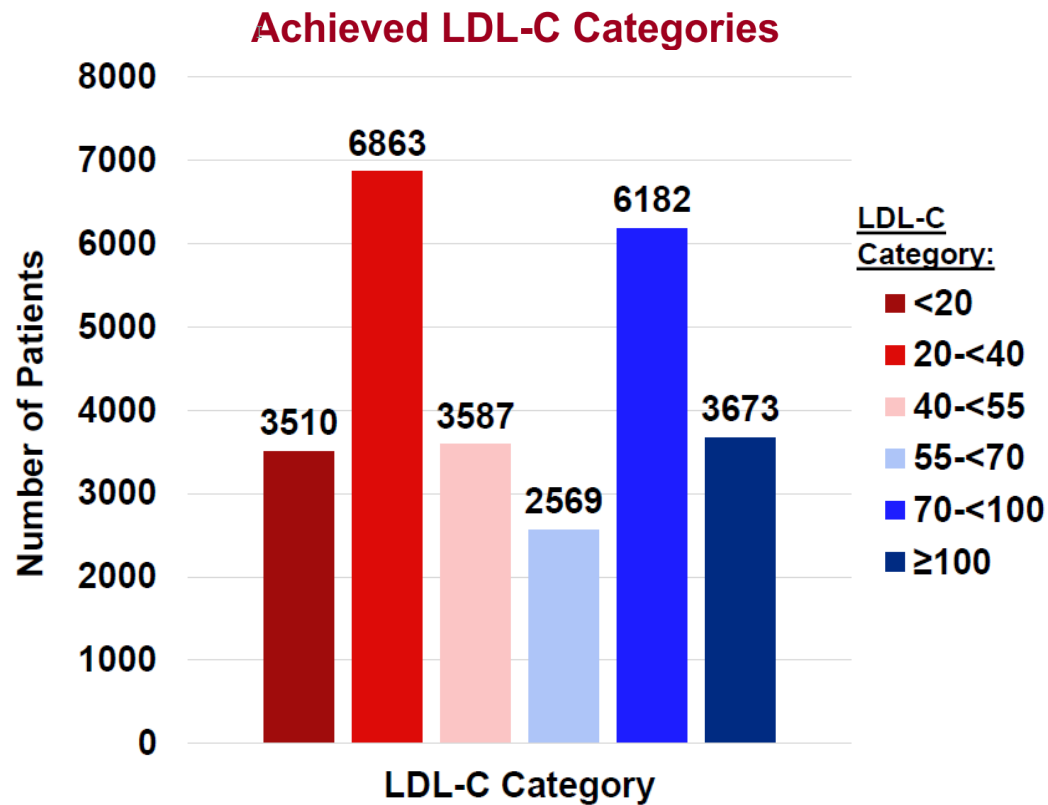


An Academic Research Organization of
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

