

SEC 2011
Maspalomas
20-22 Octubre



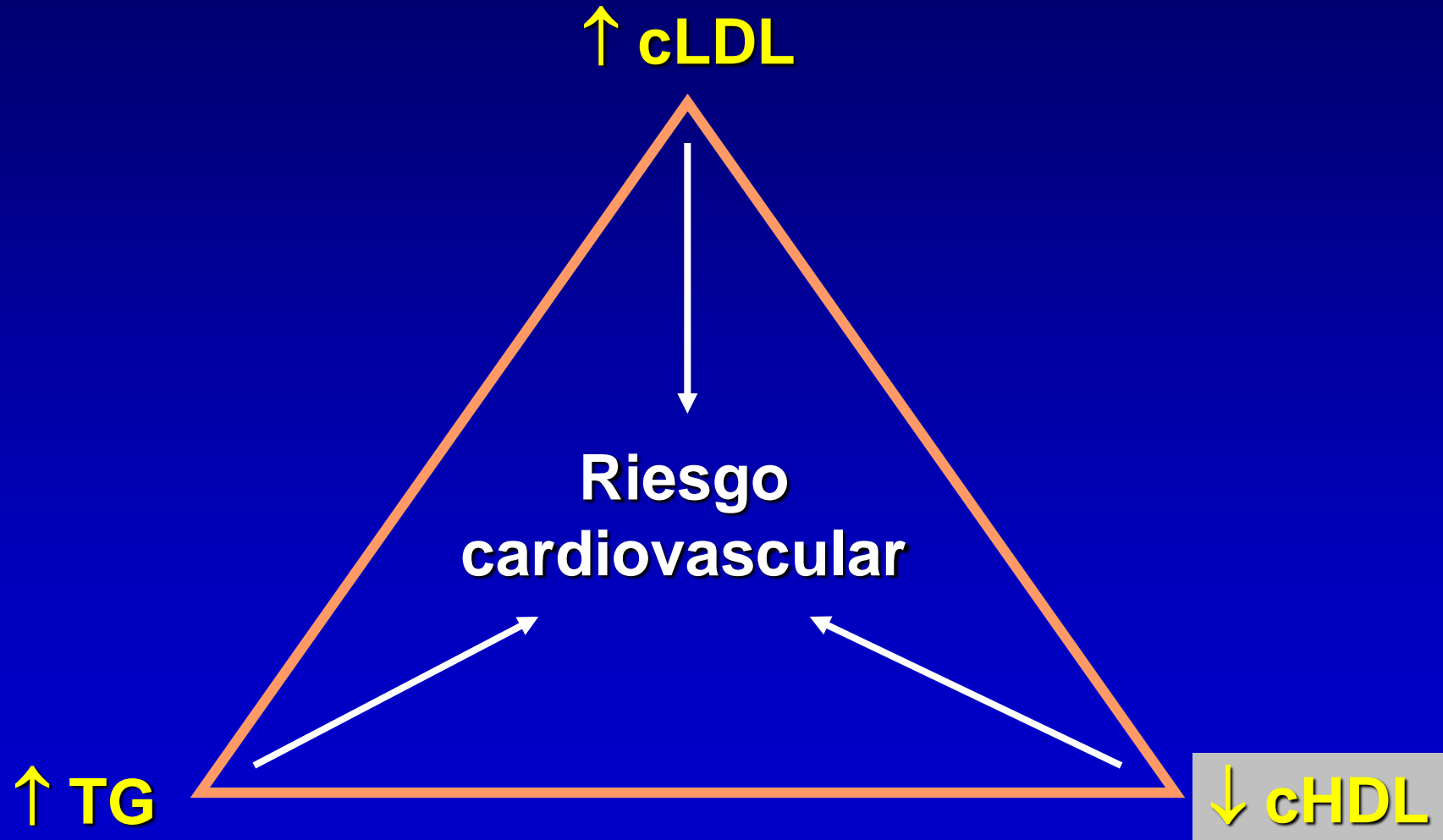
Nuevas evidencias en la inhibición de la CETP ¿Promesa o mito?

