

“Inhibidores PCSK9 y seguimiento farmacoterapéutico: ¿Hasta dónde involucrarnos?”



Dr. Miguel Al Kassam Martínez
Responsable Servicio de Farmacia
Hospital Carmen y Severo Ochoa

A CORTO PLAZO

A CORTO PLAZO



DISPENSACIÓN HOSPITALARIA SIN CUPON PRECINTO

a) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas + ezetimibe.

a) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas + ezetimibe.

b) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas + ezetimibe.

a) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas + ezetimibe.

b) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas + ezetimibe.

c) Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas + ezetimibe.

a) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas + ezetimibe.

b) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas + ezetimibe.

c) Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas + ezetimibe.

d) Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo C-LDL sea superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl.

MEDIO-LARGO PLAZO

MEDIO-LARGO PLAZO

CV Outcomes Trials for PCSK9 inhibitors

FOURIER - Evolocumab - AMGEN	SPIRE I / II - Bococizumab PFIZER		ODYSSEY OUTCOMES-Alirocumab SANOFI/REGENERON
Timelines			
- Start: Jan 2013 - End: Feb 2018	- Start: October 2013 - End: August 2017		- Start: October 2012 - End: March 2018
Patients type included			
History of clinically evident cardiovascular disease (MI, stroke, symptomatic PAD) at high risk for a recurrent event	High risk subjects of a CV event receiving background lipid lowering therapy		ACS within the last 4 to 52 weeks
Lipid parameters at entry (mg/dL)			
LDL-C ≥ 70 or non-HDL ≥ 100	SPIRE I: LDL-C ≥ 70 and < 100 or non-HDL-C > 100 and < 130	SPIRE II: LDL-C ≥ 100 mg/dL or non-HDL-C ≥ 130 mg/dL	LDL-C ≥ 70 or non-HDL ≥ 100 or ApoB ≥ 80
Statin/ LMT dose regimen			
atorva 20 to 80 mg (or an equivalent statin)	Not specified		atorva 40-80 mg or rosuva 20-40 mg
Total number of patients			
22,500 (including 9000 ≥ 65 y)	SPIRE I: 12,000 SPIRE 2: 6,300		18,000
Primary Endpoint			
CV death, MI, hospitalization for unstable angina, stroke, or coronary revascularization	CV death, non fatal MI, non fatal stroke, or hospitalization for unstable angina needing urgent revascularization		CHD death, MI, stroke or unstable angina
Dosing regimen or doses			
140 Q2W (1 ml pen) or 420 QM (3 x 1ml pen or 3.5ml via personal injector (9' injection time)	150 mg Q2W		75mg or 150mg Q2W

4/29

Recommendations on management of hyperlipidaemia

Recommendations	Class ^a	Level ^b	GRADE	Ref ^c
The recommended target levels are <5 mmol/L (less than ~190 mg/dL) for total plasma cholesterol and <3 mmol/L (less than ~115 mg/dL) for LDL cholesterol for subjects at low or moderate risk.	I	A	Strong	457,458
In patients at high CVD risk, an LDL cholesterol goal <2.5 mmol/L (less than ~100 mg/dL) is recommended.	I	A	Strong	459–461
In patients at very high CVD risk, the recommended LDL cholesterol target is <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL) or a ≥50% LDL cholesterol reduction when the target level cannot be reached.	I	A	Strong	459, 462, 463
All patients with familial hypercholesterolaemia must be recognized as high-risk patients and be treated with lipid-lowering therapy.	I	A	Strong	464, 465
In patients with an ACS, statin treatment in high doses has to be initiated while the patients are in hospital.	I	A	Strong	466–468
Prevention of non-haemorrhagic stroke: treatment with statins must be started in all patients with established atherosclerotic disease and in patients at high risk for developing CVD. Treatment with statins must be started in patients with a history of non-cardioembolic ischaemic stroke.	I	A	Strong	469, 470
Occlusive arterial disease of the lower limbs and carotid artery disease are CHD risk-equivalent conditions and lipid-lowering therapy is recommended.	I	A	Strong	471, 472
Statins should be considered as the first-line drugs in transplant patients with dyslipidaemia.	IIa	B	Strong	473
Chronic kidney disease (stages 2–5, i.e. GFR <90 mL/min/1.73 m ²) is acknowledged as a CHD risk-equivalent and the LDL cholesterol target in these patients should be adapted to the degree of renal failure.	IIa	C	Strong	474

ACS = acute coronary syndrome; CHD = coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; GFR = glomerular filtration rate; LDL = low-density lipoprotein.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences.

Recommendations on management of hyperlipidaemia

Recommendations	Class ^a	Level ^b	GRADE	Ref ^c
The recommended target levels are <5 mmol/L (less than ~190 mg/dL) for total plasma cholesterol and <3 mmol/L (less than ~115 mg/dL) for LDL cholesterol for subjects at low or moderate risk.	I	A	Strong	457,458
In patients at high CVD risk, an LDL cholesterol goal <2.5 mmol/L (less than ~100 mg/dL) is recommended.	I	A	Strong	459–461
In patients at very high CVD risk, the recommended LDL cholesterol target is <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL) or a ≥50% LDL cholesterol reduction when the target level cannot be reached.	I	A	Strong	459, 462, 463
All patients with familial hypercholesterolaemia must be recognized as high-risk patients and be treated with lipid-lowering therapy.	I	A	Strong	464, 465
In patients with an ACS, statin treatment in high doses has to be initiated while the patients are in hospital.	I	A	Strong	466–468
Prevention of non-haemorrhagic stroke: treatment with statins must be started in all patients with established atherosclerotic disease and in patients at high risk for developing CVD. Treatment with statins must be started in patients with a history of non-cardioembolic ischaemic stroke.	I	A	Strong	469, 470
Occlusive arterial disease of the lower limbs and carotid artery disease are CHD risk-equivalent conditions and lipid-lowering therapy is recommended.	I	A	Strong	471, 472
Statins should be considered as the first-line drugs in transplant patients with dyslipidaemia.	IIa	B	Strong	473
Chronic kidney disease (stages 2–5, i.e. GFR <90 mL/min/1.73 m ²) is acknowledged as a CHD risk-equivalent and the LDL cholesterol target in these patients should be adapted to the degree of renal failure.	IIa	C	Strong	474

ACS = acute coronary syndrome; CHD = coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; GFR = glomerular filtration rate; LDL = low-density lipoprotein.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences.

OBJETIVO cLDL < 70 mg/dl → 20%

Registro TRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:807-11,

EUROASPIRE III survey. *Atherosclerosis.* 2013;231:300-7

Estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:551-8

Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:286-94.

Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:221-30.

PREGUNTA 5

¿Cuál sería el modelo ideal de atención farmacéutica a pacientes que estén tratados con iPCSK9 en 5 años?

1. Dispensación en Farmacia Comunitaria.

1. Dispensación en Farmacia Comunitaria.

Diagnostico hospitalario con visado de inspección



1. Dispensación en Farmacia Comunitaria.

Diagnostico hospitalario con visado de inspección



Validación prescripción → Inspector de Prestaciones Sanitarias

1. Dispensación en Farmacia Comunitaria.

Diagnostico hospitalario con visado de inspección



Validación prescripción → Inspector de Prestaciones Sanitarias

Detalles del tratamiento → Farmacéutico Oficina Farmacia Comunitaria

1. Dispensación en Farmacia Comunitaria.

Diagnostico hospitalario con visado de inspección



Reducir carga
de trabajo UPE

Validación prescripción → Inspector de Prestaciones Sanitarias

Detalles del tratamiento → Farmacéutico Oficina Farmacia Comunitaria

2. Dispensación en Farmacia Hospitalaria por un auxiliar de farmacia.



2. Dispensación en Farmacia Hospitalaria por un auxiliar de farmacia.



1ª dispensación:
farmacéutico hospitalario

2. Dispensación en Farmacia Hospitalaria por un auxiliar de farmacia.



1ª dispensación:
farmacéutico hospitalario



Auxiliar de farmacia

2. Dispensación en Farmacia Hospitalaria por un auxiliar de farmacia.



1ª dispensación:
farmacéutico hospitalario



Auxiliar de farmacia

2. Dispensación en Farmacia Hospitalaria por un auxiliar de farmacia.



1ª dispensación:
farmacéutico hospitalario



Auxiliar de farmacia

Adherencia
contrastada

3. Dispensación en Farmacia Hospitalaria y seguimiento por enfermería en Consulta Externa.

3. Dispensación en Farmacia Hospitalaria y seguimiento por enfermería en Consulta Externa.

Farmacia
HOSPITALARIA

3. Dispensación en Farmacia Hospitalaria y seguimiento por enfermería en Consulta Externa.

Farmacia
HOSPITALARIA



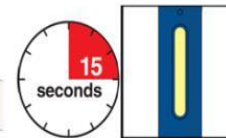
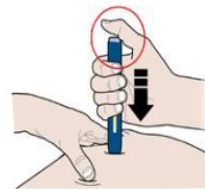
3. Dispensación en Farmacia Hospitalaria y seguimiento por enfermería en Consulta Externa.

Farmacia
HOSPITALARIA



3. Dispensación en Farmacia Hospitalaria y seguimiento por enfermería en Consulta Externa.

Farmacia
HOSPITALARIA



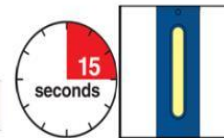
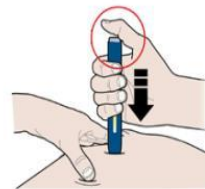
Window turns from clear to yellow when the injection is done. You may hear a 2nd click.



NOTE: After you remove the autoinjector from your skin, the needle will be automatically covered.

3. Dispensación en Farmacia Hospitalaria y seguimiento por enfermería en Consulta Externa.

Farmacia
HOSPITALARIA



Window turns from clear to yellow when the injection is done. You may hear a 2nd click.



NOTE: After you remove the autoinjector from your skin, the needle will be automatically covered.



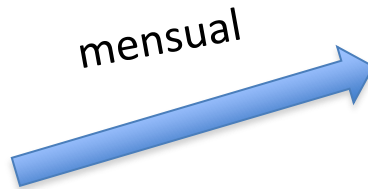
4. Dispensación y Seguimiento por el Farmacéutico de la Unidad de Pacientes Externos.

4. Dispensación y Seguimiento por el Farmacéutico de la Unidad de Pacientes Externos.

Farmacia
HOSPITALARIA

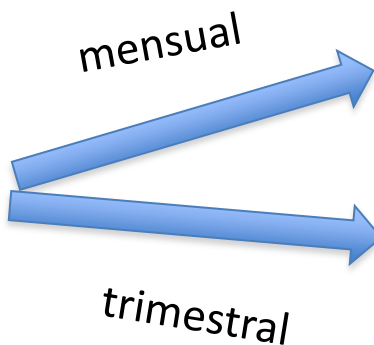
4. Dispensación y Seguimiento por el Farmacéutico de la Unidad de Pacientes Externos.

Farmacia
HOSPITALARIA



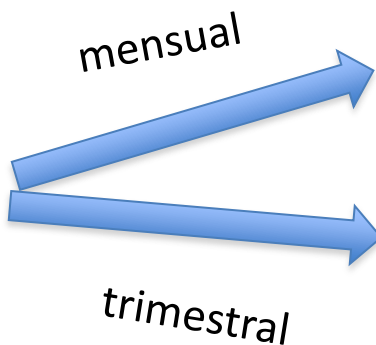
4. Dispensación y Seguimiento por el Farmacéutico de la Unidad de Pacientes Externos.

Farmacia
HOSPITALARIA



4. Dispensación y Seguimiento por el Farmacéutico de la Unidad de Pacientes Externos.

Farmacia
HOSPITALARIA



4. Dispensación y Seguimiento por el Farmacéutico de la Unidad de Pacientes Externos.



4. Dispensación y Seguimiento por el Farmacéutico de la Unidad de Pacientes Externos.

Farmacia
HOSPITALARIA

mensual

trimestral



PREGUNTA 5

¿Cuál sería el modelo ideal de atención farmacéutica a pacientes que estén tratados con iPCSK9 en 5 años?

1. Dispensación en Farmacia Comunitaria.
2. Dispensación en Farmacia Hospitalaria por un auxiliar de farmacia.
3. Dispensación en Farmacia Hospitalaria y seguimiento por enfermería en Consulta Externa.
4. Dispensación y Seguimiento por el farmacéutico de la Unidad de Pacientes Externos.