FOURIER OLE: vliv podávání evolokumabu na riziko kardiovaskulárních příhod

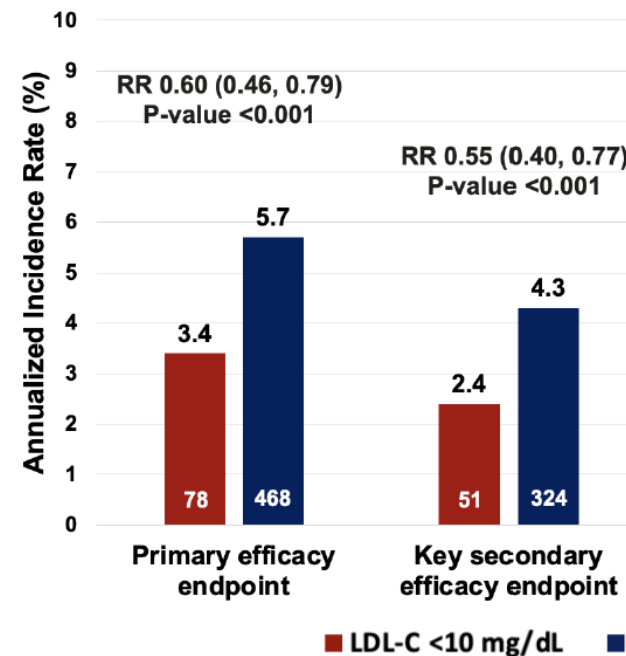


Stratifikace rizika podle LDL-C ve studiích FOURIER a FOURIER-OLE

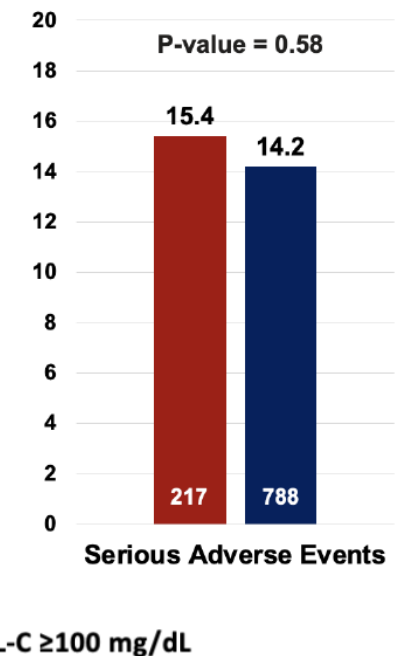


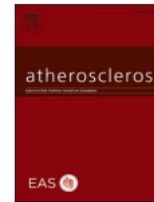
MACE & Safety w/ LDL-C <10 vs ≥100 mg/dL

A. Cardiovascular Outcomes



B. Safety





Long-term **persistence** with evolocumab treatment and sustained reductions in LDL-cholesterol levels over 30 months: Final results from the European observational HEYMANS study

Kausik K. Ray^{a,*}, Eric Bruckert^b, Pasquale Peronne-Filardi^c, Christoph Ebenbichler^d, Anja Vogt^e, Ian Bridges^f, Mahendra Sibartie^g, Nafeesa Dhalwani^h

^a Imperial Centre for Cardiovascular Disease Prevention and Imperial Clinical Trials Unit, Imperial College London, London, UK

^b Department of Medicine, Sorbonne University of Paris, Paris, France

^c Department of Advanced Biomedical Sciences, University of Naples Federico II, Naples, Italy

^d Department of Internal Medicine I, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

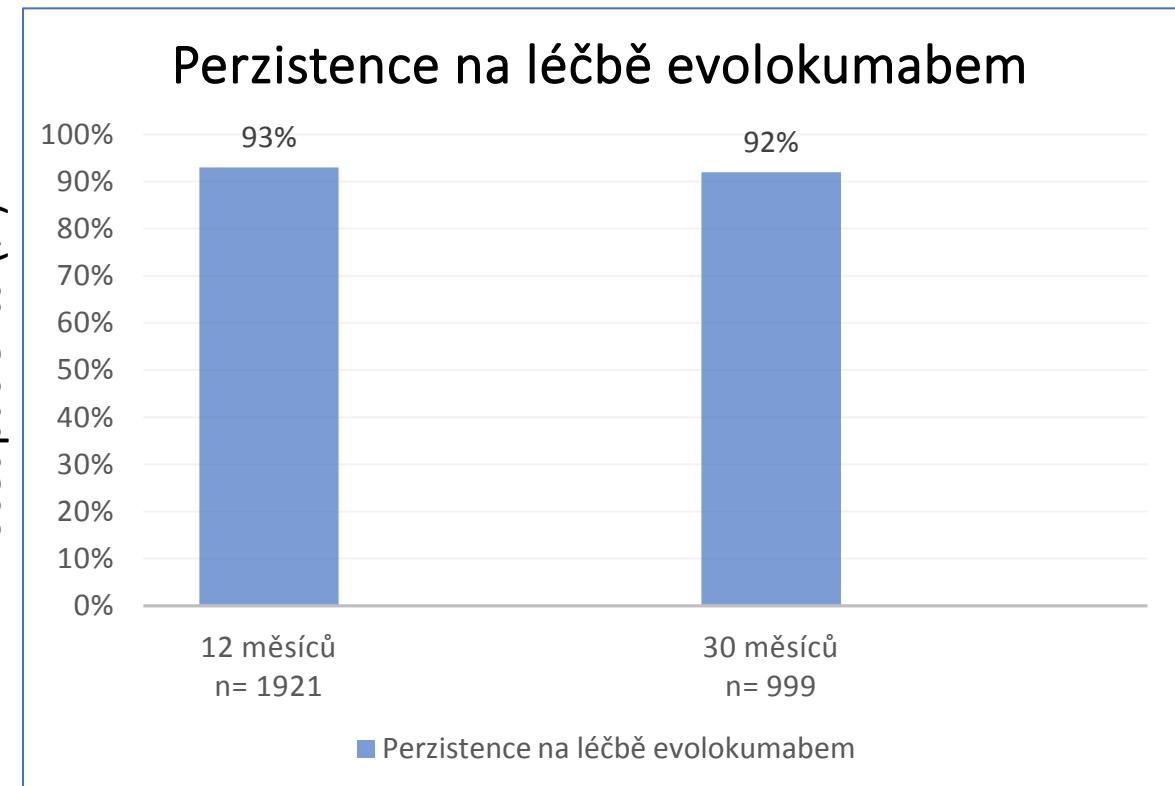
^e Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Munich, Germany