Emilio Ros
Unidad de Lípidos
Hospital Clínic
Barcelona

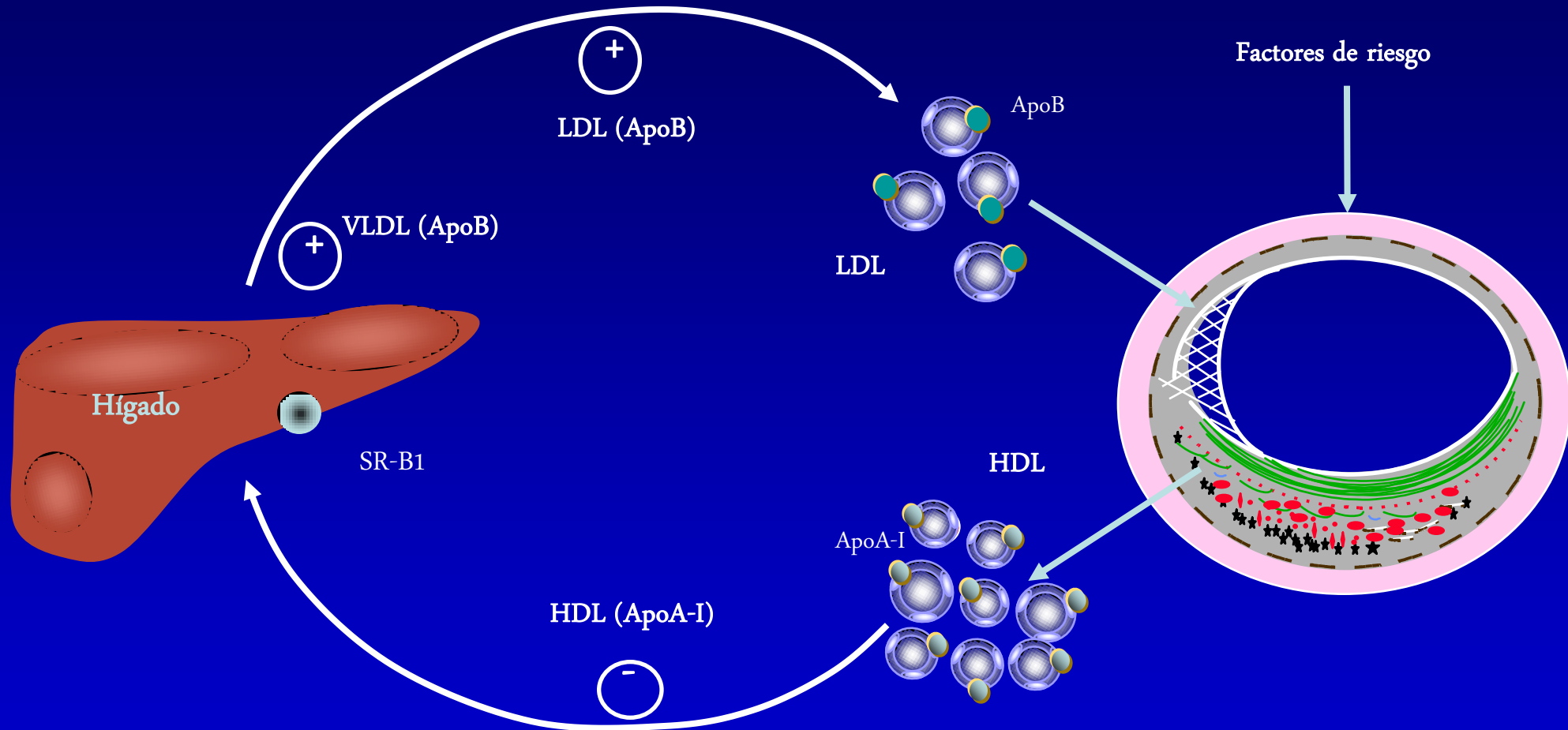
Disclosures for Emilio Ros

Consulting: Ferrer, Roche, AMGEN, Unilever,
California Walnut Commission

La tríada lipídica

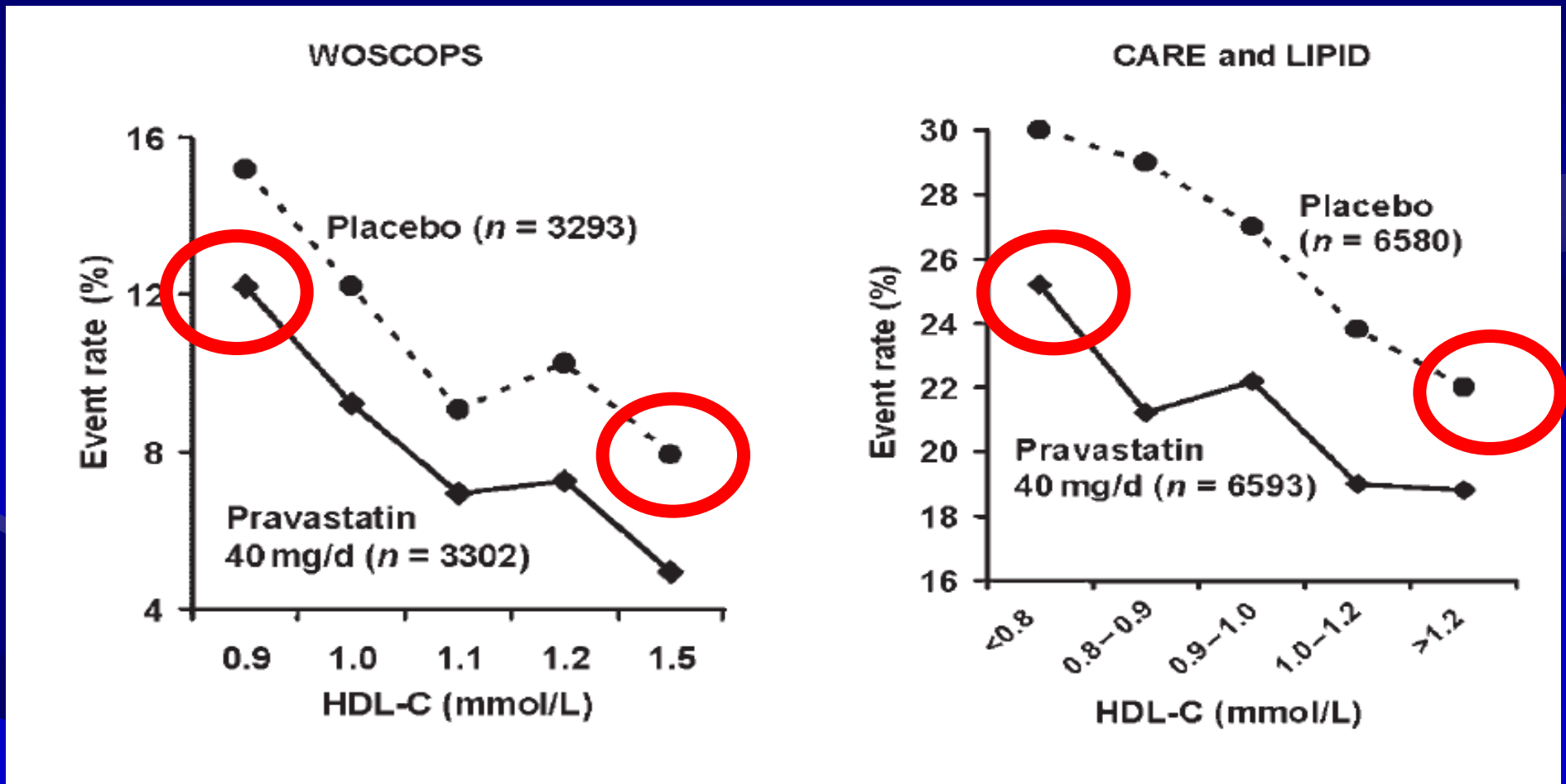


↑ LDL → depósito de colesterol en ~~MO~~ de la pared arterial
↑ HDL → recogida de colesterol y devolución al hígado



Transporte reverso del colesterol

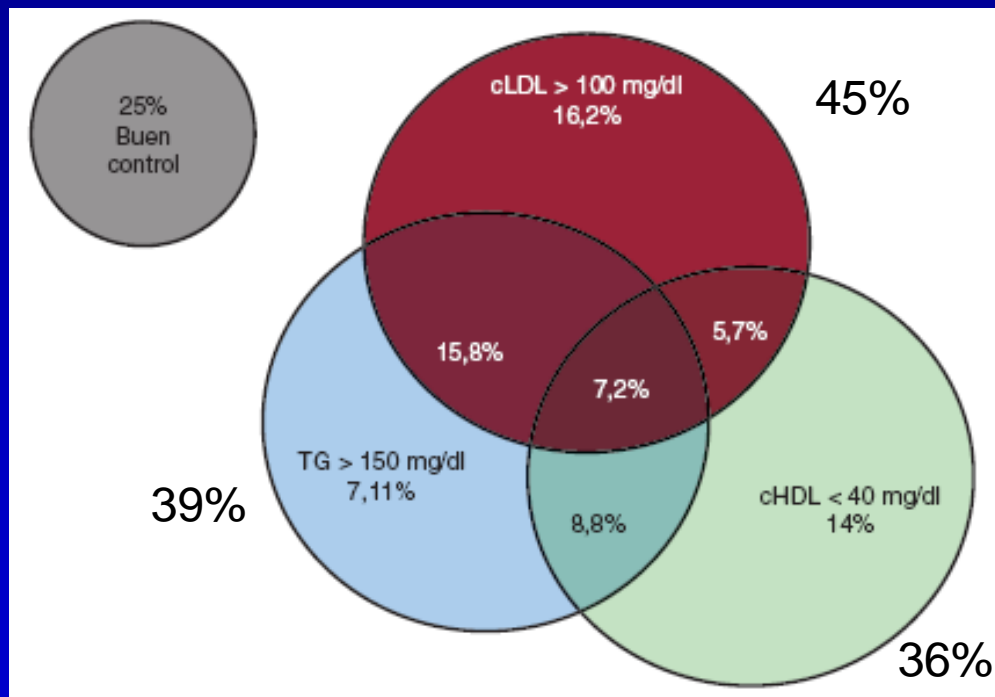
Residual risk. WOSCOPS, CARE and LIPID: CHD in groups treated with statins or placebo and basal HDL-C



Artículo original

Magnitud y características del riesgo residual lipídico en pacientes con antecedentes de revascularización coronaria: estudio ICP-*Bypass*

José Ramón González-Juanatey^{a,*}, Alberto Cordero^b, Gustavo C. Vitale^c, Belén González-Timón^c, Pilar Mazón^a y Vicente Bertomeu^b



- N=2292 (78% varones)
- 94% tratados con estatinas
- 30% riesgo residual (cLDL < 100 con cHDL < 40 y/o TG > 150 mg/dL)
- Factores asociados: edad, sexo masculino, tabaco, DM y tratamiento con fibratos

Factores genéticos y ambientales que influyen en el cHDL

Genéticos

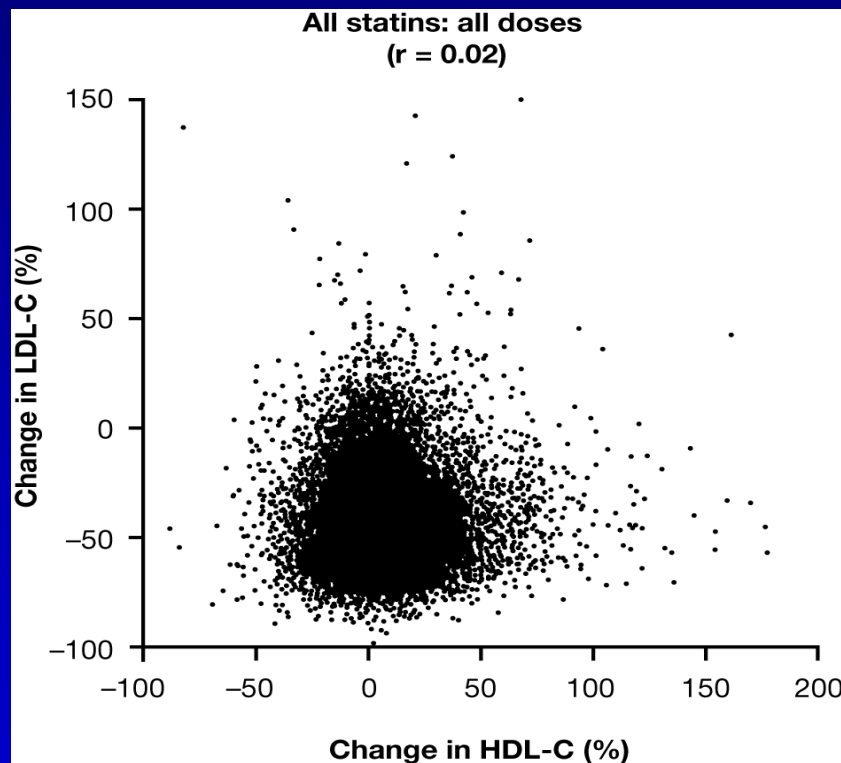
- Defectos asociados a ↓ cHDL: APOA1, LCAT, ABCA1, PLTP
- Defectos asociados a ↑ cHDL: APOA1, SRB1, LIPG, PLTP, CETP

Ambientales

- Reducen el cHDL: tabaquismo, sedentarismo, obesidad, dieta rica en carbohidratos
- Aumentan el cHDL: actividad física, consumo de alcohol, dieta rica en grasas

Relación entre los cambios de cLDL y cHDL con estatinas

Datos individuales de 38.199 pacientes tratados con cualquier dosis de simva, atorva o rosuvastatina



Aumento de cHDL

- Relación con tipo/dosis estatina (mg)
 - ROSU (5 → 40): 5,5 → 7,9%
 - ATOR (10 → 80): 4,5 → 2,3%
 - SIMVA (10 → 80): 4,2 → 5,3%
- Mayor en varones que en mujeres
- Directamente relacionado con edad
- Mayor si HTG y/o cHDL bajo

Cambios medios adicionales del perfil lipídico en pacientes que reciben estatinas en combinación con otros hipolipidemiantes

Fármaco	Colesterol LDL	Colesterol HDL	Triglicéridos
Fitoesteroles	-10%	0	0
Ezetimiba	-18%	6%	-10%
Resinas	-15%	5%	15%
Fibratos	- 8%	15%	-36%
Ácido nicotínico	-20%	20%	-20%
AG n-3	-10% a +10%	3%	-30%

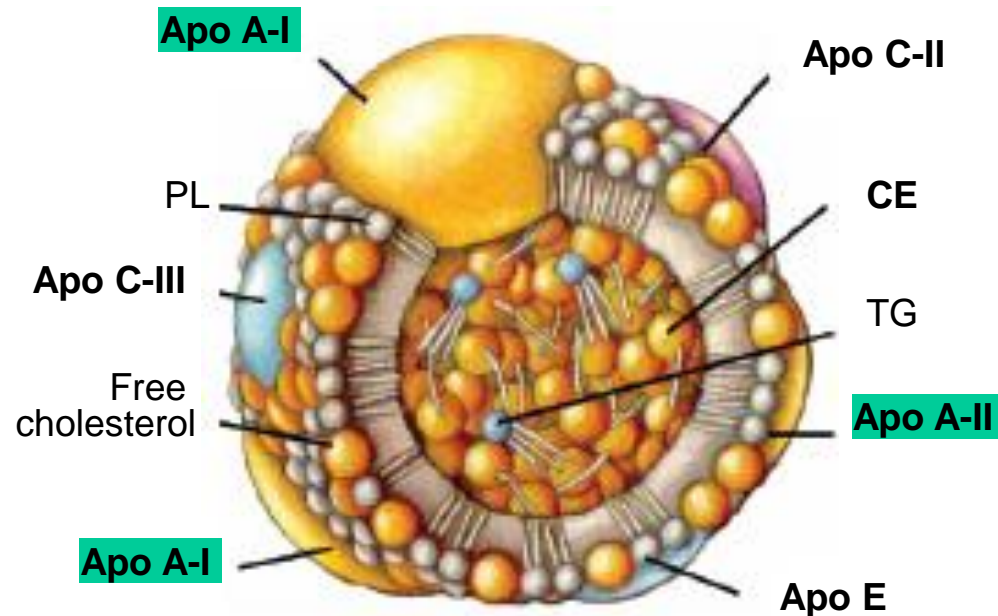
Conclusión: los fármacos moduladores de los lípidos actualmente disponibles tienen escaso efecto sobre el cHDL.