PREGUNTA 6

¿Será posible implementar estrategias de optimización posológica con los iPCSK9?

PREGUNTA 6

¿Será posible implementar estrategias de optimización posológica con los iPCSK9?

1. NO

Tabla 3a. Resumen las características de los ensayos clínicos fase 3 disponibles hasta la fecha.

Alirocumab						
Estudio	Grupo experimental	Comparador	Tipo paciente	N Pacientes	Objetivo principal	Duración
FH I	Alirocumab 75-150mg	Placebo	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	486 pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
FH II	Alirocumab 75-150mg	Placebo	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	249 pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
FH HIGH	Alirocumab 150mg	Placebo	Pacientes con heFH con cifra de C-LDL $\geq 160\text{mg/dL}$ a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	107 pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 150mg cada dos semanas vs placebo.	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
LONG TERM	Alirocumab 150mg	Placebo	Pacientes con heFH o no familiar con RCV elevado (ECV estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica) sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	2.341 pacientes (aleatorización 2:1 a Alirocumab 150mg cada dos semanas vs placebo.	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
COMBO I	Alirocumab 75-150mg	Placebo	Pacientes con RCV elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	316 pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	52 semanas
COMBO II	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	Pacientes con RCV elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	720 pacientes aleatorizados 2:1 a alirocumab 75mg cada dos semanas o Ezetimiba 10mg	% de reducción c-LDL en la semana 24	104 semanas
OPTIONS I	Alirocumab 75-150mg + ATV20/40mg	Ezetimiba 10mg +ATV20/40mg	Pacientes con heFH o no familiar con RCV muy alto sin control adecuado de las cifras de C-LDL en tratamiento con dosis subóptimas de estatinas (ATV20mg/40mg)	355 pacientes aleatorizados según la dosis de estatina de base en 3 o 4 grupos. -ATV20mg los tres brazos de tratamiento fueron: Alirocumab 75-150mg + ATV20mg, ATV40mg o ATV20mg + EZT10mg -ATV40mg: Alirocumab 75-150mg + ATV40mg, ATV 80mg, ATV40mg +EZT10mg o el cambio a RSV40mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		Aumento de dosis de ATV				
		Cambio de ATV a RSV (Solo caso ATV40mg)				
OPTIONS II	Alirocumab 75-150mg + RSV10/20mg	Ezetimiba 10mg+ RSV10/20mg	Pacientes con heFH o no familiar con RCV muy alto sin control adecuado de las cifras de C-LDL en tratamiento con dosis subóptimas de estatinas (RSV10/20mg)	305 pacientes aleatorizados según la dosis de estatina de base en 3 grupos: -RSV 10mg: alirocumab 75-150mg +RSV10mg, RSV20mg o RSV10mg + EZT10mg. -RSV20mg: Alirocumab 75-150mg + RSV20mg, RSV40mg o RSV20mg + EZT10mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		Aumento de dosis de RSV				
ALTERNATIVE	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	Pacientes con intolerancia a estatinas y RCV moderado, alto o muy alto	314 pacientes aleatorizados (2:2:1) a alirocumab 75mg, ezetimiba 10mg o atorvastatina 20 mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		ATV20mg (control)				
MONO	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	Pacientes con hipercolesterolemia sin tratamiento hipolipemiante y RCV moderado.	103 pacientes aleatorizados asignados al azar 1:1 a alirocumab 75/150mg o Ezetimiba 10mg /24h	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas

Tabla 3b. Resumen las características de los ensayos clínicos fase 3 disponibles hasta la fecha.

Evolocumab						
Estudio	Grupo experimental	Comparador	Tipo paciente	N Pacientes	Objetivo principal	Duración
DESCARTES	Evolocumab 420 mg cada 28 días	Placebo	Pacientes con bajo-moderado RCV : c-LDL > 75 mg/dL y nivel de TAG < 400 mg/dL. El 26% de los pacientes clasificados como alto riesgo y 64 % moderado-bajo riesgo, según clasificación ATP-III.	901 (aleatorización 2:1)	% de reducción c-LDL en la semana 52	52 semanas
TESLA	Evolocumab 420 mg cada 28 días	Placebo	Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica . Nivel medio c-LDL 351 mg/dL. El 43% de los pacientes con enfermedad coronaria arterial clínicamente evidente.	49 (aleatorización 2:1)	% de reducción c-LDL en la semana 12	12 semanas
RUTHERFORD-2	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas	Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (criterios Simon Broome)	329 pacientes aleatorizados (2:1:2:1) a recibir placebo cada 2 semanas, cada 4 semanas y cada una de las dos pautas de evolocumab	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
LAPLACE-2	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	Pacientes con moderado-bajo RCV : c-LDL < 110 mg/dL, 17-23% de los pacientes presentaba enfermedad arterial coronaria, el 9,9-11,1% presentaba enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular y entre un 13,3-19,9% de diabéticos tipo 2.	2.067 pacientes aleatorizados entre 24 grupos de tratamiento en los que evolocumab 140 mg cada 2 semanas, 420 mg cada 4 semanas, ezetimiba y placebo se asociaron a diferente intensidad de dosis de estatina: intensidad moderada (atorvastatina 10 mg; rosuvastatina 5 mg; simvastatina 40 mg) y alta intensidad (atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 20 mg).	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
GAUSS-2	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	Pacientes con intolerancia a estatinas (al menos 2 estatinas previas) definida como la imposibilidad de administrar ninguna dosis o incrementar a partir de la dosis mínima por presencia de efectos adversos musculares. El 60% de alto RCV según la clasificación de la NCEP. Un 30% con RCV moderado-bajo.	307 pacientes, aleatorizados 1:2:1:2 entre 4 grupos de tratamiento: - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas + PBO sc cada 2 semanas. - Placebo oral cada 24 horas + EVOLOCUMAB 140 mg cada 2 semanas. - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas + PBO sc cada 4 semanas. - Placebo oral cada 24 horas + EVOLOCUMAB 420 mg cada 4 semanas.	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
MENDEL-2	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	Pacientes con bajo RCV (criterio de inclusión: Framminghan ≤10%, presentando el 90% de los pacientes ≤1 FRCV) con c-LDL entre 100-190 mg/dL y TAG < 400 mg/dL.	615 pacientes, aleatorizados 1:1:2 entre 3 grupos de tratamiento: - Placebo. - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas. - Evolocumab. Estos pacientes se dividieron en dosi grupos: 140 mg cada 2 semanas; 420 mg cada 4 semanas.	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y	12 semanas

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO



Alirocumab

75 mg/2 semanas

150 mg/2 semanas

H.F.Heterozigota

H. No Familiar

La dosis inicial habitual de Praluent es de 75 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (>60 %) pueden empezar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.



Evolocumab

140 mg/2 semanas

420 mg/4 semanas

H.F.Homozigota

H.F.Heterozigota

H. No Familiar

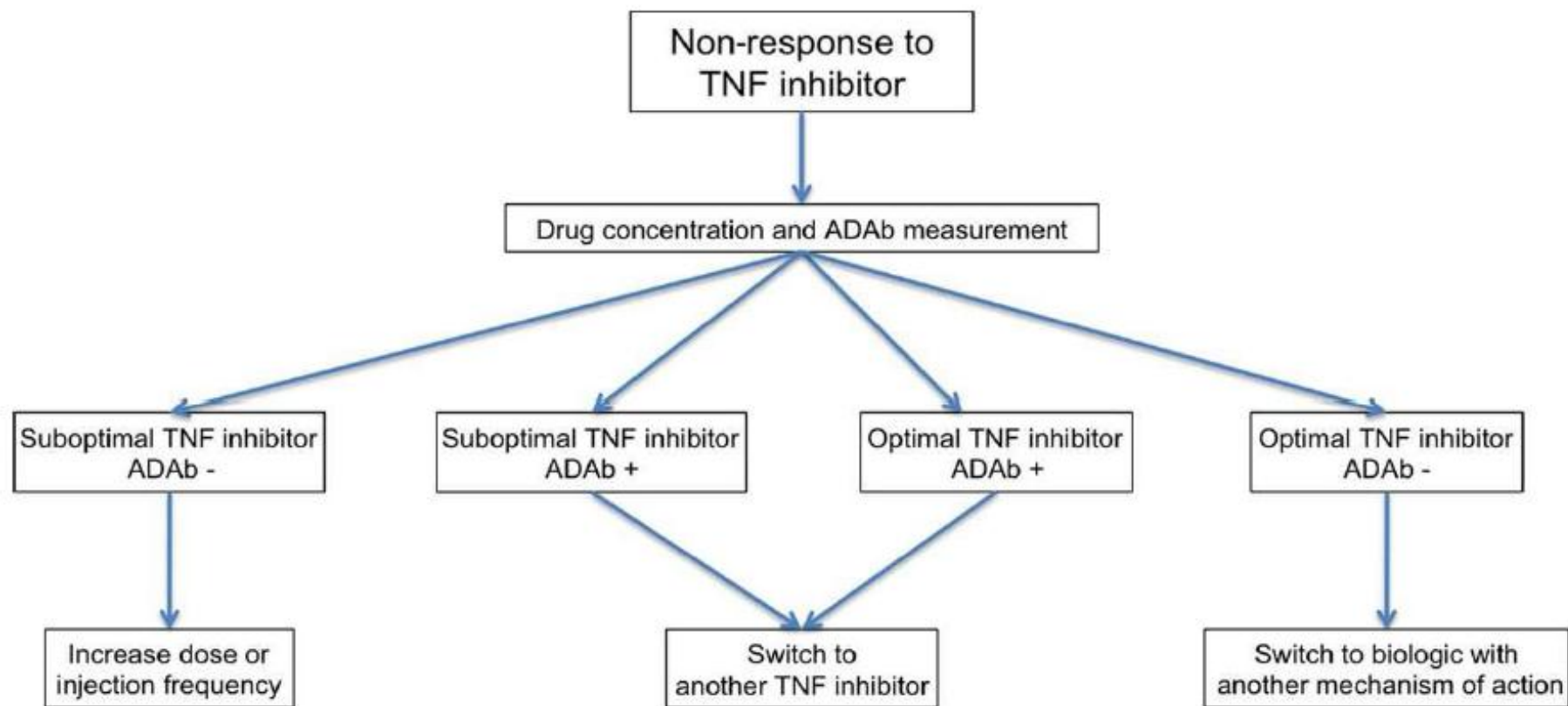
Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta en adultos

La dosis recomendada de Repatha es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y adolescentes a partir de 12 años

La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la dosificación se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento

Algoritmo Terapéutico en No Respondedores. Niveles y Ac



Determinación de
niveles plasmáticos
iPCSK9

Inmunogenicidad

Determinación de
niveles plasmáticos
iPCSK9



Modelos
Farmacocinéticos

Inmunogenicidad



Algoritmos
de decisión

Determinación de
niveles plasmáticos
iPCSK9

Inmunogenicidad



Modelos
Farmacocinéticos

Algoritmos
de decisión



Ajustar
Posología

LIMITACIONES

LIMITACIONES

- Definir niveles terapéuticos iPCSK9.

LIMITACIONES

- Definir niveles terapéuticos iPCSK9.
- Las técnicas de detección de niveles y fármacos son muy pocas y no existe un consenso sobre su especificidad. Homologación.

LIMITACIONES

- Definir niveles terapéuticos iPCSK9.
- Las técnicas de detección de niveles y fármacos son muy pocas y no existe un consenso sobre su especificidad. Homologación.
- Existe la necesidad de realizar estudios inter-centros para llegar a este consenso y homogeneizar los valores y su significado clínico.

