Nuevas terapias en dislipidemias

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis, Siegfried
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer, Siegfried
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

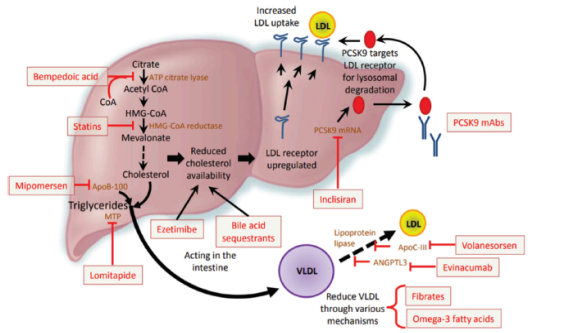
EndoDrChen.com

Agenda

- Inhibidores de ATP-citrato liasa
- Inhibición de PCSK9
- Inhibición de apoC-III

Introducción

- Metas cada vez más estrictas de LDL para prevención de eventos cardiovasculares
- La terapia con estatinas
  - Por alguna razón la adherencia es mala
  - Efectos adversos y mitos alrededor de éstas
  - Reducciones de LDL máxima de 60%
- Ezetimibe
  - Limitada eficacia
  - Bien tolerada
  - Reduce eventos cardiovasculares
- A pesar de terapia combinada hay riesgo residual



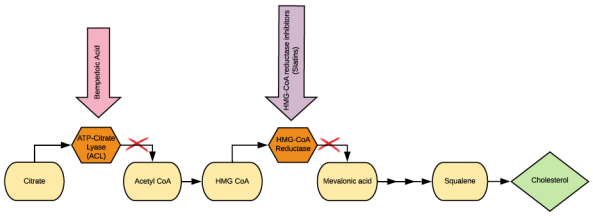
Tomlinson B. Exp Opin Pharmacother. 2020; online Aug 8

Terapias que aumentan receptor de LDL

- Han demostrado reducción de eventos cardiovasculares:
  - Estatinas
  - Resinas captadoras de ácidos biliares
  - Anticuerpos anti PCSK9
- Pendiente en ensayos clínicos
  - Ácido bempedoico
  - incliseran

Inhibidores de ATP-citrato liasa: ácido bempedoico

Ácido bempedoico



Nimap S. Am J Cardiovasc Drugs. Online Mar 13 2020

Acido bempedoico

- Igual que con estatinas, el mecanismo es aumentar la expresión de receptores de LDL
- Es una prodroga que requiere conversión por acil-CoA sintetasa-1 a su forma activa, ETC-1002 coenzima A
  - Actúa como inhibidor competitivo de ATP-citrato liasa
  - Aumenta activación de AMPK que resulta en fosforilación inhibitoria de acetil-CoA carboxilasa y HMGCoA reductasa
  - Acil-CoA sintetasa-1 no se expresa en músculo llevando a menos efectos "off-target"

Acido bempedoico

- Reducción de LDL 16-20%
  - Puede usarse combinado con estatinas
  - Efecto sumatorio a ezetimibe
- Reducción de colesterol total, apoB, colesterol no-HDL y hsPCR
- Sin cambios en triglicéridos ni HDL
- Algunos estudios fase II indican reducción de presión arterial
- Comercializado en tableta de combinación fija con ezetimibe (reducción LDL 36% y 35% hsPCR)

Acido bempedoico

- En teoría la ventaja sería mejor tolerancia muscular
- Hasta 5% de los pacientes reportan eventos adversos musculares (similar a placebo)
- Elevación leve de ácido úrico
- Ruptura de tendón: supraespinoso, bíceps, Aquiles. (0.5% de pacientes)

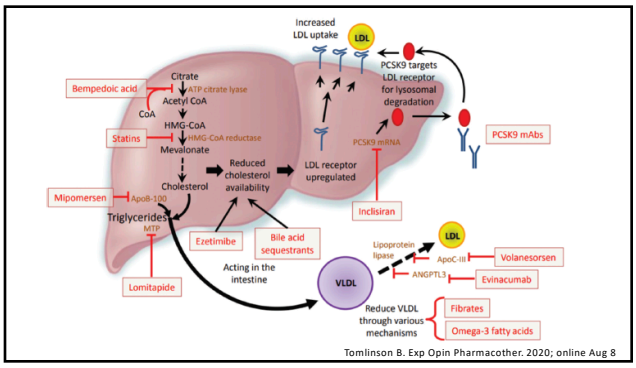
Tomlinson B. Exp Opin Pharmacother. 2020; online Aug 8