Relación entre los cambios de cLDL y cHDL y la reducción del riesgo de ECC

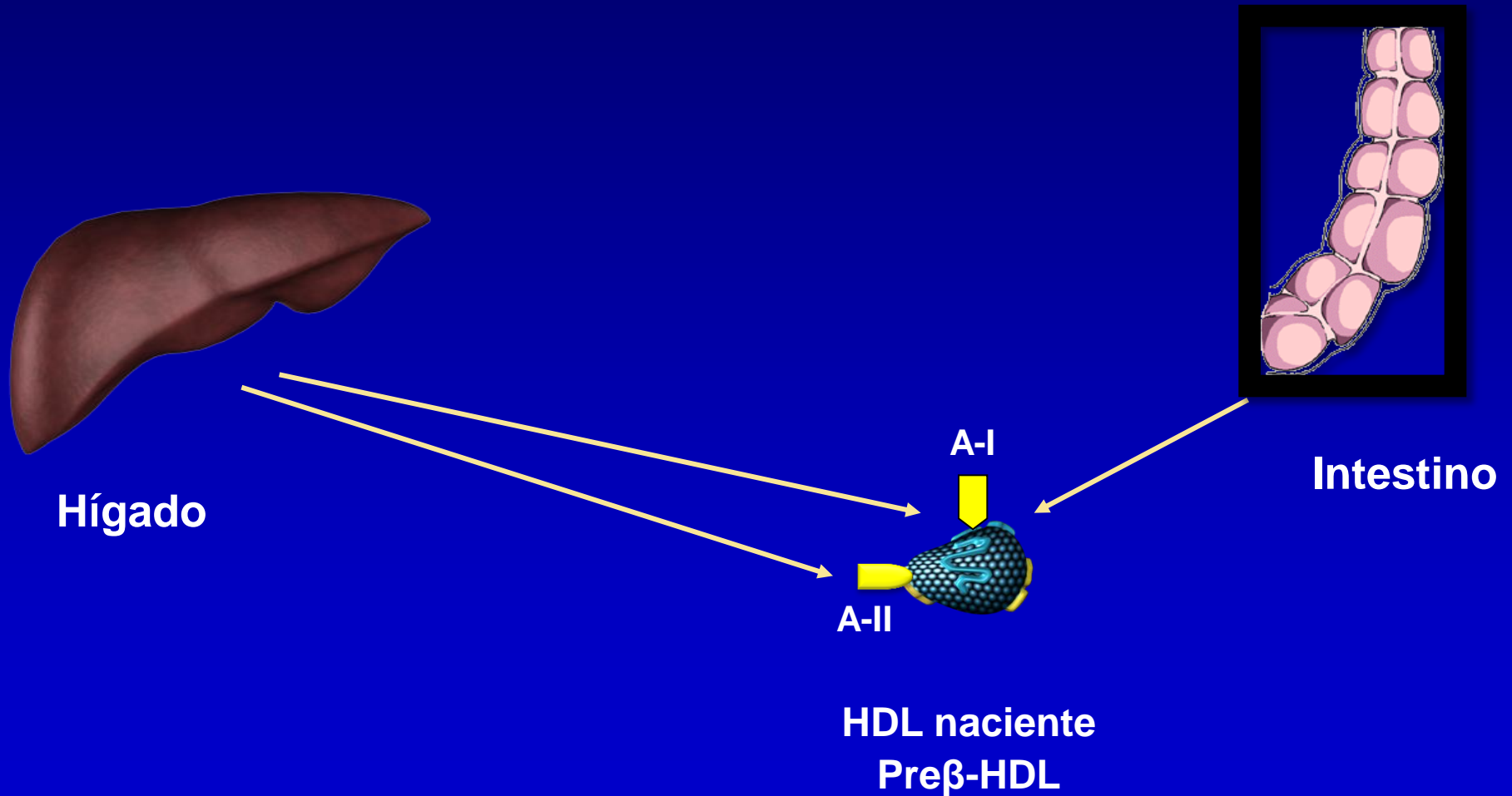
La disminución de 1% del cLDL reduce el riesgo de ECC un **1%**

El aumento de 1% del cHDL reduce el riesgo de ECC un **2%** en varones y un **3%** en mujeres

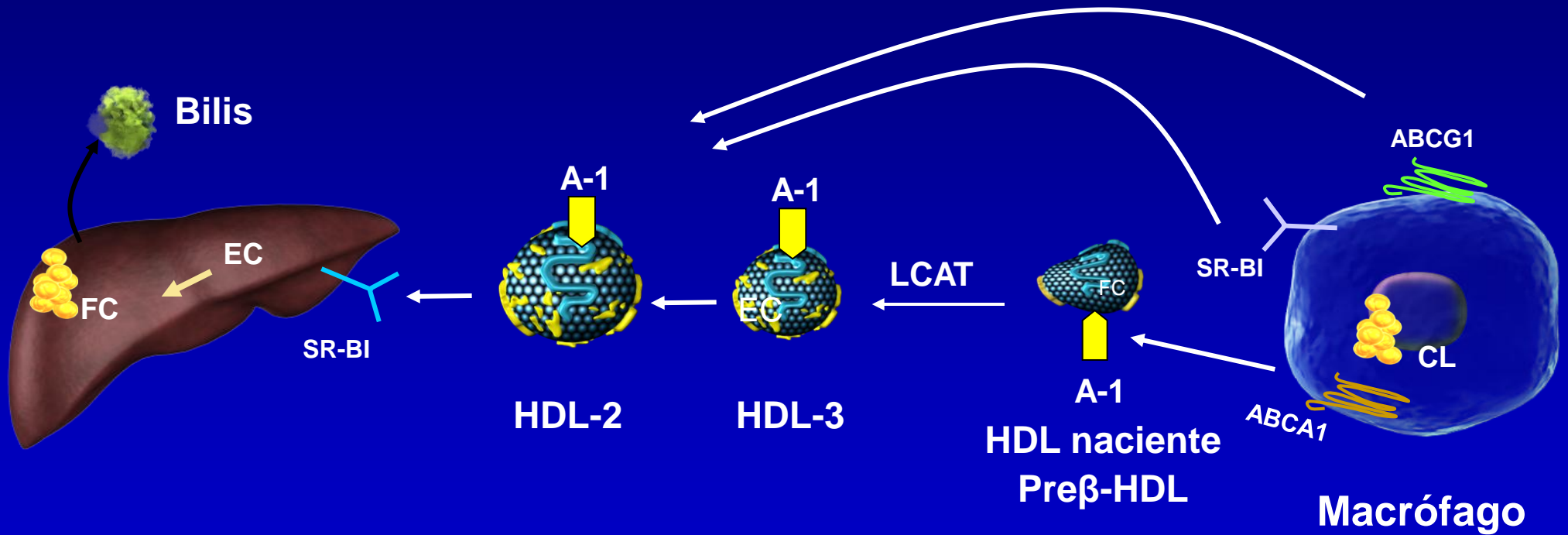
HDL, una lipoproteína con muchos pretendientes