Impact of Anti-Drug Antibodies to Alirocumab on LDL-C-Lowering Efficacy and Safety

Eli M. Roth¹, Anne C. Goldberg², Alberico L. Catapano³, Albert Torri⁴, Aurélie Brunet⁵, Guillaume Lecorps⁶, Helen M. Colhoun⁷

¹The Sterling Research Group & University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA; ²Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA;

³Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan and IRCCS Multimedica, Milan, Italy; ⁴Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA; ⁵Sanofi, Montpellier, France; ⁶Sanofi, Chilly Mazarin, France; ⁷University of Dundee, Dundee, UK

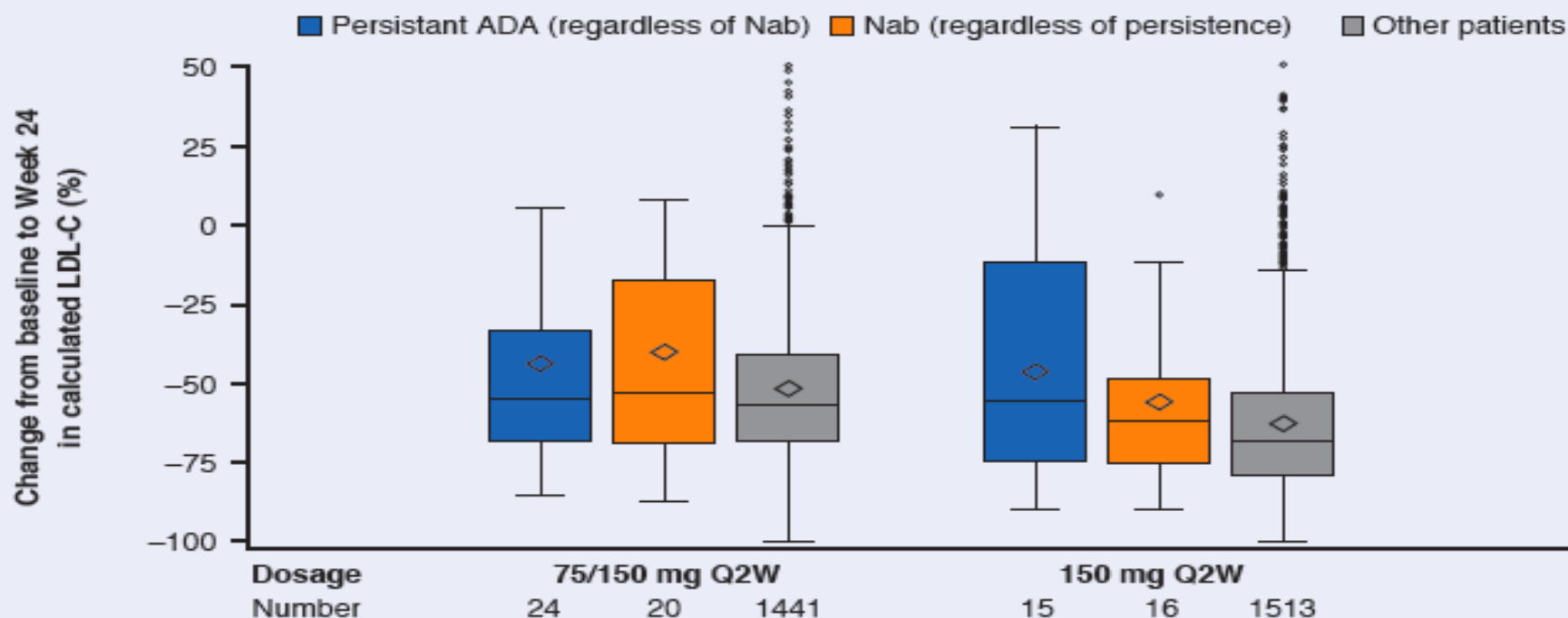
Table 3. Persistent ADA responses in patients administered different starting doses of alirocumab

	75/150 mg Q2W*		150 mg Q2W†	
% (n)	Control (n=919)	Alirocumab (n=1484)	Control (n=789)	Alirocumab (n=1555)
Persistent ADA	0.1 (1)	1.8 (26)	0.3 (2)	1.2 (18)
At least one NAb	0.0 (0)	1.3 (20)	0.1 (1)	1.2 (18)

*Patients administered a starting dose of 75 mg Q2W potentially increased to 150 mg Q2W at Week 12, depending on Week 8 LDL-C, pooled from MONO, FH I, FH II, COMBO I, COMBO II, ALTERNATIVE, OPTIONS I, and OPTIONS II studies.

†Patients administered a starting dose of 150 mg Q2W pooled from HIGH FH and LONG TERM studies.

Figure 2. Effect of persistent ADA or overall NAb status on treatment efficacy



PREGUNTA 6

¿Será posible implementar estrategias de optimización posológica con los iPCSK9?

2. SI

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO



4.2 Posología y forma de administración

Posología

Antes de iniciar el tratamiento con Praluent se deben excluir otras causas secundarias de hiperlipidemia o de dislipidemia mixta (p. ej., síndrome nefrótico, hipotiroidismo).

La dosis inicial habitual de Praluent es de 75 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL ($>60\%$) pueden empezar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.

La dosis de Praluent se puede individualizar en función de las características del paciente, tales como el nivel basal de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta. Los niveles de lípidos se pueden evaluar 4 semanas después del inicio del tratamiento o de su ajuste, cuando normalmente se alcanza el estado estacionario del C-LDL, y en consecuencia la dosis se puede ajustar (aumentando o disminuyendo la dosis). Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzar la reducción deseada de C-LDL.

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO



4.2 Posología y forma de administración

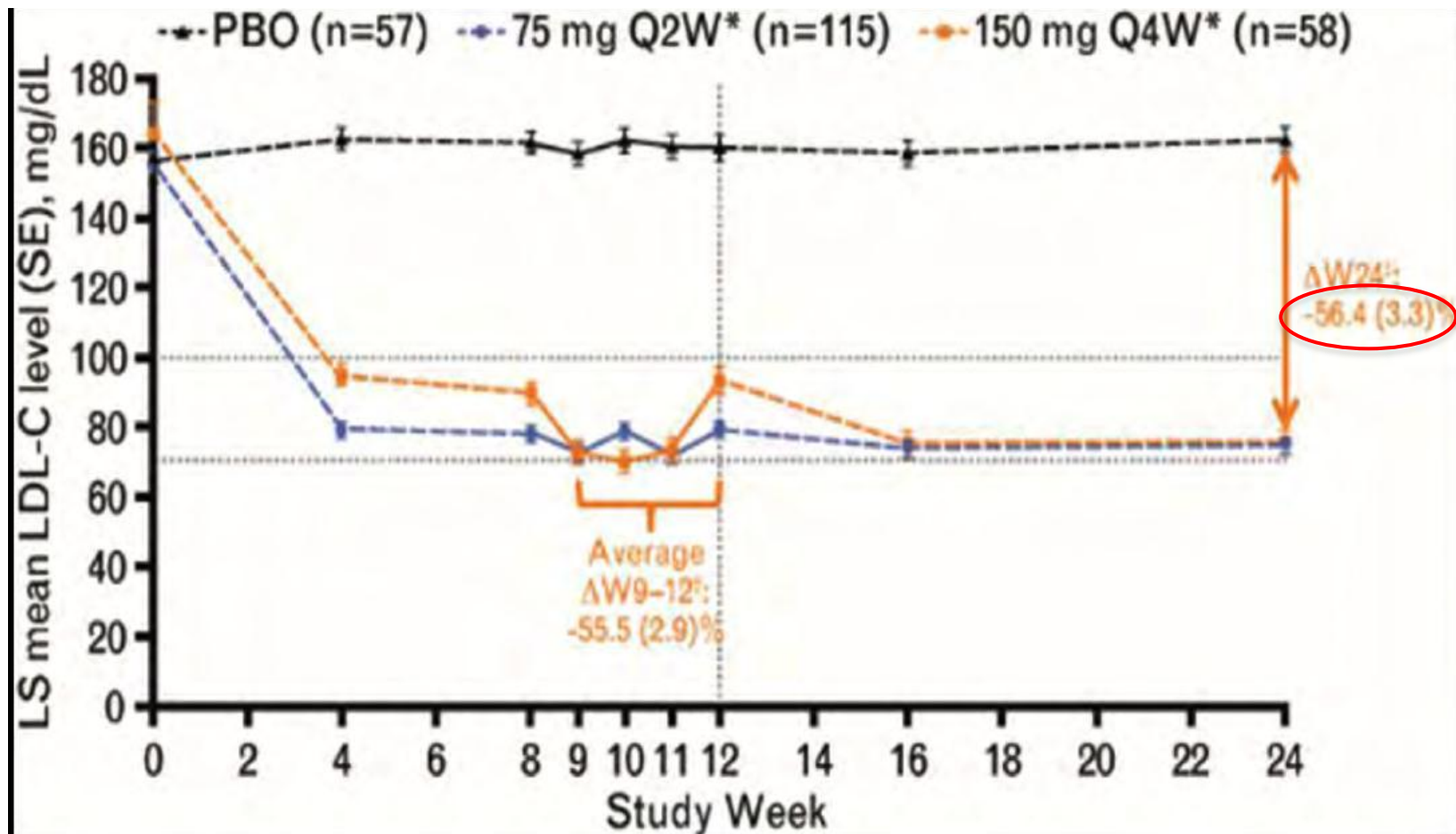
Posología

Antes de iniciar el tratamiento con Praluent se deben excluir otras causas secundarias de hiperlipidemia o de dislipidemia mixta (p. ej., síndrome nefrótico, hipotiroidismo).

La dosis inicial habitual de Praluent es de 75 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL ($>60\%$) pueden empezar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.

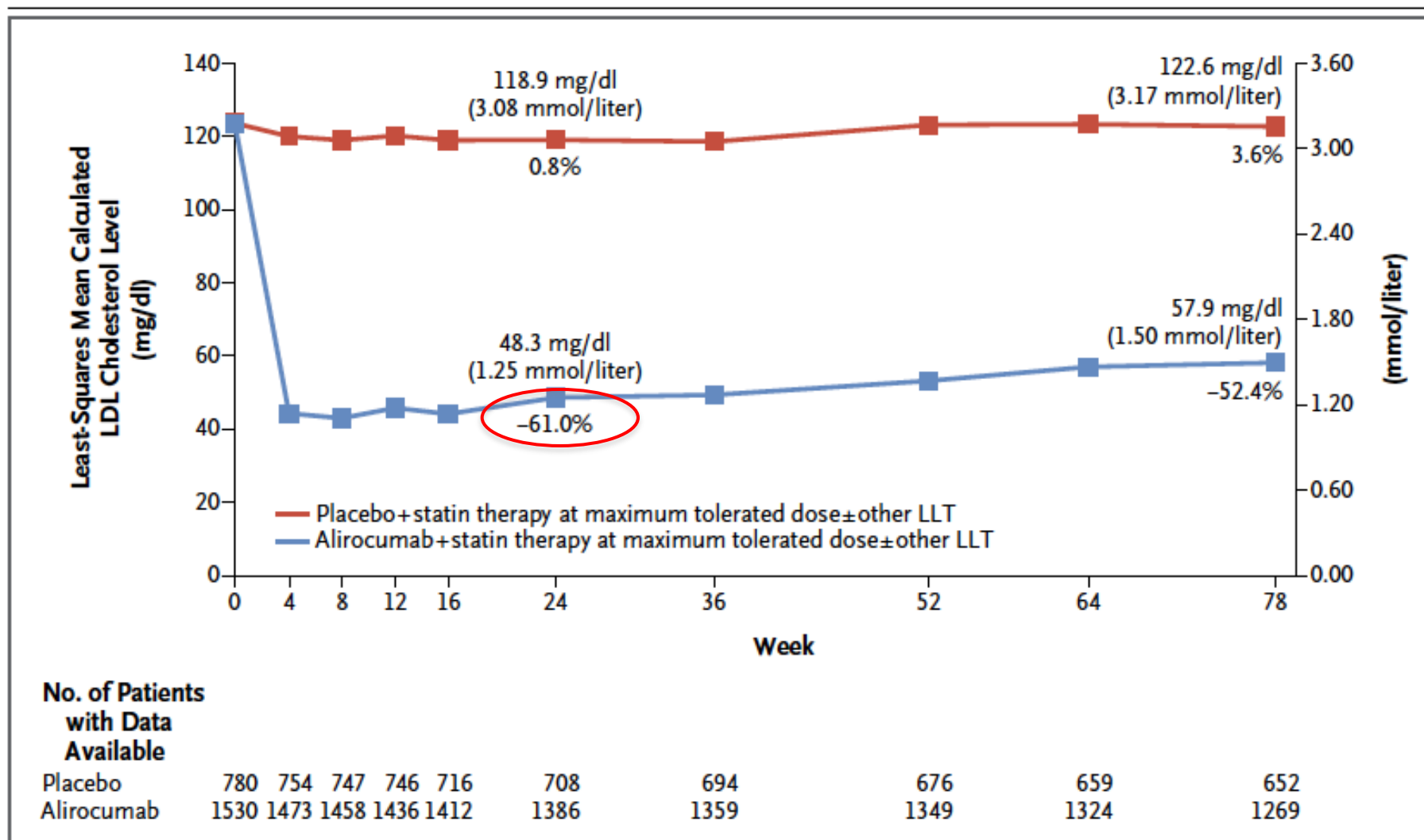
La dosis de Praluent se puede individualizar en función de las características del paciente, tales como el nivel basal de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta. Los niveles de lípidos se pueden evaluar 4 semanas después del inicio del tratamiento o de su ajuste, cuando normalmente se alcanza el estado estacionario del C-LDL, y en consecuencia la dosis se puede ajustar (aumentando o disminuyendo la dosis). Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzar la reducción deseada de C-LDL.