^f Amgen Ltd, Uxbridge, UK

^g Amgen (Europe) GmbH, Rotkreuz, Switzerland

^h Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA

Evolocumab persistence at 12 months was therefore determined for 1921 patients, of whom 1781 (93%) continued to receive evolocumab at 12 months of follow-up. Following the protocol amendment, 1136 patients were eligible for the extended follow-up period. Of these, 137 patients withdrew from the study before 30 months and were receiving evolocumab at the time of withdrawal; these patients were excluded from the persistence analysis. Evolocumab persistence was therefore determined for the remaining 999 patients, of whom 921 (92%) continued to receive evolocumab at 30 months of follow-up.



Čím dříve,
čím níže a
čím déle,
tím
lépe.....

Aterogenní lipoproteiny hrají zásadní roli v akutních i chronických formách aterosklerózy

Rychlá redukce koncentrací LDL-C (a dalších lipoproteinů) stabilizuje aterosklerotický plát

Dlouhodobá redukce koncentrací LDL-C a perzistence na léčbě ovlivňuje kardiovaskulární prognózu pacientů

Významná redukce koncentrací LDL-C i pod 1 mmol/l je spojena s dalším poklesem rizika ASKVO ve srovnání s osobami s LDL-C 1,4 nebo 1,8 mmol/l

Zkrácená informace o léčivém přípravku REPATHA

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 (injekce) v předplněném peru (SureClick). **Terapeutické indikace:** Primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšená dyslipidemie u dospělých a heterozygotní familiární hypercholesterolemie u pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších 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. Homozygotní familiární hypercholesterolemie v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších. Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární 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. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. **Dávkování a způsob podání:** Podává se subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. *Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie (včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie) dospělí a pediatrickí pacienti (ve věku 10 let a starší)/ Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění 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 pediatrických pacientů ve věku 10 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:** **Sledovatelnost:** Má se přehledně zaznamenat název podaného léčivého přípravku a číslo šarže. **Porucha funkce jater:** Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a evolokumab se má používat s opatrností. **Suchý přírodní kaučuk:** Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat závažné alergické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. V klinických studiích byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem. Při použití kombinace statinu a evolokumabu není nutná úprava dávky statinu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. V těhotenství lze 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 při podávání doporučených dávek jsou 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. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1016/003. **Datum revize textu:** 30. března 2023.

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 u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo u pacientů s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Pod dráhou 1637/2, Holešovice, 170 00 Praha 7, Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

SC-CZ-AMG145-00608