Síntesis de las HDL nacientes



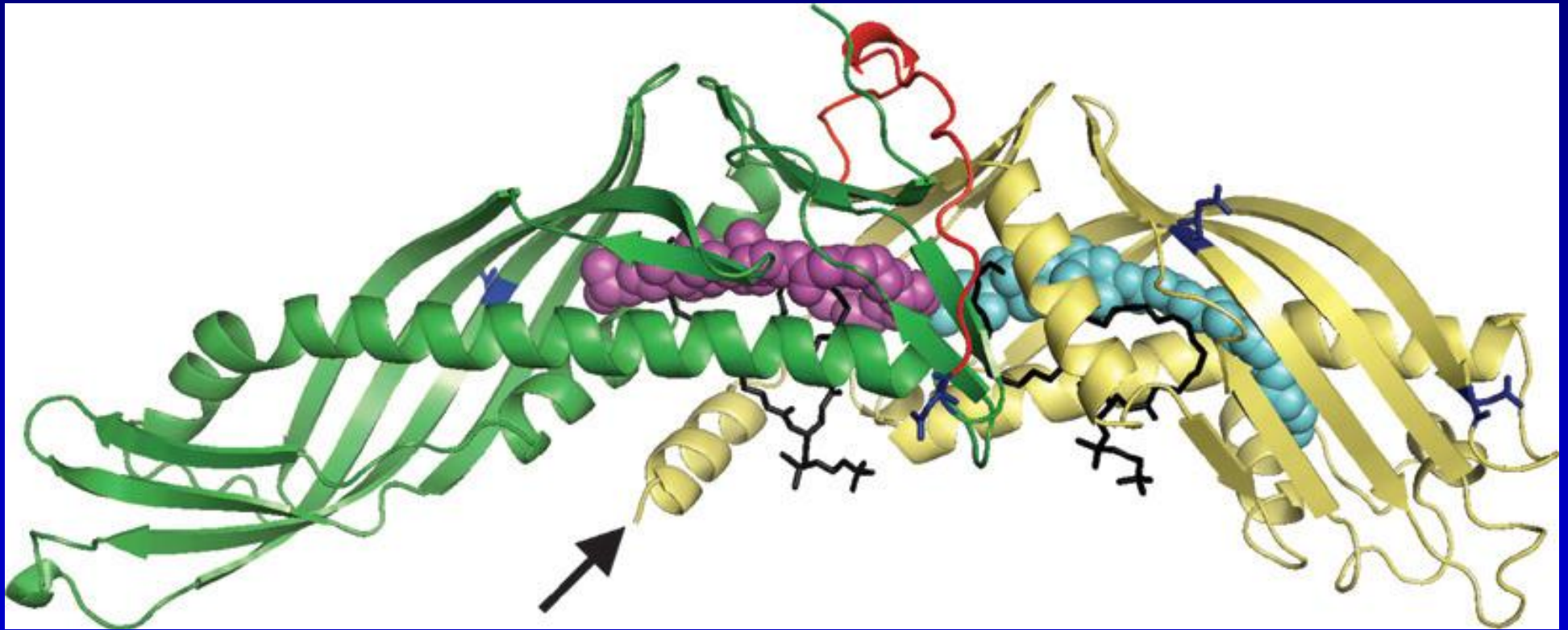
Transporte reverso de colesterol



Cuchel M y cols. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1710–1712.
Assmann G y cols. *Circulation.* 2004;109(23 suppl 1):III-8–III-14.

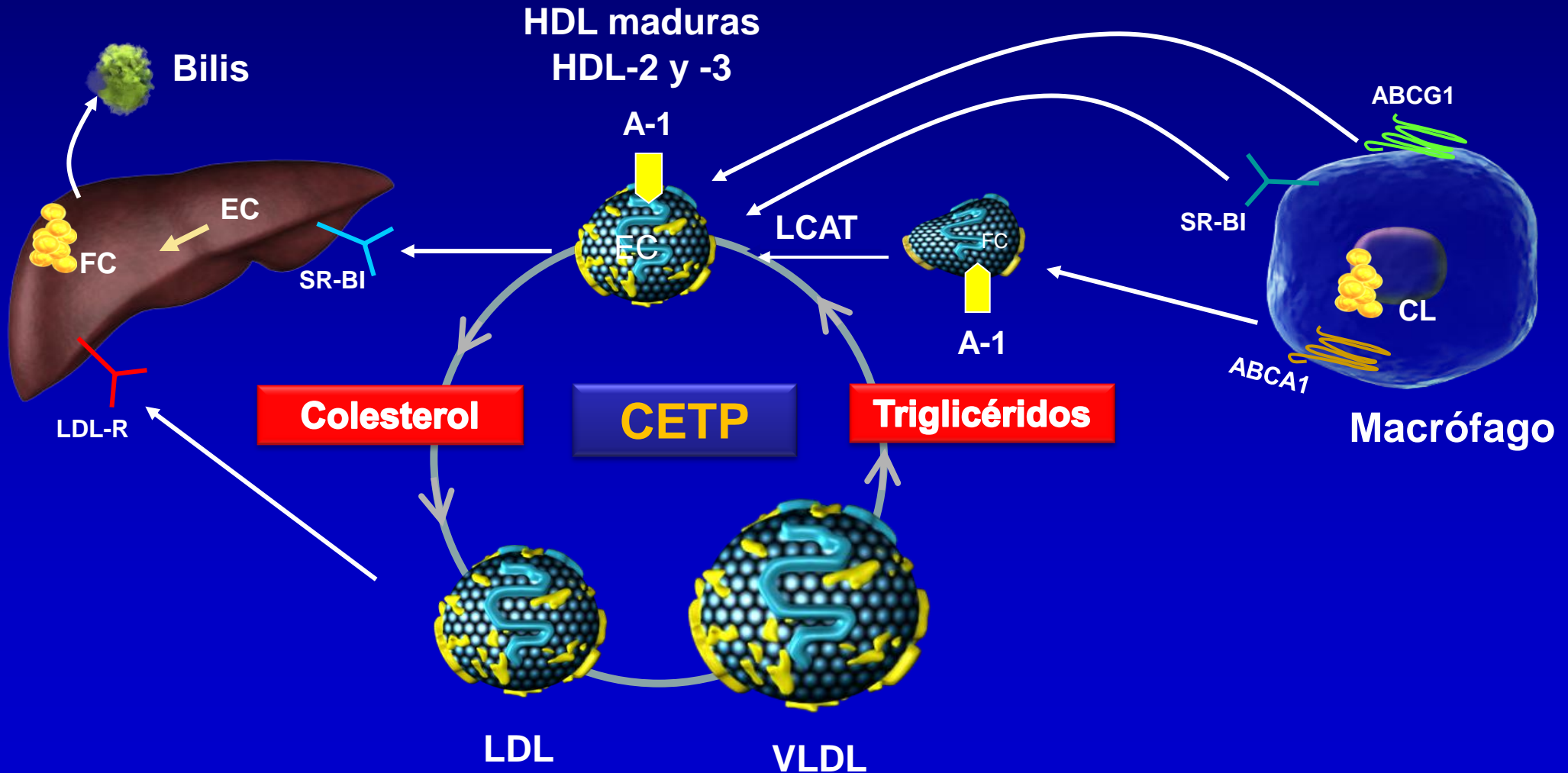
Estructura de la CETP

La molécula de CETP posee un túnel hidrofóbico que la atraviesa y puede acomodar lípidos neutros (colesterol y triglicéridos)