ALIROCUMAB: cambios en cLDL con diferentes dosis



EFFICACY AND SAFETY OF DIFFERENT DOSING REGIMENS OF ALIROCUMAB (STARTING DOSES OF 75 MG EVERY TWO WEEKS AND 150 MG EVERY FOUR WEEKS) VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA NOT TREATED USING STATINS: **THE ODYSSEY CHOICE II STUDY**

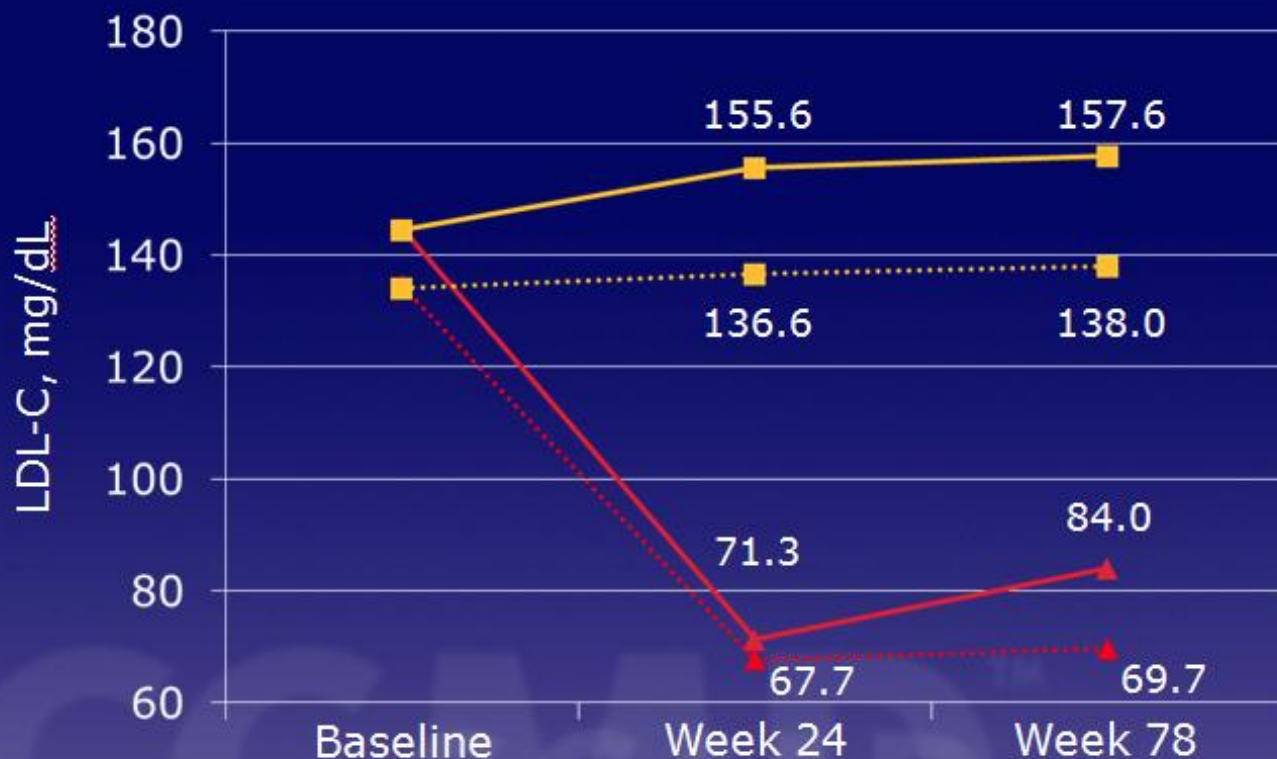
ALIROCUMAB: cambios en cLDL con diferentes dosis



Efficacy and Safety of Alirocumab (150 mg/2 weeks) in Reducing Lipids and Cardiovascular Events: **ODYSSEY LONG TERM**

ALIROCUMAB: cambios en cLDL con diferentes dosis

FH I — Alirocumab (n=322) FH II Alirocumab (n=166)
 — Placebo (n=163) Placebo (n=81)



% difference vs placebo at 24 Wks	
FH I	-57.9%
FH II	-51.4%
% difference vs placebo at 78 wks	
FH I	-51.8%
FH II	-52.1%
All comparisons $P < 0.0001$	

Table 3. Effect of alirocumab compared with placebo on lipid parameters in the Phase III trials.

Study [Reference]	Long term [42]	Combo I [45]	FH I [43]	FH II [43]	High FH [32,44]	Choice I [46]	Choice II [46,47]
Treatment	150 mg Q2W	75/150 mg Q2W	75/150 mg Q2W	75/150 mg Q2W	150 mg Q2W	300 mg Q4W/ 150 mg Q2W	150 mg Q4W/ 150 mg Q2W
Patients with dose adjustment at week 12	No	16.8%	43.4%	38.6%	No	14.7% (no statin group) 19.3% (statin group)	49.1%
LDL-C at baseline* mg/dl	122.4	102.2	144.6	134.4	197.8	146.1 (no statin group) 114.4 (statin group)	163.9 [†]
Mean percent change from baseline versus placebo at week 24 ⁺							
LDL-C	-61.9%	-45.9%	-57.9%	-51.4%	-39.1%	-52.4% (no statin group) -58.7% (statin group)	-56.4%

An evaluation of alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia

Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 13(12), 1307–1323 (2015)

Additional LDL-C Reduction Achieved with Alirocumab Dose Increase on Background Statin

John JP Kastelein,¹ Dean J Kereiakes,² Christopher P Cannon,³ Harold E Bays,⁴ Pascal Minini,⁵ L. Veronica Lee,⁶ Jaman Maroni,⁷ Michel Farnier⁸

¹Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ²The Christ Hospital, Heart and Vascular Center/The Lindner Research Center, Cincinnati, Ohio, USA; ³Harvard Clinical Research Institute, Boston, MA, USA; ⁴Louisville Metabolic and Atherosclerosis Research Center (L-MARC), Louisville, KY, USA; ⁵Biostatistics and Programming, Sanofi, Chilly-Mazarin, France; ⁶Sanofi, Bridgewater, NJ, USA; ⁷Regeneron, Tarrytown, NY, USA; ⁸Point Médical, Dijon, France

Table 1. Percentage change in calculated LDL-C after dose increase

	FH I n=311	FH II n=158	COMBO I n=191	COMBO II n=446	OPTIONS I n=93	OPTIONS II n=92	Pool of six studies n=1291
Patients not requiring dose increase, % (n)	56.6 (176)	61.4 (97)	83.2 (159)	81.6 (364)	86.0 (80)	81.5 (75)	73.7 (951)
Baseline LDL-C, mg/dL, mean (SD)	130.1 (42.5)	118.0 (30.3)	93.9 (23.2)	101.1 (29.7)	104.4 (33.8)	112.4 (29.6)	108.2 (34.2)
Patients with dose increase, % (n)	43.4 (135)	38.6 (61)	16.8 (32)	18.4 (82)	14.0 (13)	18.5 (17)	26.3 (340)
Baseline LDL-C, mg/dL, mean (SD)	164.9 (55.1)	160.4 (43.3)	124.6 (39.8)	140.4 (47.4)	138.0 (46.8)	122.1 (34.5)	151.2 (50.8)
Additional change in LDL-C from Week 12 to 24 in patients with dose increase							
n	124	54	29	72	11	15	305
Percentage change, mean (SD)	-15.1 (23.8)	-16.9 (26.1)	-22.8 (27.1)	-10.5 (32.6)	4.0 (64.2)	-11.9 (48.1)	-14.2 (30.5)
Absolute change, mg/dL, mean (SD)	-25.4 (37.8)	-26.6 (38.0)	-29.3 (35.1)	-15.7 (46.6)	-8.2 (58.9)	-12.3 (52.6)	-22.4 (41.6)

Alirocumab dose was increased from 75 to 150 mg Q2W at Week 12, if the patient's Week 8 LDL-C level was ≥ 70 mg/dL (or ≥ 70 and ≥ 100 mg/dL in OPTIONS studies for patients with and without prior CV disease). SD, standard deviation.

Presented at the American Heart Association Scientific Sessions 2015, November 7–11, Orlando, FL.

EVOLOCUMAB: cambios en cLDL con diferentes dosis

	<i>PBO cada 2 seman as</i>	<i>PBO cada 4 semana s</i>	<i>Evo 70 mg cada 2 semanas</i>	<i>Evo 105 mg cada 2 semana s</i>	<i>Evo 140 mg cada 2 semana s</i>	<i>Evo 280 mg cada 4 semanas</i>	<i>Evo 350 mg cada 4 sema nas</i>	<i>Evo 420 mg cada 4 semana s</i>
Número de pacientes	78	77	79	79	78	79	79	80
Reducción c-LDL en semana 12 sobre el basal	2.76 (2.39)	-0.98 (2.51)	-39.06 (2.39)	-57.48 (2.39)	-63.34 (2.40)	-42.82 (2.52)	- 50.98 (2.51)	-51.31 (2.53)

Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (**LAPLACE-TIMI 57**): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study.

EVOLOCUMAB: cambios en cLDL con diferentes dosis

	PBO cada 2 seman as	PBO cada 4 semana s	Evo 70 mg cada 2 semanas	Evo 105 mg cada 2 semana s	Evo 140 mg cada 2 semana s	Evo 280 mg cada 4 semanas	Evo 350 mg cada 4 sema nas	Evo 420 mg cada 4 semana s
Número de pacientes	78	77	79	79	78	79	79	80
Reducción c-LDL en semana 12 sobre el basal	2.76 (2.39)	-0.98 (2.51)	-39.06 (2.39)	-57.48 (2.39)	-63.34 (2.40)	-42.82 (2.52)	- 50.98 (2.51)	-51.31 (2.53)

Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (**LAPLACE-TIMI 57**): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study.

EVOLOCUMAB: cambios en cLDL con diferentes dosis

	PBO cada 2 semanas	PBO cada 4 semanas	Evo 70 mg cada 2 semanas	Evo 105 mg cada 2 semanas	Evo 140 mg cada 2 semanas	Evo 280 mg cada 4 semanas	Evo 350 mg cada 4 semanas	Evo 420 mg cada 4 semanas
Número de pacientes	78	77	79	79	78	79	79	80
Reducción c-LDL en semana 12 sobre el basal	2.76 (2.39)	-0.98 (2.51)	-39.06 (2.39)	-57.48 (2.39)	-63.34 (2.40)	-42.82 (2.52)	- 50.98 (2.51)	-51.31 (2.53)

Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (**LAPLACE-TIMI 57**): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study.