Precauciones

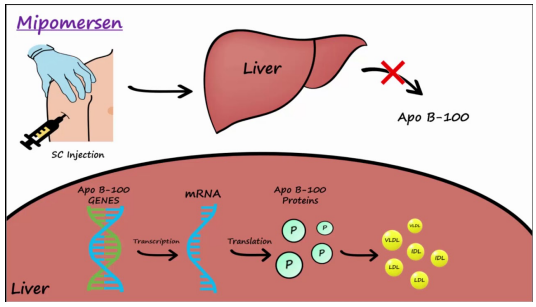
- Inhibición leve de OATP1B1 y OATP1B3 y OAT2
  - Puede producir pequeños aumentos en creatinina y ácido úrico
  - Interacciona con algunas estatinas, aumentando concentración
    - Simvastatina dosis máxima 20 mg
    - Pravastatina dosis máxima 40 mg
    - Inhibición de OATP1B1 y OATP1B3 hacen que no se internalice al hígado y limite la eficacia de la estatina, y al aumentar su concentración, podría producir más efectos adversos musculares

Tomlinson B. Exp Opin Pharmacother. 2020; online Aug 8

Terapia con ARN, la historia de mipomersen



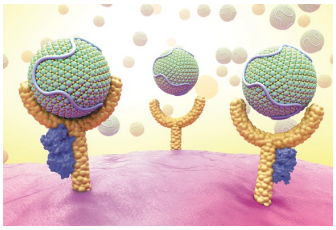
Tomlinson B. Exp Opin Pharmacother. 2020; online Aug 8

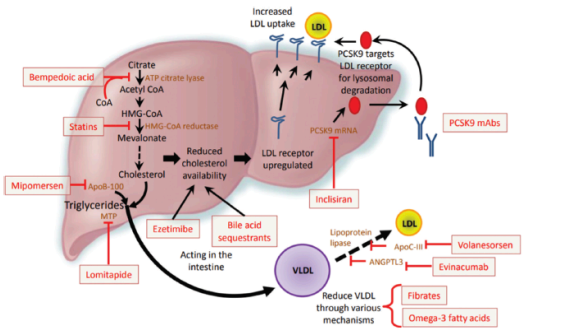


Mipomersen

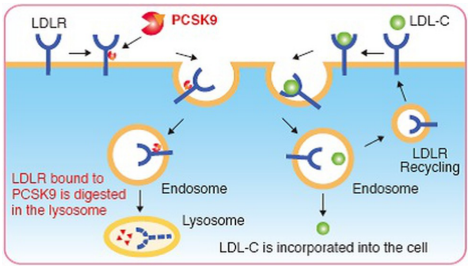
- ARNm antisense apoB100
- Administración semanal
- Aprobación para uso en hipercolesterolemia familiar
- No uso extensivo
  - Elevación de transaminasas
  - Aplicación semana
  - Costo!
- Aprobado en 2013, retirado del mercado mundial en 2018

Anticuerpos antiPCSK9





Tomlinson B. Exp Opin Pharmacother. 2020; online Aug 8

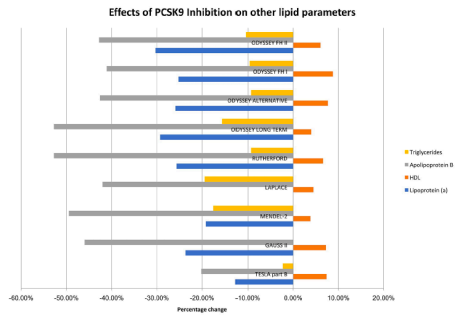


Inhibidores de PCSK9

- Alirocumab (IgG G1) y evolocumab (IgG G2)
- Anticuerpos monoclonales humanos
- Administración SC bisemanal (alirocumab y evolocumab) ó una vez al mes (evolocumab)
- Supresión máxima de PCSK9 se alcanza en 4-8 horas, la reducción máxima de LDL se alcanza a las 2 semanas
- Reducción de 60% de LDL
  - Con o sin estatinas
  - En pacientes con intolerancia a estatinas