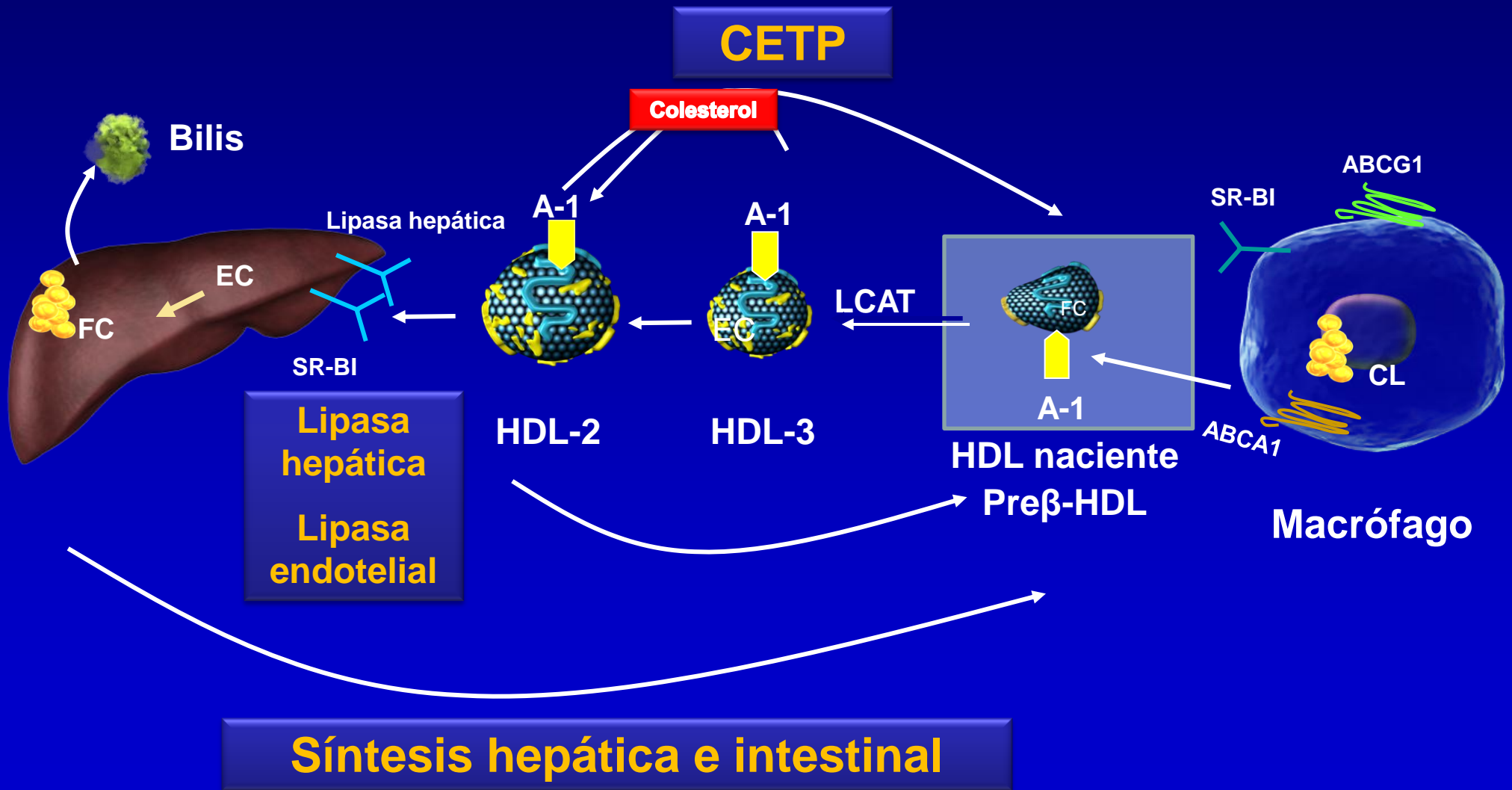
Actividad de la CETP

Intercambio lipídico heterotípico

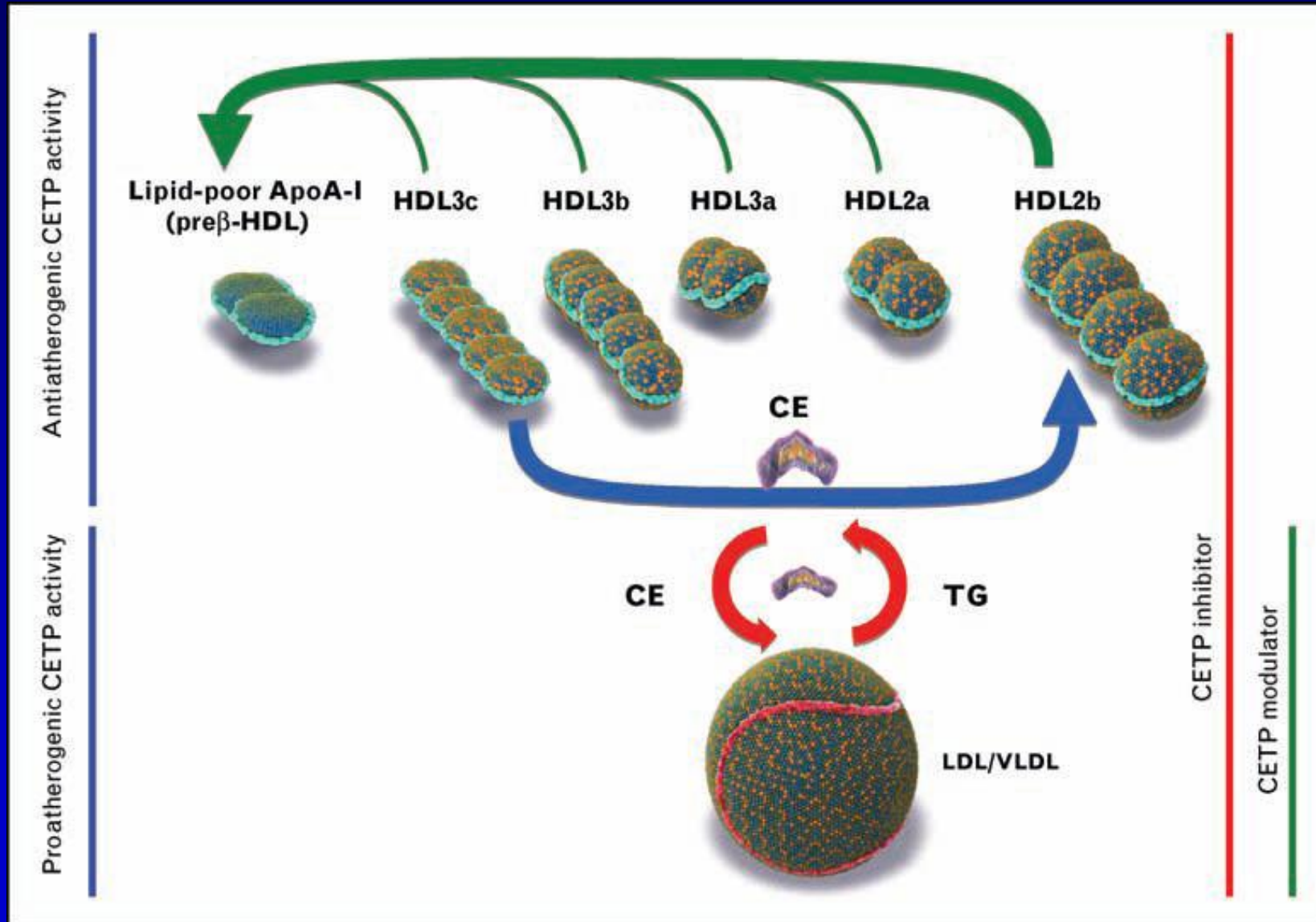


Actividad de la CETP: Remodelado de las HDL

Intercambio lipídico homotípico



CETP: función pro- y anti-aterogénica



Introducción a la *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP)

- La CETP es una proteína plasmática transferidora de lípidos con especificidad para los lípidos neutros y fosfolípidos
- La CETP se sintetiza principalmente en el hígado y circula en el plasma unida a las HDL
- La CETP es responsable de toda la actividad de transferencia de lípidos neutros en el plasma humano:
 - Transfiere ésteres de colesterol de las HDL a las VLDL y LDL, intercambiándolos por triglicéridos (vía indirecta del TRC – aterogénica cuando hay un exceso de LP circulantes con apo B)
 - Remodela las HDL transfiriendo colesterol desde las HDL pequeñas a las HDL grandes – función antiaterogénica al generar pre-beta HDL y favorecer el transporte reverso del colesterol

INCREASED HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN LEVELS CAUSED BY A COMMON CHOLESTERYL-ESTER TRANSFER PROTEIN GENE MUTATION

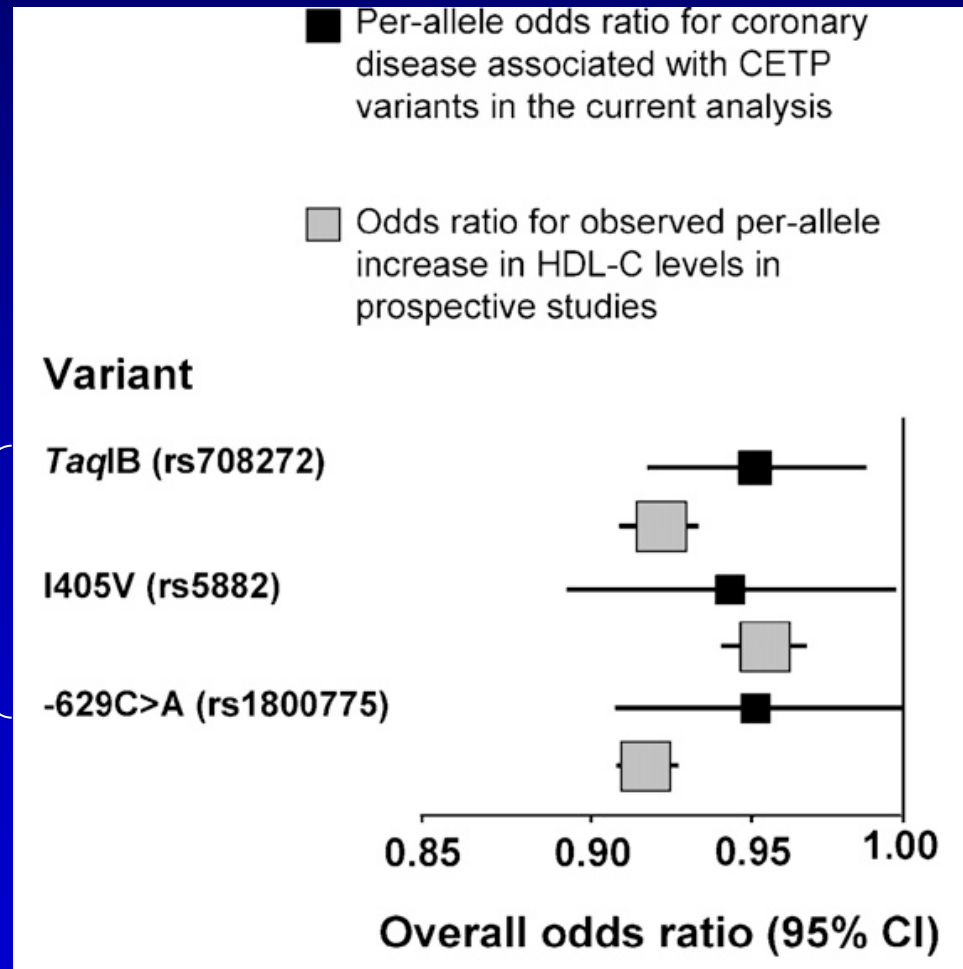
AKIHIRO INAZU, M.D., MARYANNE L. BROWN, PH.D., CHARLES B. HESLER, PH.D., LUIS B. AGELLON, PH.D.,
JUNJI KOIZUMI, M.D., KOKI TAKATA, M.D., YOSHISUKE MARUHAMA, M.D., HIROSHI MABUCHI, M.D.,
AND ALAN R. TALL, M.B., B.S. (N Engl J Med 1990; 323:1234-8.)

HDL from CETP-deficient subjects
shows enhanced ability to promote
cholesterol efflux from macrophages in an
apoE- and ABCG1-dependent pathway

Fumihiko Matsuura,¹ Nan Wang,¹ Wengen Chen,¹ Xian-Cheng Jiang,² and Alan R. Tall¹

Meta-análisis de 92 estudios con datos de genotipo CETP y cifras de lípidos en 113.833 sujetos sanos (46 estudios con datos de 27.196 casos de ECC y 55.338 controles)

Reducen la actividad CETP



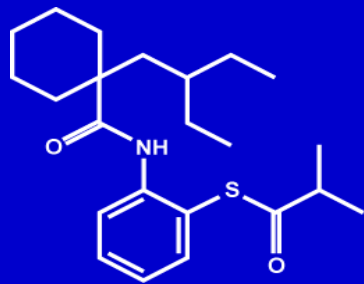
Introducción a los inhibidores de la CETP

- **Three small-molecule CETP inhibitors have been or are being investigated in phase III studies in humans**
 - **Dalcetrapib**
 - **Torcetrapib***
 - **Anacetrapib**
- **All have demonstrated potentially beneficial effects on lipids**
- **However, these molecules differ in molecular structure, physical-chemical properties, mode of action and side-effect profiles**

*Clinical development of torcetrapib was halted due to off-target adverse effects

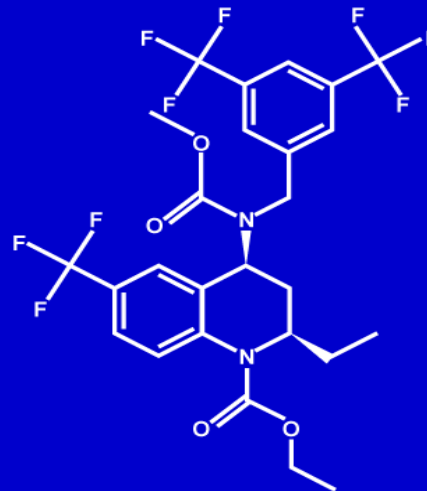
Inhibidores de la CETP: Diferencias en estructura química, propiedades físicoquímicas y eficacia en aumentar el cHDL