Phase 2	N	Doses used	LDL-C at 12 weeks (%)	Vs Ezetimibe (%)
Primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia				
20101155 LAPLACE-1	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination with HMG-CoA Reductase Inhibitors (in Hypercholesterolemic Subjects			
	629	70 mg Q2W	-44	
		105 mg	-63	
		140 mg	-69	
		280 mg QM	-44	
		350 mg	-54	
		420 mg	-54	

20101154 MENDEL-1	A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10-year Framingham Risk Score of 10% or Less			
	406	70 mg Q2W	-40	-27
		105 mg	-46	-30
		140 mg	-52	-37
		280 mg QM	-45	-25
		350 mg	-50	-30
		420 mg	-57	-34

Phase 2	N	Doses used	LDL-C at 12 weeks (%)	Vs Ezetimibe (%)
Primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia				
20101155 LAPLACE-1	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination with HMG-CoA Reductase Inhibitors (in Hypercholesterolemic Subjects			
	629	70 mg Q2W	-44	
		105 mg	-63	
		140 mg	-69	
		280 mg QM	-44	
		350 mg	-54	
		420 mg	-54	

20101154 MENDEL-1	A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10-year Framingham Risk Score of 10% or Less			
	406	70 mg Q2W	-40	-27
		105 mg	-46	-30
		140 mg	-52	-37
		280 mg QM	-45	-25
		350 mg	-50	-30
		420 mg	-57	-34

Phase 2	N	Doses used	LDL-C at 12 weeks (%)	Vs Ezetimibe (%)
Primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia				
20101155 LAPLACE-1	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination with HMG-CoA Reductase Inhibitors (in Hypercholesterolemic Subjects			
	629	70 mg Q2W	-44	
		105 mg	-63	
		140 mg	-69	
		280 mg QM	-44	
		350 mg	-54	
		420 mg	-54	

20101154 MENDEL-1	A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10-year Framingham Risk Score of 10% or Less			
	406	70 mg Q2W	-40	-27
		105 mg	-46	-30
		140 mg	-52	-37
		280 mg QM	-45	-25
		350 mg	-50	-30
		420 mg	-57	-34

Determinación de
niveles cLDL

Determinación de
niveles cLDL



Minimización
Del riesgo

Determinación de
niveles cLDL



Minimización
Del riesgo



Ajustar
Posología

METODO INDIRECTO

FORMULA DE FRIEDEWALD

METODO INDIRECTO FORMULA DE FRIEDEWALD



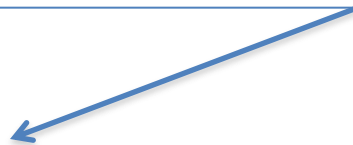
$CLDL = \text{Colesterol total} - (cHDL + \text{Triglicéridos}/5) \text{ en mg/dl}$

METODO INDIRECTO FORMULA DE FRIEDEWALD



$CLDL = \text{Colesterol total} - (cHDL + \text{Triglicéridos}/5) \text{ en mg/dl}$

METODO DIRECTO TEST ENZIMÁTICO HOMOGENEO



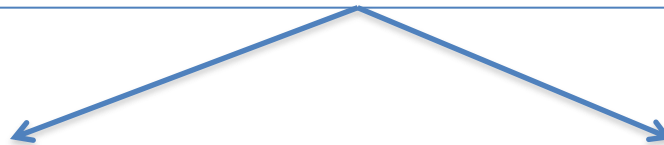
Triglicéridos > 400 mg/dl

METODO INDIRECTO FORMULA DE FRIEDEWALD



$CLDL = \text{Colesterol total} - (cHDL + \text{Triglicéridos}/5) \text{ en mg/dl}$

METODO DIRECTO TEST ENZIMÁTICO HOMOGENEO



Triglicéridos > 400 mg/dl

cLDL < 130 mg/dl

EJEMPLO DE OPTIMIZACIÓN POSOLÓGICA

NIVELES cLDL OBJETIVO

Dosage and Administration Options

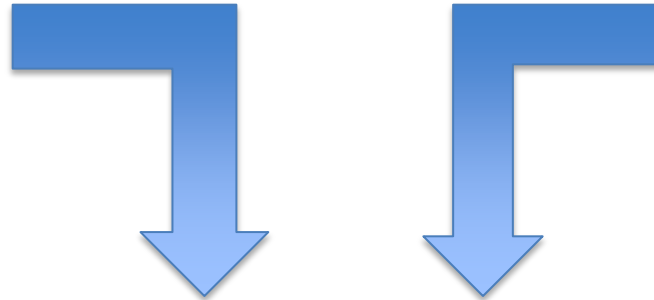
75 mg/1 mL pen



150 mg/1 mL pen



Both doses available in a single-dose, 1-mL, prefilled pen and prefilled syringe



NIVELES cLDL
OBJETIVO

2 x 1 mL Prefilled Autoinjectors NDC 55613-760-02

AMGEN

Repatha[™] SureClick[™]
(evolocumab)
Injection

140 mg/mL
mg/mL

140 mg/mL
mg/mL

140 mg/mL
Prefilled Autoinjector
For Subcutaneous Use Only
Single-Use Only
Sterile Solution – No Preservative
Store at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do Not Freeze or Shake.
Store in Carton to Protect from Light.
(see side panel for additional storage information)
Keep out of the sight and reach of children.

This Product Contains Dry Natural Rubber.
Single Use
CAUTION: See package insert for full prescribing information and Instructions for Use
Rx Only
U.S. License No. 1080
No U.S. standard of potency.

AMGEN

Repatha[™] Pushtronex[™] system
(evolocumab)
On-Body Infusor and Prefilled Cartridge

420 mg/3.5 mL
mg/mL

420 mg/3.5 mL
For Subcutaneous Use Only
Single-Use Only
Sterile Solution – No Preservative
Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
Do Not Freeze or Shake.
Store in Carton to Protect from Light.
(see side panel for additional storage information)
Keep out of the sight and reach of children.
Refer to Instructions for Use
Do Not Use if Package is Damaged
On-Body Infusor Sterilized Using Ethylene Oxide

Keep Dry
Single Use
Type BF Applied Part
Relative Humidity Range is 15% to 85%
Rx Only

Dosage and Administration Options

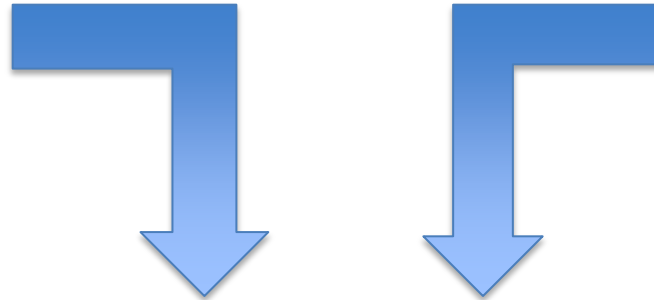
75 mg/1 mL pen



150 mg/1 mL pen



Both doses available in a single-dose, 1-mL, prefilled pen and prefilled syringe



NIVELES cLDL
OBJETIVO



DOSIS MÁS BAJA
INTERVALO MÁS AMPLIO



Dosage and Administration Options

75 mg/1 mL pen



150 mg/1 mL pen



Both doses available in a single-dose, 1-mL, prefilled pen and prefilled syringe



NIVELES cLDL
OBJETIVO

DOSIS MÁS BAJA
INTERVALO MÁS AMPLIO

Pérdida de efectividad

Pérdida de efectividad

PREGUNTA 6

¿Será posible implementar estrategias de optimización posológica con los iPCSK9?

1. NO

2. SI

PREGUNTA 7

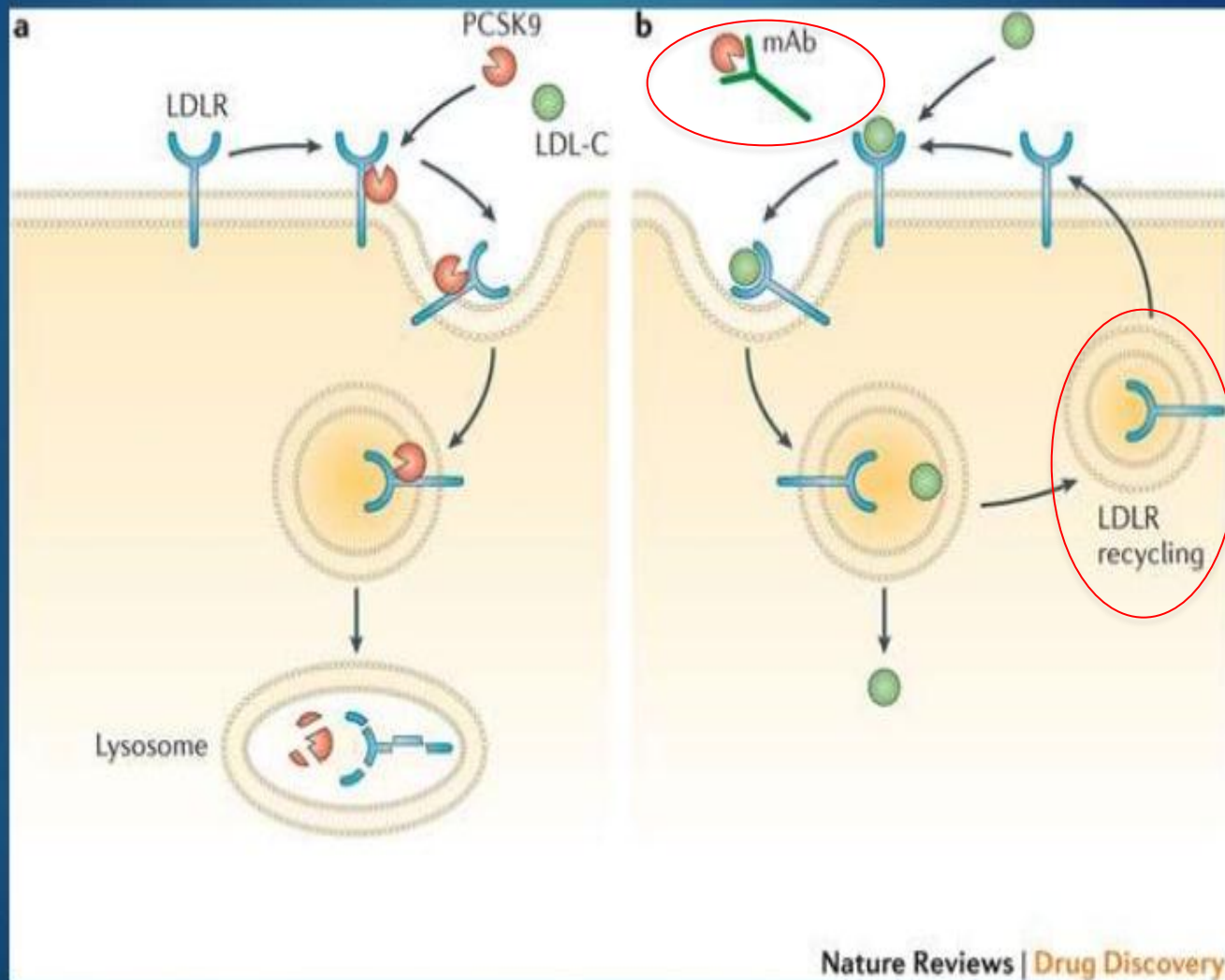
¿Cuál deberíamos seleccionar?

PREGUNTA 7

¿Cuál deberíamos seleccionar?

1. El más barato.

Modo de acción de los anticuerpos monoclonales anti PCSK9



Estudio	Perfil pacientes	c-LDL basal	% Reducción Alirocumab	% Reducción comparador
FH I	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	144.5	-48.3 % c-LDL: 71 mg/dL	9.1% c-LDL: 155 mg/dL
FH II	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	134.3	-48.7 % c-LDL:68 mg/dL	2.8% c-LDL: 136 mg/dL
HIGH FH	Pacientes con heFH con cifra de C-LDL ≥160mg/dL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	198.6	-45.7% c-LDL:107mg/dL	-6.6% c-LDL: 182 mg/dL
LONG TERM	Pacientes con heFH o con RCV elevado (ECV estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica) sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	122.4	-61.0% c-LDL: 48 mg/dL	0.8% c-LDL: 119 mg/dL
COMBO I	Pacientes con RCV elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	102.4	-48.2% c-LDL: 50 mg/dL	-2.3% c-LDL: 100mg/dL
COMBO II	Pacientes con RCV elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	106.4	-50.6% c-LDL: 51 mg/dL	-20.7% c-LDL: 82 mg/dL
ALTERNATIVE	Pacientes con intolerancia a estatinas y RCV moderado, alto o muy alto	192.6	-45.0% c-LDL:108 mg/dL	-14.6% c-LDL: 160mg/dL
MONO	Pacientes con hipercolesterolemia sin tratamiento hipolipemiante y RCV moderado.	139.7	-47.2% c-LDL: 48 mg/dL	-15.6% c-LDL: 116 mg/dL

Estudio	Perfil pacientes	c-LDL basal	% Reducción EVO	% Reducción comparador
LAPLACE-2	Pacientes con moderado-bajo RCV: c-LDL < 110 mg/dL, 17-23% de los pacientes presentaba enfermedad arterial coronaria, el 9,9-11,1% presentaba enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular y entre un 13,3-19,9% de diabéticos tipo 2.	109,1	-76 % (-87 , -66) c-LDL: 26 mg/dL	-15% (-8 , -24) c-LDL: 92 mg/dL
GAUSS-2	Pacientes con intolerancia a estatinas (al menos 2 estatinas previas) definida como la imposibilidad de administrar ninguna dosis o incrementar a partir de la dosis mínima por presencia de efectos adversos musculares. El 60% de alto RCV según la clasificación de la NCEP. Un 30% con RCV moderado-bajo.	193,1	-57 % (-61, -53) c-LDL: 83 mg/dL	-18% (-23 a -13) c-LDL: 158 mg/dL
MENDEL-2	Pacientes con bajo RCV (criterio de inclusión: Framminghan ≤10%, presentando el 90% de los pacientes ≤1 FRCV) con c-LDL entre 100-190 mg/dL y TAG < 400 mg/dL.	142,9	-58% (-60, -55) c-LDL: 60 mg/dL	-18% (-15, -21) c-LDL: 117 mg/dL
RUTHEFORD-2	Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (criterios Simon Broome)	155,5	-61 % (-65 , -58) c-LDL: 61 mg/dL	-1% (-6 , 4) c-LDL: sin reducción (placebo)



Alternativas terapéuticas equivalentes:

- DISTINTO PRINCIPIO ACTIVO
- SE ESPERAN EFECTOS TERAPÉUTICOS Y 2ºs SIMILIARES (A DOSIS EQUIVALENTES)
- LA EVIDENCIA NO MUESTRA BENEFICIO > DE UNO U OTRO
- POSIBLES EXCEPCIONES EN GRUPOS DE POBLACIÓN CONCRETOS
- SE PUEDEN SELECCIONAR INDISTINTAMENTE
- RAZONABLE UTILIZAR EL DE MENOR COSTE

PREGUNTA 7

¿Cuál deberíamos seleccionar?