Population/ therapeutic regimen	Drug	Study	*n*	Duration (weeks or as indicated)	Baseline LDL-C	Mean LDL-C reduction compared to placebo
PCSK9 antibody monotherapy	Evolocumab	MENDEL-2 (Koren et al., 2014)	614	12	143 mg/dL	55–57%
	Alirocumab	ODYSSEY MONO (Roth et al., 2014)	103	24	140 mg/dL	47%[†]
PCSK9 antibody in addition to statin	Evolocumab	LAPLACE-2 (Robinson et al., 2014)	1,896	12	109 mg/dL	63–75%
		DESCARTES (Blom et al., 2014)	901	52	104 mg/dL	57%
		GLAGOV (Nicholls et al., 2016)	968	76	93 mg/dL	61%
		EVOPACS (Koskinas et al., 2018)	308	8	136 mg/dL	41%
	Alirocumab	ODYSSEY COMBO-I (Kereiakes et al., 2015)	316	24	97 mg/dL	46%
		ODYSSEY COMBO-II (Cannon et al., 2015)	720	104	107 mg/dL	51%[†] (week 24)
		ODYSSEY CHOICE-I (Roth et al., 2018)[#]	803 (547 with statin)	24	116 mg/dL (patients with statin)	59%
		ODYSSEY LONG TERM (Kiokhoven et al., 2015)[#]	2,341	78	122 mg/dL	62%
Statin-intolerant patients	Evolocumab	GAUSS-2 (Stroes et al., 2014)	307	12	193 mg/dL	55–56%[†]
		GAUSS-3 (Nissen et al., 2016)	511 (218 randomized)	24	220 mg/dL	53%[†]
	Alirocumab	ODYSSEY ALTERNATIVE (Moriarty et al., 2015)	361 (314 randomized)	24	191 mg/dL	45%[†]
Familial hypercholesterolemia	Evolocumab	RUTHERFORD-2 (HoFH) (Raal et al., 2010a)	329	12	155 mg/dL	59–61%
		TESLA Part B (HoFH) (Raal et al., 2015a)	50	12	348 mg/dL	31%
		TAUSSIG (HoFH) (Raal et al., 2017)	106	1.7 years	326 mg/dL	21%[†] (week 12)
		HAUSER-RCT (pediatric HoFH) (Santos et al., 2020a)	157	24	184 mg/dL	36%
	Alirocumab	ODYSSEY FH I/FH II (HoFH) (Kastelein et al., 2015)	735 (486/249)	78	145/135 mg/dL	58/51% (week 24)
		HoFH, compound/double heterozygous FH (Hartgers et al., 2018)	20	≥12	194 mg/dL	9–65%[†] (week 24)
		ODYSSEY HoFH (Blom et al., 2020)[#]	69	12	283 mg/dL	36%

Katzman JL. Front Physiol. 2020; online Nov 16



Desenlaces cardiovasculares

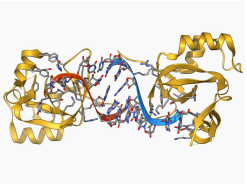
- ODYSSEY-outcomes (alirocumab)
  - Reducción de MACE
  - Reducción en mortalidad total
- FOURIER (evolocumab)
  - Reducción en MACE ampliado
  - No efectos en mortalidad total o mortalidad cardiovascular

Eventos adversos

- Bien tolerados
- Efectos adversos similares a placebo
- Sólo hubo mayor incidencia de reacciones locales en el sitio de la aplicación de la inyección
- Inicialmente asociado a defectos cognitivos con niveles muy bajos de LDL que no se demostró en los estudios cardiovasculares
  - Incluso en pacientes con LDL <25 mg/dl

Tomlinson B. Exp Opin Pharmacother. 2020; online Aug 8

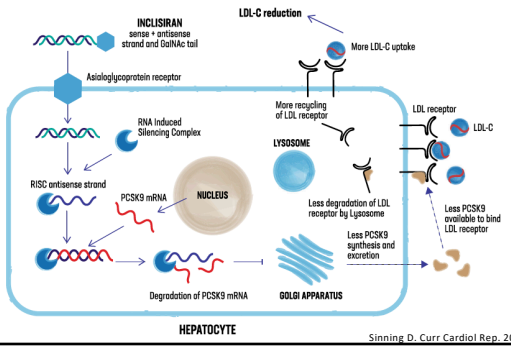
Small interfering ARN (siRNA)
PCSK9: incliseran