Dalcetrapib



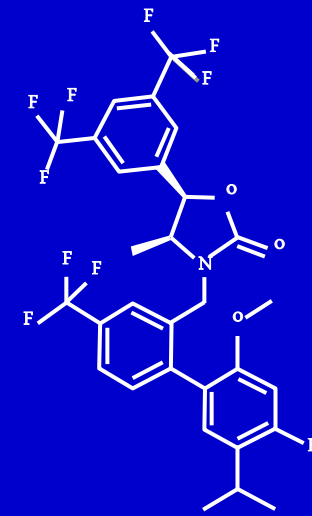
- Dosis 600 mg
- ↑ cHDL 34%
- No ↑ PA

~~**Torcetrapib**~~

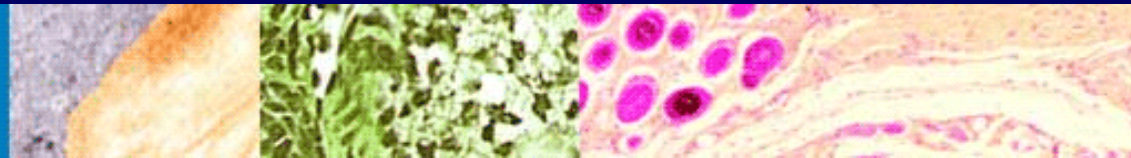


- Dosis 240 mg
- ↑ cHDL 90%
- ↑ PA

Anacetrapib



- Dosis 300 mg
- ↑ cHDL 134%
- No ↑ PA



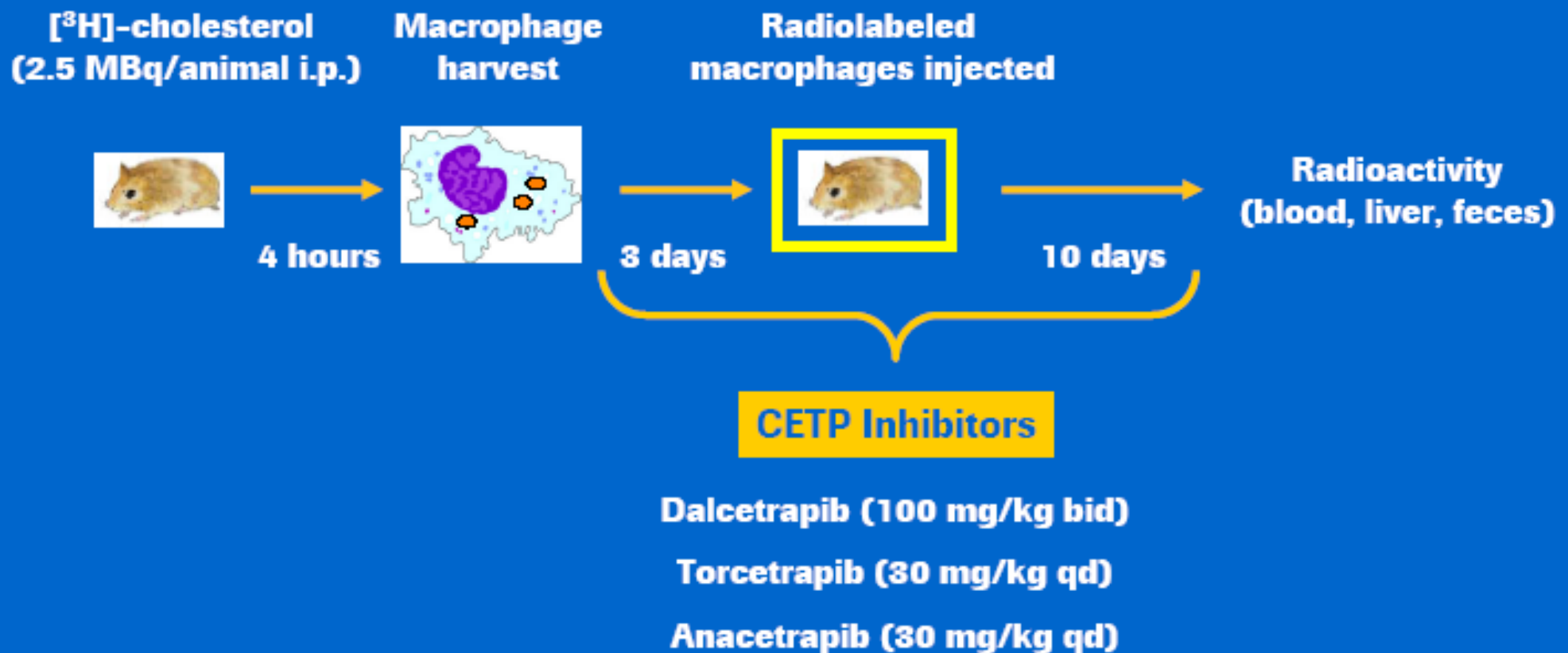
Modulating cholesteryl ester transfer protein activity maintains efficient pre- β -HDL formation and increases reverse cholesterol transport[§]

Eric J. Niesor,^{1,*} Christine Magg,^{2,*} Naoto Ogawa,[†] Hiroshi Okamoto,[†] Elisabeth von der Mark,^{*} Hugues Matile,^{*} Georg Schmid,^{*} Roger G. Clerc,^{*} Evelyne Chaput,^{*} Denise Blum-Kaelin,^{*} Walter Huber,^{*} Ralf Thoma,^{*} Philippe Pflieger,^{*} Makoto Kakutani,[†] Daisuke Takahashi,[†] Gregor Dernick,^{*} and Cyrille Maugeais^{*}

Pharmaceuticals Division,^{*} F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; and Central Pharmaceutical Research Institute,[†] Japan Tobacco, Inc., Osaka, Japan

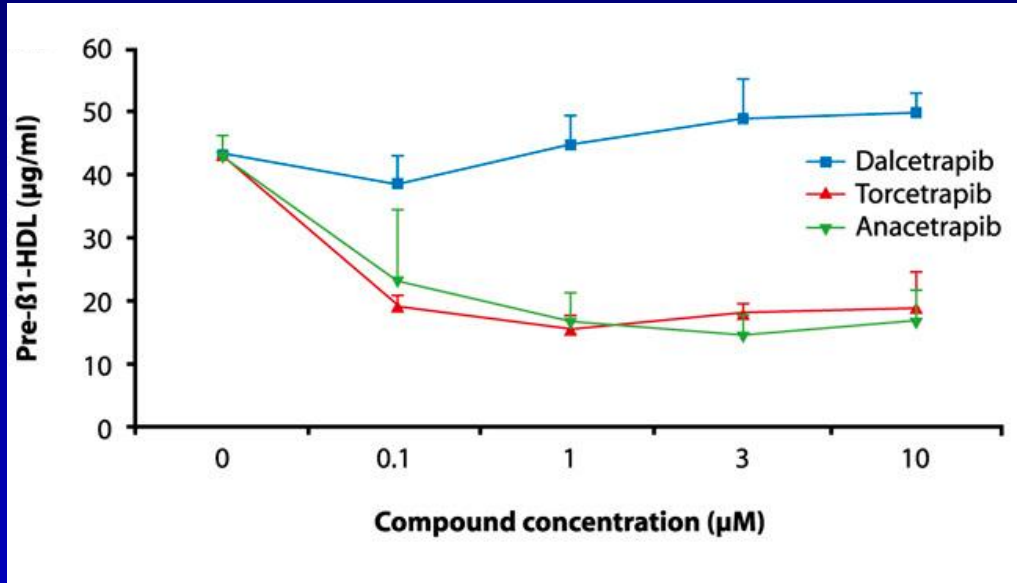
J. Lipid Res. 2010. 51: 3443–3454.

Hamster model of macrophage RCT

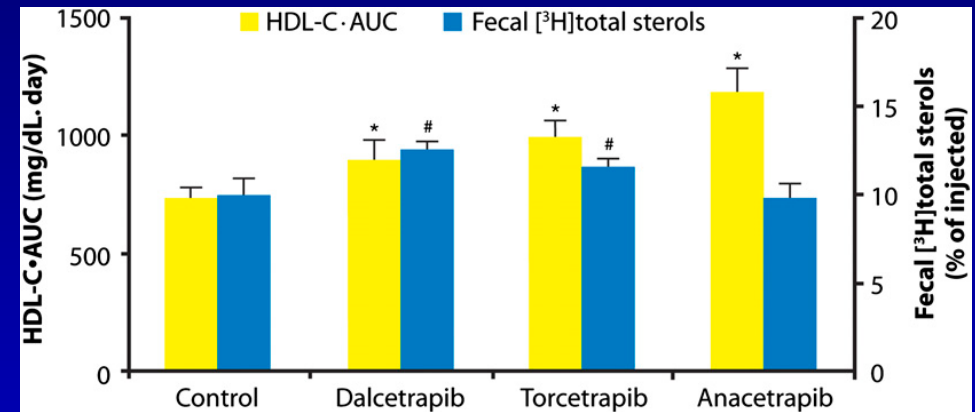


Remodelado de las HDL a pre- β HDL y estimulación del transporte reverso del colesterol por Dalcetrapib