2.Elección libre del médico.

DESARROLLO

CLÍNICO

EVOLOCUMAB

Evolocumab
(AMG 145)
PROFICIO programme
Phase III



ALIROCUMAB

Alirocumab
(SAR236553/REGN727)
ODYSSEY programme
Phase III



BOCOCIZUMAB

Bococizumab
(RN316/PF-04950615)
SPIRE programme
Phase III



Dadu, R. T. & Ballantyne, C. M 2015

Tabla 3a. Resumen las características de los ensayos clínicos fase 3 disponibles hasta la fecha.

Alirocumab						
Estudio	Grupo experimental	Comparador	Tipo paciente	N Pacientes	Objetivo principal	Duración
FH I	Alirocumab 75-150mg	Placebo	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	486 pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
FH II	Alirocumab 75-150mg	Placebo	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	249 pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
FH HIGH	Alirocumab 150mg	Placebo	Pacientes con heFH con cifra de C-LDL $\geq 160\text{mg/dL}$ a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	107 pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 150mg cada dos semanas vs placebo.	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
LONG TERM	Alirocumab 150mg	Placebo	Pacientes con heFH o no familiar con RCV elevado (ECV estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica) sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	2.341 pacientes (aleatorización 2:1 a Alirocumab 150mg cada dos semanas vs placebo.	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
COMBO I	Alirocumab 75-150mg	Placebo	Pacientes con RCV elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	316 pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	52 semanas
COMBO II	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	Pacientes con RCV elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	720 pacientes aleatorizados 2:1 a alirocumab 75mg cada dos semanas o Ezetimiba 10mg	% de reducción c-LDL en la semana 24	104 semanas
OPTIONS I	Alirocumab 75-150mg + ATV20/40mg	Ezetimiba 10mg +ATV20/40mg	Pacientes con heFH o no familiar con RCV muy alto sin control adecuado de las cifras de C-LDL en tratamiento con dosis subóptimas de estatinas (ATV20mg/40mg)	355 pacientes aleatorizados según la dosis de estatina de base en 3 o 4 grupos. -ATV20mg los tres brazos de tratamiento fueron: Alirocumab 75-150mg + ATV20mg, ATV40mg o ATV20mg + EZT10mg -ATV40mg: Alirocumab 75-150mg + ATV40mg, ATV 80mg, ATV40mg +EZT10mg o el cambio a RSV40mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		Aumento de dosis de ATV				
		Cambio de ATV a RSV (Solo caso ATV40mg)				
OPTIONS II	Alirocumab 75-150mg + RSV10/20mg	Ezetimiba 10mg+ RSV10/20mg	Pacientes con heFH o no familiar con RCV muy alto sin control adecuado de las cifras de C-LDL en tratamiento con dosis subóptimas de estatinas (RSV10/20mg)	305 pacientes aleatorizados según la dosis de estatina de base en 3 grupos: -RSV 10mg: alirocumab 75-150mg +RSV10mg, RSV20mg o RSV10mg + EZT10mg. -RSV20mg: Alirocumab 75-150mg + RSV20mg, RSV40mg o RSV20mg + EZT10mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		Aumento de dosis de RSV				
ALTERNATIVE	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	Pacientes con intolerancia a estatinas y RCV moderado, alto o muy alto	314 pacientes aleatorizados (2:2:1) a alirocumab 75mg, ezetimiba 10mg o atorvastatina 20 mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		ATV20mg (control)				
MONO	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	Pacientes con hipercolesterolemia sin tratamiento hipolipemiante y RCV moderado.	103 pacientes aleatorizados asignados al azar 1:1 a alirocumab 75/150mg o Ezetimiba 10mg /24h	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas

Tabla 3b. Resumen las características de los ensayos clínicos fase 3 disponibles hasta la fecha.

Evolocumab						
Estudio	Grupo experimental	Comparador	Tipo paciente	N Pacientes	Objetivo principal	Duración
DESCARTES	Evolocumab 420 mg cada 28 días	Placebo	Pacientes con bajo-moderado RCV : c-LDL > 75 mg/dL y nivel de TAG < 400 mg/dL. El 26% de los pacientes clasificados como alto riesgo y 64 % moderado-bajo riesgo, según clasificación ATP-III.	901 (aleatorización 2:1)	% de reducción c-LDL en la semana 52	52 semanas
TESLA	Evolocumab 420 mg cada 28 días	Placebo	Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica . Nivel medio c-LDL 351 mg/dL. El 43% de los pacientes con enfermedad coronaria arterial clínicamente evidente.	49 (aleatorización 2:1)	% de reducción c-LDL en la semana 12	12 semanas
RUTHERFORD-2	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas	Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (criterios Simon Broome)	329 pacientes aleatorizados (2:1:2:1) a recibir placebo cada 2 semanas, cada 4 semanas y cada una de las dos pautas de evolocumab	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
LAPLACE-2	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	Pacientes con moderado-bajo RCV : c-LDL < 110 mg/dL, 17-23% de los pacientes presentaba enfermedad arterial coronaria, el 9,9-11,1% presentaba enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular y entre un 13,3-19,9% de diabéticos tipo 2.	2.067 pacientes aleatorizados entre 24 grupos de tratamiento en los que evolocumab 140 mg cada 2 semanas, 420 mg cada 4 semanas, ezetimiba y placebo se asociaron a diferente intensidad de dosis de estatina: intensidad moderada (atorvastatina 10 mg; rosuvastatina 5 mg; simvastatina 40 mg) y alta intensidad (atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 20 mg).	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
GAUSS-2	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	Pacientes con intolerancia a estatinas (al menos 2 estatinas previas) definida como la imposibilidad de administrar ninguna dosis o incrementar a partir de la dosis mínima por presencia de efectos adversos musculares. El 60% de alto RCV según la clasificación de la NCEP. Un 30% con RCV moderado-bajo.	307 pacientes, aleatorizados 1:2:1:2 entre 4 grupos de tratamiento: - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas + PBO sc cada 2 semanas. - Placebo oral cada 24 horas + EVOLOCUMAB 140 mg cada 2 semanas. - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas + PBO sc cada 4 semanas. - Placebo oral cada 24 horas + EVOLOCUMAB 420 mg cada 4 semanas.	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
MENDEL-2	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	Pacientes con bajo RCV (criterio de inclusión: Framminghan ≤10%, presentando el 90% de los pacientes ≤1 FRCV) con c-LDL entre 100-190 mg/dL y TAG < 400 mg/dL.	615 pacientes, aleatorizados 1:1:2 entre 3 grupos de tratamiento: - Placebo. - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas. - Evolocumab. Estos pacientes se dividieron en dosi grupos: 140 mg cada 2 semanas; 420 mg cada 4 semanas.	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas

Portada Medicamentos de uso humano

CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS

Oficina de apoyo a la innovación y conocimiento sobre medicamentos

Observatorio de uso de medicamentos

Medicamentos no sustituibles

Farmacovigilancia

Investigación clínica con medicamentos

Arbitrajes de la Unión Europea

Notas informativas

Notas de seguridad

Alertas

Medicamentos ilegales

Problemas de suministro de medicamentos

Inicio > Medicamentos de uso humano

Medicamentos no sustituibles

Compartir:



Última actualización: 14/02/2012

- Nota informativa: Medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor, 24/4/2009
- Listado de medicamentos biológicos
- Listado con principios activos de estrecho margen terapéutico
- Listado de medicamentos de especial control médico
- Listado de medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria

Si desea localizar información relacionada con el contenido de esta página, [utilice el buscador](#)



PREGUNTA 7

¿Cuál deberíamos seleccionar?

3. La alternativa con mejores datos de morbi-mortalidad cardiovascular y seguridad.

Alirocumab

Alirocumab



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Adjudicated cardiovascular events

In the global phase 3 pool, the adjudicated **MACE events (CHD death, nonfatal MI, fatal or nonfatal ischaemic stroke, and unstable angina requiring hospitalization)** composite endpoint

Alirocumab



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Adjudicated cardiovascular events

In the global phase 3 pool, the adjudicated **MACE events (CHD death, nonfatal MI, fatal or nonfatal ischaemic stroke, and unstable angina requiring hospitalization)** composite endpoint

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 16, 2015

VOL. 372 NO. 16

Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Jennifer G. Robinson, M.D., M.P.H., Michel Farnier, M.D., Ph.D., Michel Krempf, M.D., Jean Bergeron, M.D.,
Gérald Luc, M.D., Maurizio Averna, M.D., Erik S. Stroes, M.D., Ph.D., Gisle Langslet, M.D.,
Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Mahfouz El Shahawy, M.D., Michael J. Koren, M.D., Norman E. Lepor, M.D.,
Christelle Lorenzato, M.Sc., Robert Pordy, M.D., Umesh Chaudhari, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.,
for the ODYSSEY LONG TERM Investigators*

Adjudicated cardiovascular events

Table S17. Positively adjudicated cardiovascular TEAEs: MACE EVENT – Global pool of phase 3 studies

Category of adjudication n(%)	Control (N=1792)	Alirocumab (N=3182)
Any patients with treatment emergent MACE event n(%)	33 (1.8%)	52 (1.6%)
95% mid-p CI	1.3% to 2.5%	1.2% to 2.1%
Number of patients with an event per 100 patient year 95% CI	1.8 1.2 to 2.5	1.5 1.1 to 1.9
Hazard ratio versus control (95% CI)		0.81 (0.52 to 1.25)
CHD death (including undetermined cause)	9 (0.5%)	8 (0.3%)
Non-fatal MI	23 (1.3%)	30 (0.9%)
Fatal and non-fatal ischemic stroke (including stroke not otherwise specified)	3 (0.2%)	12 (0.4%)
Unstable angina requiring hospitalization	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)

Adjudicated cardiovascular events

Table S17. Positively adjudicated cardiovascular TEAEs: MACE EVENT – Global pool of phase 3 studies

Category of adjudication n(%)	Control (N=1792)	Alirocumab (N=3182)
Any patients with treatment emergent MACE event n(%)	33 (1.8%)	52 (1.6%)
95% mid-p CI	1.3% to 2.5%	1.2% to 2.1%
Number of patients with an event per 100 patient year	1.8	1.5
95% CI	1.2 to 2.5	1.1 to 1.9
Hazard ratio versus control (95% CI)		0.81 (0.52 to 1.25)
CHD death (including undetermined cause)	9 (0.5%)	8 (0.3%)
Non-fatal MI	23 (1.3%)	30 (0.9%)
Fatal and non-fatal ischemic stroke (including stroke not otherwise specified)	3 (0.2%)	12 (0.4%)
Unstable angina requiring hospitalization	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)

Adjudicated cardiovascular events

Table S17. Positively adjudicated cardiovascular TEAEs: MACE EVENT – Global pool of phase 3 studies

Category of adjudication n(%)	Control (N=1792)	Alirocumab (N=3182)
Any patients with treatment emergent MACE event n(%)	33 (1.8%)	52 (1.6%)
95% mid-p CI	1.3% to 2.5%	1.2% to 2.1%
Number of patients with an event per 100 patient year 95% CI	1.8 1.2 to 2.5	1.5 1.1 to 1.9
Hazard ratio versus control (95% CI)		0.81 (0.52 to 1.25)
CHD death (including undetermined cause)	9 (0.5%)	8 (0.3%)
Non-fatal MI	23 (1.3%)	30 (0.9%)
Fatal and non-fatal ischemic stroke (including stroke not otherwise specified)	3 (0.2%)	12 (0.4%)
Unstable angina requiring hospitalization	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 16, 2015