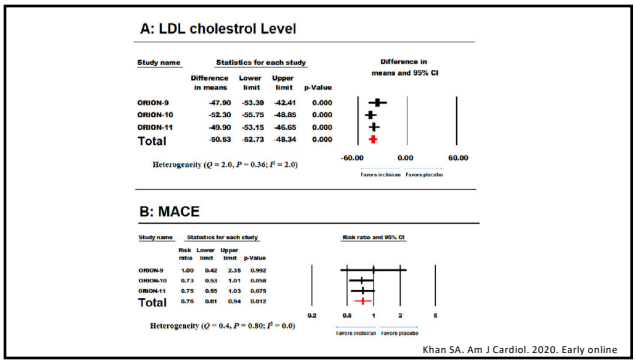
Incliseran

- siRNA
  - Se une a RISC (RNA-induced Silencing Complex)
- Acoplado a GalNAC (N-acetil galactosamina) que le confiere mayor especifidad hacia el hepatocito
  - Menor posibilidad de acción en otros tejidos

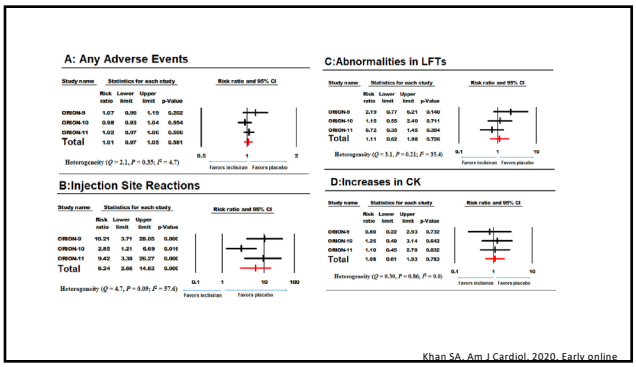
Tomlinson B. Exp Opin Pharmacother. 2020; online Aug 8



Sinning D. Curr Cardiol Rep. 2020;22:176

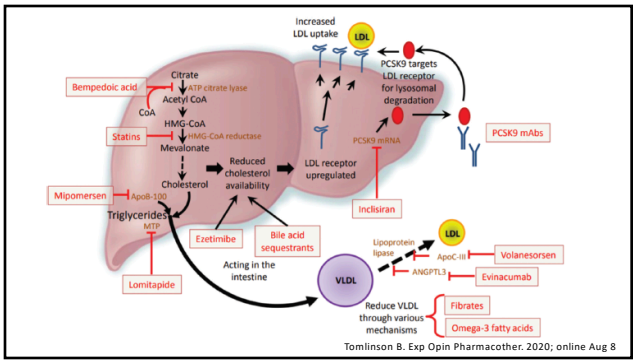


Khan SA. Am J Cardiol. 2020. Early online

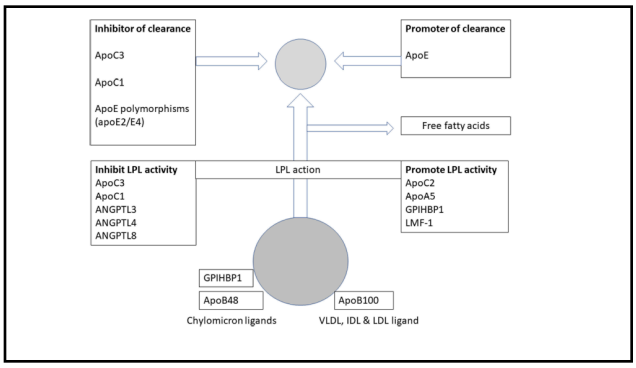


Khan SA. Am J Cardiol. 2020. Early online

Vías que inhiben lipoprotein lipasa



Tomlinson B. Exp Opin Pharmacother. 2020; online Aug 8



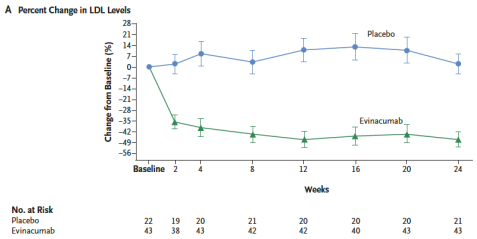
Anticuerpos anti ANGPTL3: evanicumab

Angiopietin-like 3 (ANGPTL3)