↑ pre- β HDL en plasma humano incubado con Dalcetrapib

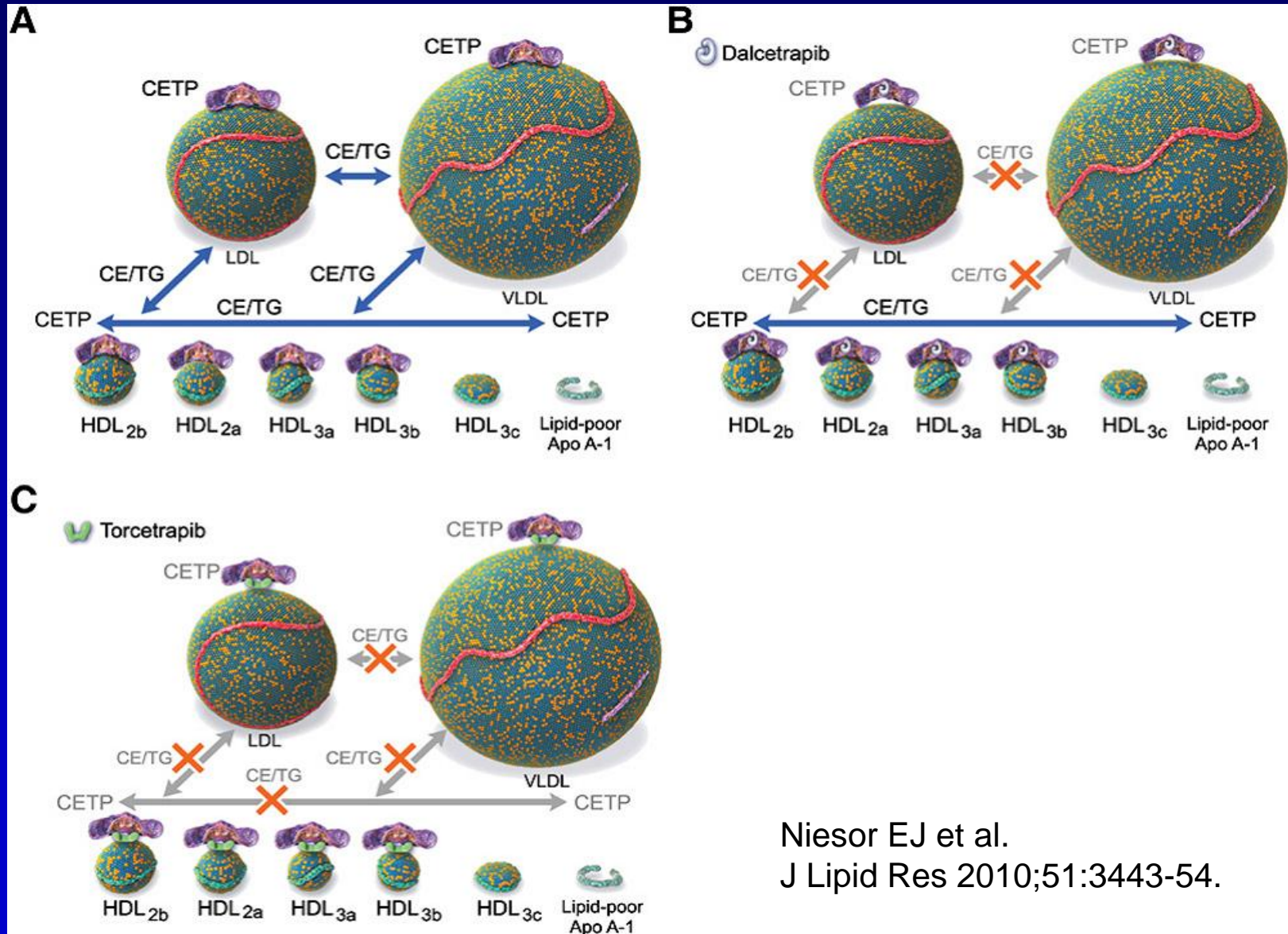


↑ excreción esteroides fecales con Dalcetrapib en el hamster (modelo de RCT)



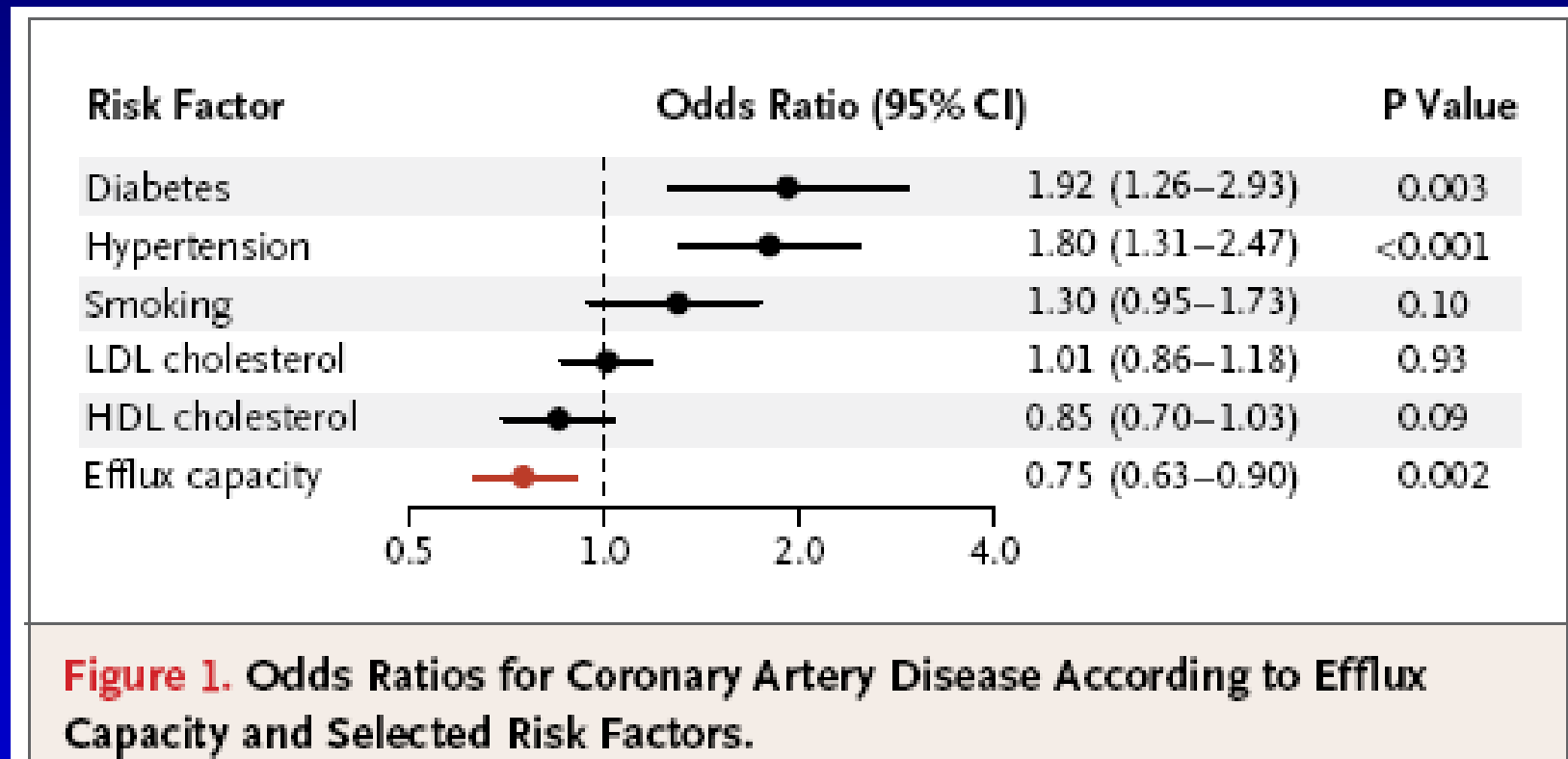
Direct modulation of CETP activity by dalcetrapib increased RCT in vivo by maintaining pre- β HDL formation and CE transfer between HDL subparticles, thus preserving the first step of RCT: efflux from peripheral tissues via the ABCA1 transporter.

Acciones de la CETP y efectos del Dalcetrapib y Torcetrapib



Niesor EJ et al.
J Lipid Res 2010;51:3443-54.

Cholesterol efflux capacity from macrophages, a metric of HDL function, has a strong inverse association with both carotid IMT and the likelihood of angiographic CAD, independently of the HDL cholesterol level.



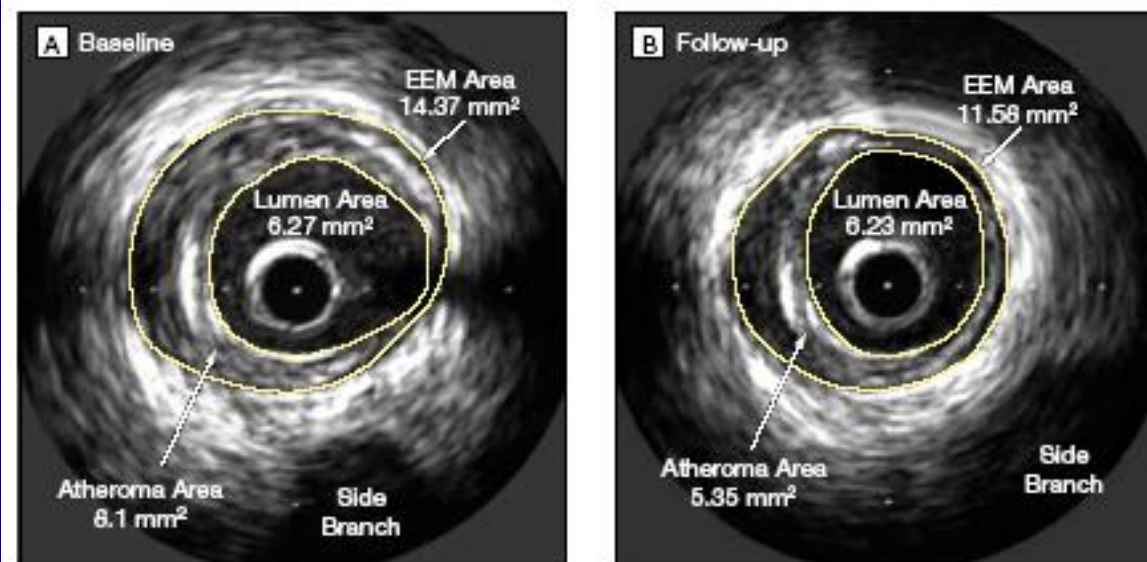
Effect of Recombinant ApoA-I Milano on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndromes

A Randomized Controlled Trial

Steven E. Nissen, MD

JAMA. 2003;290:2292-2300

Figure 4. Example of Atheroma Regression in a Patient Who Received High-Dose ETC-216



The atheroma area decreased from 8.1 to 5.35 mm² with virtually no change in the lumen area. EEM indicates external elastic membrane.