VOL. 372 NO. 16

Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Jennifer G. Robinson, M.D., M.P.H., Michel Farnier, M.D., Ph.D., Michel Krempf, M.D., Jean Bergeron, M.D.,
Gérald Luc, M.D., Maurizio Averna, M.D., Erik S. Stroes, M.D., Ph.D., Gisle Langslet, M.D.,
Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Mahfouz El Shahawy, M.D., Michael J. Koren, M.D., Norman E. Lepor, M.D.,
Christelle Lorenzato, M.Sc., Robert Pordy, M.D., Umesh Chaudhari, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.,
for the ODYSSEY LONG TERM Investigators*

Table 3. Adverse Events of Interest and Laboratory Values: Safety Analysis.*

Event	Alirocumab (N= 1550)	Placebo (N= 788)	P Value†
Summary of adverse events — no. of patients (%)			
Any adverse event	1255 (81.0)	650 (82.5)	0.40
Serious adverse event	290 (18.7)	154 (19.5)	0.66
Adverse event leading to study-drug discontinuation	111 (7.2)	46 (5.8)	0.26
Adverse event leading to death	8 (0.5)	10 (1.3)	0.08
Cardiovascular adverse events of interest — no. of patients (%)			
Death from coronary heart disease, including death from unknown cause	4 (0.3)	7 (0.9)	0.26
Nonfatal myocardial infarction	14 (0.9)	18 (2.3)	0.01
Fatal or nonfatal ischemic stroke	9 (0.6)	2 (0.3)	0.35
Unstable angina requiring hospitalization	0	1 (0.1)	0.34
Congestive heart failure requiring hospitalization	9 (0.6)	3 (0.4)	0.76
Ischemia-driven coronary revascularization procedure	48 (3.1)	24 (3.0)	1
Positively adjudicated cardiovascular events, including all cardiovascular adverse events listed above	72 (4.6)	40 (5.1)	0.68
Adjudicated major adverse cardiovascular events in post hoc analysis‡	27 (1.7)	26 (3.3)	0.02
Other adverse events of interest			
General allergic reaction — no. of patients (%)	156 (10.1)	75 (9.5)	0.71
Local injection-site reaction — no. of patients (%)	91 (5.9)	33 (4.2)	0.10
Myalgia — no. of patients (%)	84 (5.4)	23 (2.9)	0.006
Neurologic event — no. of patients (%)§	65 (4.2)	35 (4.4)	0.83
Neurocognitive disorder — no. of patients (%)¶	18 (1.2)	4 (0.5)	0.17
Amnesia	5 (0.3)	0	0.17
Memory impairment	4 (0.3)	1 (0.1)	0.67
Confusional state	4 (0.3)	1 (0.1)	0.67
Ophthalmologic event — no. of patients (%)	45 (2.9)	15 (1.9)	0.65
Hemolytic anemia — no. of patients	0	0	NC
Diabetes in patients with no history of diabetes — no. of patients/total no. (%)**	18/994 (1.8)	10/509 (2.0)	0.84
Worsening of diabetes in patients with history of diabetes — no. of patients/total no. (%)**	72/556 (12.9)	38/279 (13.6)	0.83

Table 3. Adverse Events of Interest and Laboratory Values: Safety Analysis.*

Event	Alirocumab (N=1550)	Placebo (N=788)	P Value†
Summary of adverse events — no. of patients (%)			
Any adverse event	1255 (81.0)	650 (82.5)	0.40
Serious adverse event	290 (18.7)	154 (19.5)	0.66
Adverse event leading to study-drug discontinuation	111 (7.2)	46 (5.8)	0.26
Adverse event leading to death	8 (0.5)	10 (1.3)	0.08
Cardiovascular adverse events of interest — no. of patients (%)			
Death from coronary heart disease, including death from unknown cause	4 (0.3)	7 (0.9)	0.26
Nonfatal myocardial infarction	14 (0.9)	18 (2.3)	0.01
Fatal or nonfatal ischemic stroke	9 (0.6)	2 (0.3)	0.35
Unstable angina requiring hospitalization	0	1 (0.1)	0.34
Congestive heart failure requiring hospitalization	9 (0.6)	3 (0.4)	0.76
Ischemia-driven coronary revascularization procedure	48 (3.1)	24 (3.0)	1
Positively adjudicated cardiovascular events, including all cardiovascular adverse events listed above	72 (4.6)	40 (5.1)	0.68
Adjudicated major adverse cardiovascular events in post hoc analysis‡	27 (1.7)	26 (3.3)	0.02
Other adverse events of interest			
General allergic reaction — no. of patients (%)	156 (10.1)	75 (9.5)	0.71
Local injection-site reaction — no. of patients (%)	91 (5.9)	33 (4.2)	0.10
Myalgia — no. of patients (%)	84 (5.4)	23 (2.9)	0.006
Neurologic event — no. of patients (%)§	65 (4.2)	35 (4.4)	0.83
Neurocognitive disorder — no. of patients (%)¶	18 (1.2)	4 (0.5)	0.17
Amnesia	5 (0.3)	0	0.17
Memory impairment	4 (0.3)	1 (0.1)	0.67
Confusional state	4 (0.3)	1 (0.1)	0.67
Ophthalmologic event — no. of patients (%)	45 (2.9)	15 (1.9)	0.65
Hemolytic anemia — no. of patients	0	0	NC
Diabetes in patients with no history of diabetes — no. of patients/total no. (%)**	18/994 (1.8)	10/509 (2.0)	0.84
Worsening of diabetes in patients with history of diabetes — no. of patients/total no. (%)**	72/556 (12.9)	38/279 (13.6)	0.83

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

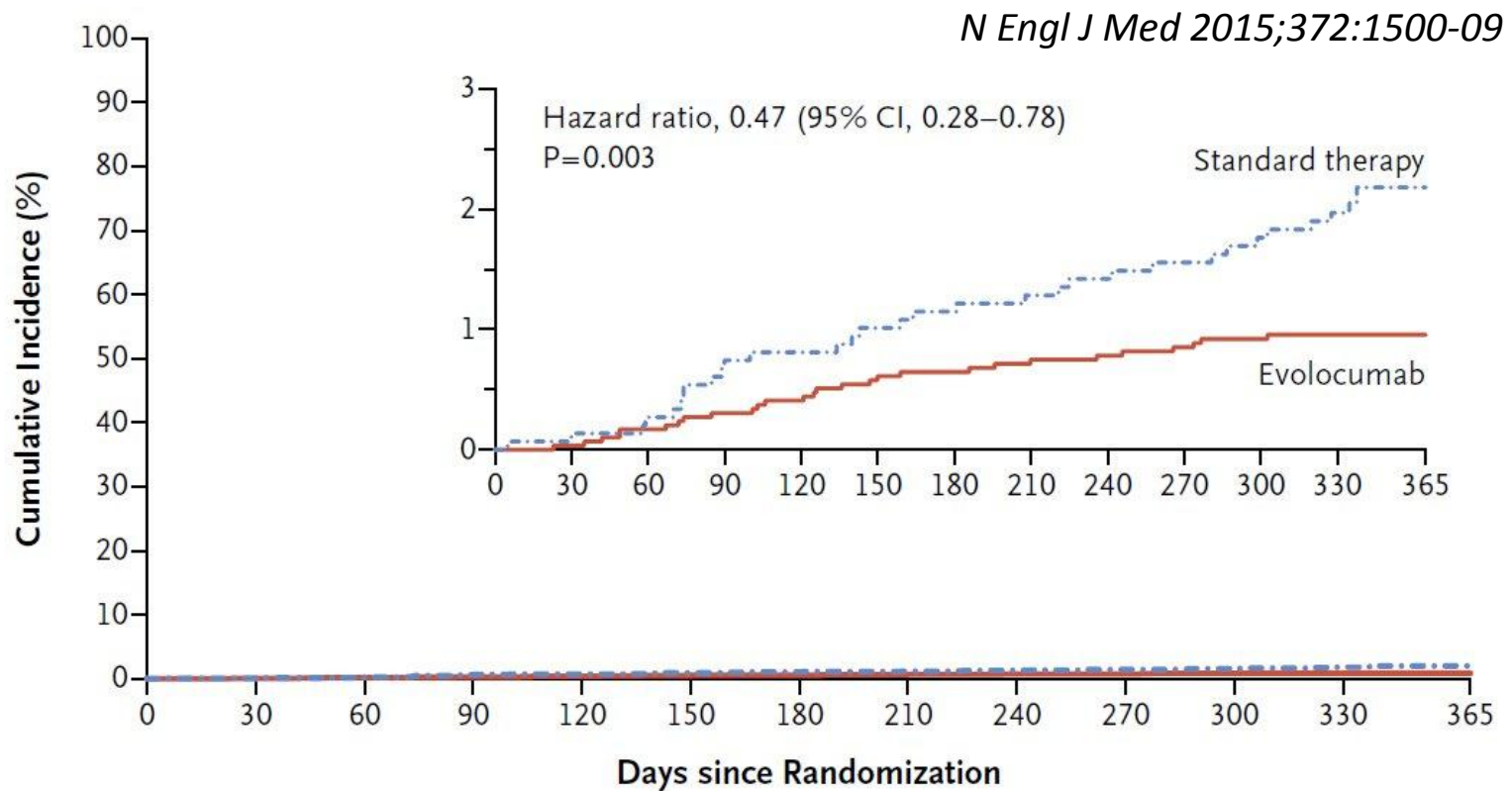
Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D.,
Stephen D. Wiviott, M.D., Frederick J. Raal, M.B., B.Ch., M.Med., Ph.D.,
Dirk J. Blom, M.B., Ch.B., M.Med., Ph.D., Jennifer Robinson, M.D., M.P.H.,
Christie M. Ballantyne, M.D., Ransi Somaratne, M.D., Jason Legg, Ph.D.,
Scott M. Wasserman, M.D., Robert Scott, M.D., Michael J. Koren, M.D.,
and Evan A. Stein, M.D., Ph.D., for the Open-Label Study of Long-Term
Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators

EVOLOCUMAB

OSLER 1-2

POST-HOC ANALYSIS: MACE

MACE is a post hoc composite that includes death, major coronary events, and major cerebrovascular events.



No. at Risk

Standard therapy

1489 1486 1481 1473 1467 1463 1458 1454 1447 1438 1428 1361 407

Evolocumab

2976 2970 2962 2949 2938 2930 2920 2910 2901 2885 2871 2778 843

Evolocumab. OSLER 1-2.

Patient Incidence of Cardiovascular Clinical Events

Endpoint	Evolocumab plus standard of care (N=2976) n (%)	Standard of care alone (N=1489) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
All cardiovascular events	29 (0.95)	31 (2.18)	0.47 (0.28-0.78)
MACE	28 (0.95)	30 (2.11)	0.47 (0.28, 0.78)
Death	4 (0.14)	6 (0.41)	
Cardiovascular or unknown	4 (0.1)	3 (0.2)	
Non-cardiovascular	0 (0.0)	3 (0.2)	
Coronary events	22 (0.75)	18 (1.30)	
Myocardial infarction	9 (0.3)	5 (0.3)	
Hospitalization for unstable angina	3 (0.1)	3 (0.2)	
Coronary revascularization	15 (0.5)	17 (1.1)	
Cerebrovascular events	4 (0.14)	7 (0.47)	
Stroke	3 (0.1)	2 (0.1)	
Transient ischemic attack	1 (0.0)	5 (0.3)	
Heart failure requiring hospitalization	1 (0.03)	1 (0.07)	

Patients could have more than one type of event. Rates for composite endpoints are 1-year Kaplan-Meier estimates, rates for individual endpoints are proportions.

MACE is a post hoc composite that includes death, major coronary events, and major cerebrovascular events.

Evolocumab. OSLER 1-2.