- Inhibidor de lipoprotein lipasa y lipasa endotelial
- Variantes con pérdida de función de ANGPTL3
  - Niveles bajos de LDL (independiente del receptor de LDL)
  - Niveles bajos de HDL
  - Niveles bajos de triglicéridos
  - 41% menos de riesgo de enfermedad cardiovascular
- Evanicumab:
  - Ac humano contra ANGPTL3
  - 15 mg/kg intravenosa cada 4 semanas

RAAL FJ. N Engl J Med. 2020;383:711

ELIPSE-HoFH



RAAL FJ. N Engl J Med. 2020;383:711

Otros efectos

- LDL basal en 259 mg/dl
  - Reducción de 47%
- Reducción 50.4% triglicéridos
- Reducción 29.6% HDL

Adverse Events	Evinacumab (N=44)	Placebo (N=21)
	no. (%)	
Any adverse event	29 (66)	17 (81)
Nasopharyngitis	7 (16)	5 (24)
Influenza-like illness	5 (11)	0
Headache	4 (9)	5 (24)
Rhinorrhea	3 (7)	0
Gastroenteritis	2 (5)	0
Infusion-site pruritus	2 (5)	0
Pyrexia	2 (5)	1 (5)
Cough	2 (5)	0
Dental caries	2 (5)	0
Diarrhea	2 (5)	1 (5)
Dyspepsia	2 (5)	0
Toothache	2 (5)	2 (10)
Dizziness	2 (5)	0
Urinary tract infection	0	2 (10)
Increased aspartate aminotransferase	0	2 (10)
Myalgia	0	2 (10)
Any serious adverse event	2 (5)	0
Urosepsis	1 (2)	0
Suicide attempt	1 (2)	0

RAAL FJ. N Engl J Med. 2020;383:711

Inhibidores de Apo CIII: volanesorsen

Volanesorsen

- Oligonucleótido antisense que inhibe producción de apoC-III
  - Se une al ARN mensajero de apoC–III
  - Permite aclarar partículas ricas en triglicéridos por otras vías:
    - apoC-III inhibe captación a través del receptor de LDL
- Aprobado para síndrome de quilomicronemia familiar
- Trombocitopenia
- 285 mg SC semanal por 3 meses y luego cada 2 semanas

Esan O. Drug Des Dev Ther. 2020;14:2623 Tomlinson B. Exp Opin Pharmacother. 2020; online Aug 8

	Placebo	100mg	200mg	300mg	Fibrate-Placebo	Fibrate and 200mg	Fibrate and 300mg
ApoC3 Baseline (mg/dL)	22±8	22±8	23±5	23±6	19±6	16±4	18± 6
ApoC3 Treated (mg/dl)	22± 11	12± 5	8 ±4	4 ±2	18±4	6±3	5± 2
Change (least- squares mean %)	4±8	−39±9	−64±8	−80±9	−2± 6	−61±6	−72± 5
Triglycerides baseline mg/dl) Median & IQR	459 (356–582)	558 (351–825)	588 (464–717)	566 (355–702)	475 (253–602)	272(230–295)	271(241–459)
Triglycerides baseline (mmol/L) median & IQR	5.2 (4.02–6.58)	6.31 (3.97–9.33)	6.64 (5.24–8.10)	6.40 (4.01–7.93)	5.37 (2.86–6.80)	3.07(2.59–3.33)	3.06(2.72–5.19)
Triglycerides treated (mg/dl) Median & IQR	456 (343–640)	277 (226–394)	180 (157–262)	120 (115–185)	338 (290–394)	120(103–172)	116(91–191)
Triglycerides treated (mmol/L) Median & IQR	5.15 (3.86–7.23)	3.13 (2.55–4.45)	2.03 (1.30–2.96)	1.36 (1.30–2.09)	3.82 (3.28–4.45)	1.36(1.17–1.94)	1.31(1.03–2.16)
Change (least- squares mean %)	20±13	−31±15	−59±14	−71±15	−8±7	−52±7	−65±6

Esan O. Drug Des Dev Ther. 2020;14:2623

Conclusiones

- Vienen muchas terapias nuevas para dislipidemias
- Ya aprobados
  - Acido bempedoico + ezetimibe
  - Alirocumab
  - Evolocumab
  - Volanesorsen
- Tratamientos altamente efectivos, administración parenteral de hasta 6 meses
- Todos han sido evaluados en combinación con estatinas

Preguntas…

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:

www.EndoDrChen.com