Patient Incidence of Cardiovascular Clinical Events

Endpoint	Evolocumab plus standard of care (N=2976) n (%)	Standard of care alone (N=1489) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
All cardiovascular events	29 (0.95)	31 (2.18)	0.47 (0.28-0.78)
MACE	28 (0.95)	30 (2.11)	0.47 (0.28, 0.78)
Death	4 (0.14)	6 (0.41)	
Cardiovascular or unknown	4 (0.1)	3 (0.2)	
Non-cardiovascular	0 (0.0)	3 (0.2)	
Coronary events	22 (0.75)	18 (1.30)	
Myocardial infarction	9 (0.3)	5 (0.3)	
Hospitalization for unstable angina	3 (0.1)	3 (0.2)	
Coronary revascularization	15 (0.5)	17 (1.1)	
Cerebrovascular events	4 (0.14)	7 (0.47)	
Stroke	3 (0.1)	2 (0.1)	
Transient ischemic attack	1 (0.0)	5 (0.3)	
Heart failure requiring hospitalization	1 (0.03)	1 (0.07)	

Patients could have more than one type of event. Rates for composite endpoints are 1-year Kaplan-Meier estimates, rates for individual endpoints are proportions.

MACE is a post hoc composite that includes death, major coronary events, and major cerebrovascular events.

Table S01. Exposure to investigational medicinal product

	Placebo-controlled pool		Ezetimibe-controlled pool	
	Placebo (N=1276)	Alirocumab (N=2476)	Ezetimibe (N=618)	Alirocumab (N=864)
Cumulative injection exposure (patient-years)	1407.6	2758.5	419.4	692.2
Duration of IMP injection exposure (weeks)				
Number	1275	2470	617	861
Mean (SD)	57.60 (22.39)	58.27 (21.86)	35.47 (21.96)	41.94 (23.09)
Median	65.10	65.10	24.00	27.30
Min : Max	2.0 : 84.9	2.0 : 84.0	2.0 : 94.1	2.0 : 93.4
Duration of IMP injection exposure by category [n (%)]				
Number	1275	2470	617	861
≥1 day to <4 weeks	13 (1.0%)	24 (1.0%)	15 (2.4%)	21 (2.4%)
≥4 weeks to <8 weeks	20 (1.6%)	54 (2.2%)	26 (4.2%)	27 (3.1%)
≥8 weeks to <12 weeks	47 (3.7%)	105 (4.3%)	18 (2.9%)	15 (1.7%)
≥12 weeks to <16 weeks	93 (7.3%)	111 (4.5%)	18 (2.9%)	18 (2.1%)
≥16 weeks to <24 weeks	20 (1.6%)	41 (1.7%)	53 (8.6%)	59 (6.9%)
≥24 weeks to <36 weeks	35 (2.7%)	66 (2.7%)	277 (44.9%)	297 (34.5%)
≥36 weeks to <52 weeks	37 (2.9%)	70 (2.8%)	1 (0.2%)	15 (1.7%)
≥52 weeks to <64 weeks	277 (21.7%)	576 (23.3%)	132 (21.4%)	250 (29.0%)
≥64 weeks to <76 weeks	444 (34.8%)	848 (34.3%)	47 (7.6%)	95 (11.0%)
≥76 weeks	289 (22.7%)	575 (23.3%)	30 (4.9%)	64 (7.4%)

Table S01. Overall Summary of Exposure (Phase 1,2,3)

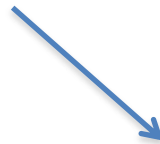
	Control		EvoMab		All Unique Subjects
	Any Placebo	Any Control ^a	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg QM or 420mg Q2W ^b	Any EvoMab	
Overall					
Number of Subjects	1578	3079	5456	5710	6801
Total pt-year exposure	617	1750	4437	4638	6388
Number of Subjects					
< 3 months	25	39	287	294	280
≥ 3 months	1553	3040	5169	5416	6521
≥ 6 months	294	1444	3340	3350	4638
≥ 12 months	287	718	1787	1824	2462
≥ 18 months	1	55	854	892	1416
≥ 24 months	0	1	601	614	923
≥ 30 months	0	0	61	165	328
≥ 36 months	0	0	0	0	0

PREGUNTA 7

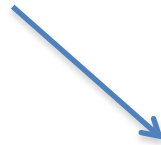
¿Cuál deberíamos seleccionar?

4. La alternativa que ofrezca una mejor optimización posológica.

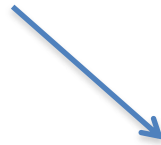




Estrategias de optimización

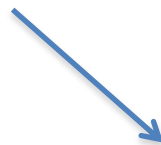


Estrategias de optimización



Estrategias de optimización

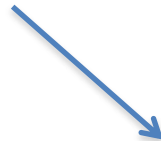




Estrategias de optimización



Uso
Eficiente



Estrategias de optimización



Minimizar
riesgo



Uso
Eficiente



Estrategias de optimización

Minimizar
riesgo

Uso
Eficiente

Resultados
en salud

PREGUNTA 7

¿Cuál deberíamos seleccionar?

1. El más barato.
2. Elección libre del médico.
3. La alternativa con mejores datos de morbi-mortalidad cardiovascular y seguridad.
4. La alternativa que ofrezca una mejor optimización posológica.

MUCHAS GRACIAS

Mujer de 25 años con niveles de cLDL > 170 mg/dl

Diagnosticada de HFHe

No otros FRCV

Sin enfermedad cardiovascular conocida

Tratamiento: estatinas a dosis máximas + ezetimibe

¿Se debe iniciar tratamiento con iPCSK9?

NECESIDADES NO CUBIERTAS CON EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE ORAL

IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES PRIORITARIOS EN EL ÁMBITO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Abril 2016



Pacientes en prevención primaria

Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin enfermedad cardiovascular con cLDL > 130 mg/dl a pesar de estar recibiendo tratamiento hipolipemiante óptimo

Documento de consenso de la SEA (Sociedad Española de Arteriosclerosis) sobre las indicaciones de los Inhibidores de PCSK9

CONDICIÓN CLÍNICA	NIVEL DE C-LDL (mg/dL) (tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada + ezetimiba)	COMENTARIOS
HFHe	>130	
HFHe bajo riesgo	>160	Edad <40 años; sin factores de riesgo; Lp(a) < 50 mg/dL; no ECV isquémica familiar...)
HFHe + ECV ateromatosa	> 100	
HFHo		Al menos un alelo defectuoso. Evolocumab.
ECV ateromatosa estable	>130	Incluye cardíaca, cerebral y periférica oclusiva.
ECV ateromatosa clínicamente inestable; progresiva y/o recidivante; síndrome coronario agudo	>100	De cualquier localización: cardíaca, cerebral y periférica oclusiva
ECV ateromatosa + diabetes o Lp(a) > 100 mg/L	>100	
Diabetes + 2 factores de riesgo o albuminuria o FGe < 45 ml/min/1.73m ²	>130	<i>No incluida en indicaciones oficiales de uso</i>
Pacientes intolerantes a estatinas		Todas las condiciones anteriores + <i>prevención primaria con C-LDL > 190 mg/dL</i>
HFHe = Hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo = Hipercolesterolemia familiar homocigota ECV = Enfermedad cardiovascular; FGe = Filtrado glomerular estimado		

Este documento ha sido consensuado por Luis Masana, Juan F Ascaso, Fernando Civeira, Juan C Pedro-Botet, Pedro Valdivielso, Carlos Guijarro, José Mostaza, José López Miranda y Xavier Pinto en nombre de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

PCSK9i Recommendations Summary

Patients on MTD statin for primary prevention ²		
Population	PCSK9i	Comments
Without Clinical ASCVD and with baseline LDL-C ≥ 190 mg/dL not due to secondary causes	Recommended	On MTD statin with < 50% LDL-C reduction (may consider LDL-C ≥ 100mg/dL). Consider EZE (or BAS second line) or PCSK9i
Age 40-75 y without Clinical ASCVD, with diabetes, and baseline LDL-C 70-189 mg/dL	Not recommended	On MTD statin with < 50% LDL-C reduction (may consider LDL-C ≥ 100mg/dL or non-HDL-C ≥ 130 mg/dL in patients with diabetes). Consider EZE first; BAS second-line
Age 40-75 y without Clinical ASCVD or diabetes, baseline LDL-C 70-189 mg/dL, 10-y ASCVD risk $\geq 7.5\%$	Not recommended	On MTD statin with < 50% LDL-C reduction (may consider LDL-C ≥ 100mg/dL or non-HDL-C ≥ 130 mg/dL in patients with diabetes). Consider EZE first; BAS second-line

BAS = bile acid sequestrant; MTD = maximum tolerated dose; EZE = ezetimibe

¹Comorbidities are defined as diabetes, recent (< 3 months) acute ASCVD event, ASCVD while already taking a statin, baseline LDL-C ≥ 190 mg/dL not due to secondary causes, poorly controlled major ASCVD risk factors, elevated Lp(a), and chronic kidney disease.

²PCSK9i is not recommended in primary prevention when LDL-C < 190 mg/dL

PCSK9i Recommendations Summary

Patients on MTD statin for primary prevention ²		
Population	PCSK9i	Comments
Without Clinical ASCVD and with baseline LDL-C ≥ 190 mg/dL not due to secondary causes	Recommended	On MTD statin with $< 50\%$ LDL-C reduction (may consider LDL-C ≥ 100 mg/dL). Consider EZE (or BAS second line) or PCSK9i
Age 40-75 y without Clinical ASCVD, with diabetes, and baseline LDL-C 70-189 mg/dL	Not recommended	On MTD statin with $< 50\%$ LDL-C reduction (may consider LDL-C ≥ 100 mg/dL or non-HDL-C ≥ 130 mg/dL in patients with diabetes). Consider EZE first; BAS second-line
Age 40-75 y without Clinical ASCVD or diabetes, baseline LDL-C 70-189 mg/dL, 10-y ASCVD risk $\geq 7.5\%$	Not recommended	On MTD statin with $< 50\%$ LDL-C reduction (may consider LDL-C ≥ 100 mg/dL or non-HDL-C ≥ 130 mg/dL in patients with diabetes). Consider EZE first; BAS second-line

BAS = bile acid sequestrant; MTD = maximum tolerated dose; EZE = ezetimibe

²Comorbidities are defined as diabetes, recent (< 3 months) acute ASCVD event, ASCVD while already taking a statin, baseline LDL-C ≥ 190 mg/dL not due to secondary causes, poorly controlled major ASCVD risk factors, elevated Lp(a), and chronic kidney disease.

³PCSK9i is not recommended in primary prevention when LDL-C < 190 mg/dL

Prevalencia de dislipemia, valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y estatinas al alta de diferentes registros nacionales e internacionales de pacientes con cardiopatía isquémica crónica

Registro	País/año	Dislipemia, %	cLDL (mg/dl), media	Estatinas, %	
CARDIOTENS ⁷	España/1999	40,0	145,1	27,05	
REACH ⁶¹	Mundial/2003	77,0	—	76,2	
TRECE ⁵⁹	España/2006	67,1	111,3 ± 34,9	68,1	
EUROASPIRE III ⁴⁸	Europa/2006-2007	46,2	33,8% > 100 mg/dl	88,8	
CODIMET ⁴⁷	España/2006-2007	57,1	113,0 ± 37,8	90,0	
ICP-Bypass ⁶⁰	España/2009	71,7	95,6 ± 33,5	87,2	
CARDIOTENS ⁷	España/2009	59,2	117,0 ± 37,5	65,1	

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CODIMET: prevalencia de niveles de colesterol adecuados y de factores de riesgo cardiovascular en grupos poblacionales de pacientes coronarios y diabéticos; TRECE: tratamiento de la enfermedad coronaria en España.

RESEARCH ARTICLE

Alirocumab, a Therapeutic Human Antibody to PCSK9, Does Not Affect CD81 Levels or Hepatitis C Virus Entry and Replication into Hepatocytes

Aarti Ramanathan[¶], Viktoria Gusarova, Neil Stahl, Anne Gurnett-Bander, Christos A. Kyratsous*

Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, United States of America

PROGRAMA EN FASE III: **ODYSSEY** (ALIROCUMAB) Y **PROFICIO** (EVOLOCUMAB)

	Alirocumab	Evolocumab
Monoterapia	Odyssey Mono N= 100	Mendel 2 N=600
Terapia Combinada	Odyssey Combo I/II N= 966	LAPLACE 2 N=1.700
HeFH	Odyssey FH I/II & High FH N=826	RUTHERFORD 2 N=300
HoFH	Odyssey PCSK9 GOF N=13	TESLA and TASSING N=67 N=75
Intolerancia estatinas	Odyssey Alternative N=250	GAUSS 2 N=300
Eficacia y seguridad a largo termino	Odyssey Long Term N=2.100	DESCARTES N=900
Estudio extensión a largo termino	Odyssey OLE N=1.200	OSLER 2 N=3.500
Prevención Secundaria	Odyssey Outcomes N=18.000	FOURIER N=22.500
Imagen		GLAGOV N=950