A First-in-Man, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Feasibility of Autologous Delipidated High-Density Lipoprotein Plasma Infusions in Patients With Acute Coronary Syndrome

Ron Waksman, MD,* Rebecca Torguson, MPH,* Kenneth M. Kent, MD, PhD,*
 Augusto D. Pichard, MD,* William O. Suddath, MD,* Lowell F. Satler, MD,* Brenda D. Martin, RN,*
 Timothy J. Perlman, BSME,† Jo-Ann B. Maltais, PhD,† Neil J. Weissman, MD,*
 Peter J. Fitzgerald, MD,‡ H. Bryan Brewer, JR, MD*†



Figure 2 Preβ-HDL in Post-Delipidated Plasma Increases an Average of 28× Versus Preβ-HDL in Pre-Delipidated Plasma

Enzyme-linked immunosorbent assay quantitation of preβ-HDL in undelipidated plasma from control subjects (n = 6) and plasma for patients (n = 6) following high-density lipoprotein (HDL) selective delipidation.

Table 8

Comparison of the Changes in IVUS Parameters in Lipid Sciences Selective Delipidation Trial, ApoA-I Milano Trial, and REVERSAL Trial

Variable	Selective HDL Delipidation Trial (7 Weeks; n = 14)	ApoA-I Milano Trial* (5 Weeks; n = 36)	REVERSAL Trial† (18 Months; n = 253)
Change in total atheroma volume (mm ³)	-12.18 ± 36.75	-14.10 ± 39.50	-0.04 ± 31.80
Change in % atheroma-plaque burden	-1.0 ± 4.0	-1.1 ± 3.2	-0.6 ± 5.1
Change in 10-mm most diseased segment (mm ³)	-6.24 ± 17.94	-7.20 ± 12.60	-4.2 ± 12.8

The dal-HEART Program tests a novel hypothesis – that raising HDL through CETP inhibition will attenuate cardiovascular risk.

dal-OUTCOMES

*A double-blind, randomized, placebo-controlled study in **15,600** patients recently hospitalized for ACS*

To evaluate the effect of dalcetrapib on CV outcomes

(Results in 2013)

dal-VESSEL

*A double-blind, randomized, placebo-controlled study in **450** patients with CHD or CHD risk equivalent*

To evaluate the effect of dalcetrapib on endothelial function (FMD) & BP (ABPM)

(Results August 2011)

dal-PLAQUE

*A double-blind, randomized, placebo-controlled study in **130** patients with CHD*

To evaluate the effect of dalcetrapib on plaque inflammation, size and burden, measured by PET/CT and MRI

(Study published 2011)

dal-OUTCOMES-II

A double-blind, randomized, placebo-controlled study in 20,000 patients with stable CHD, diabetes or risk equivalents

To evaluate the effect of dalcetrapib on CV morbidity & mortality

(Protocol in design)

dal-PLAQUE-II

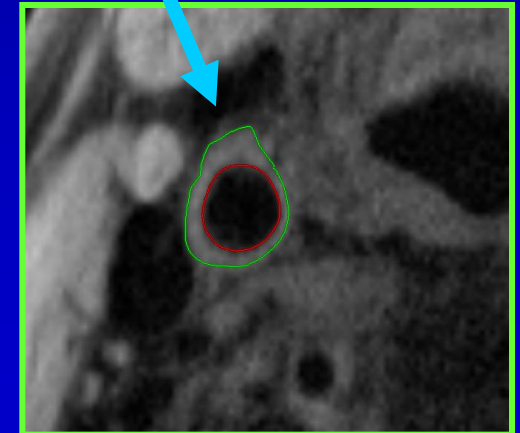
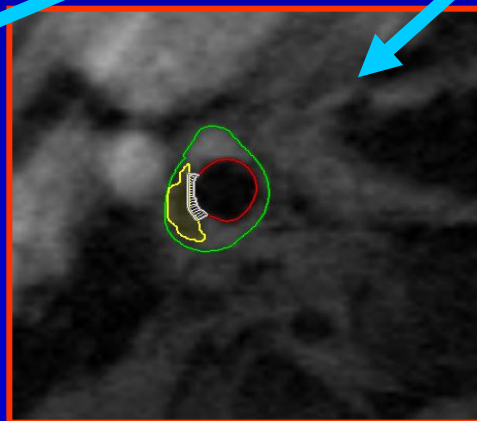
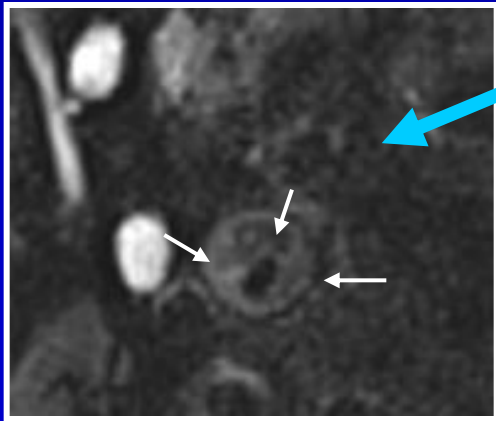
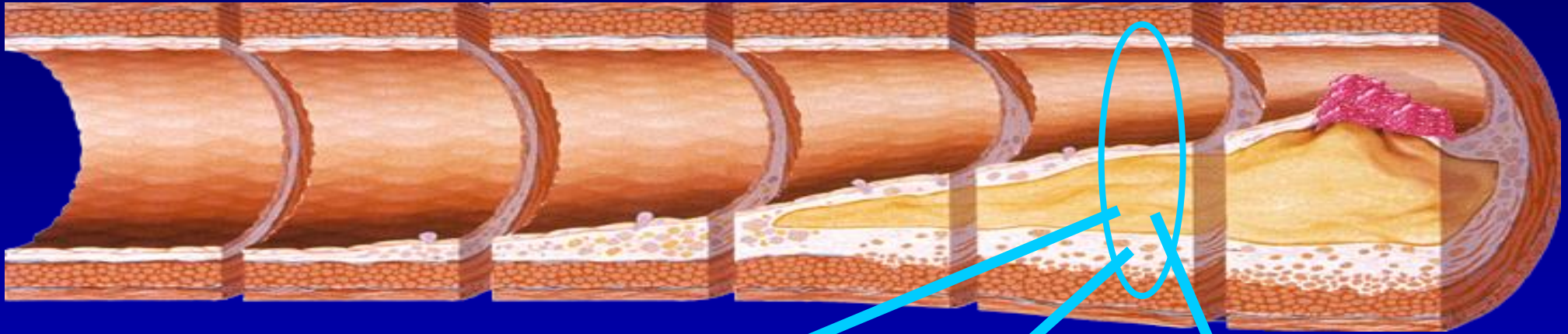
A double-blind, randomized, placebo-controlled study in 900 patients with CAD

To evaluate atherosclerotic progression by IVUS/carotid US

(Results in 2014)

Atheroma plaque: hallmark of atherosclerosis

Noninvasive imaging with MRI



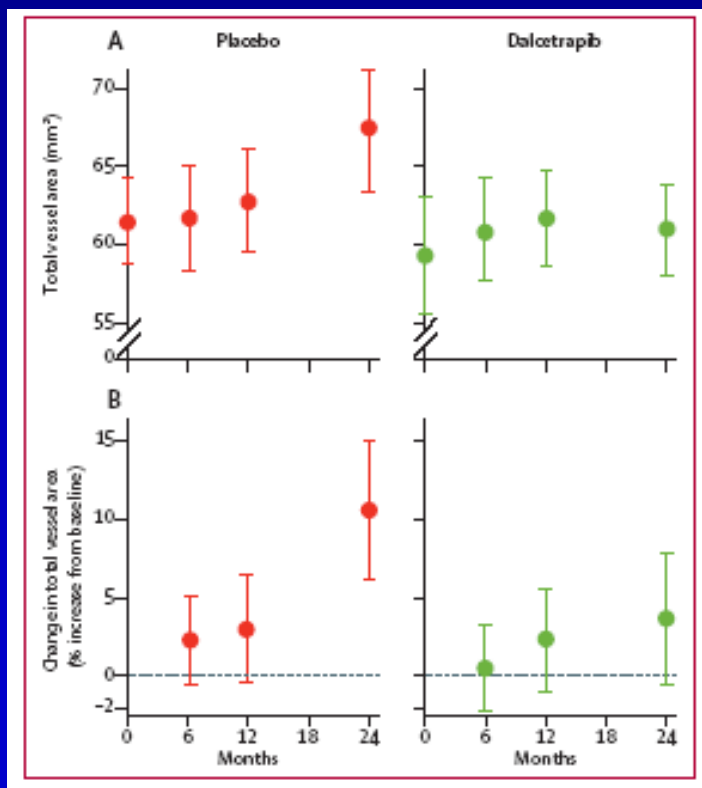
Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial



Zahi A Fayad, Venkatesh Mani, Mark Woodward, David Kallend, Markus Abt, Tracy Burgess, Valentin Fuster, Christie M Ballantyne, Evan A Stein, Jean-Claude Tardif, James HF Rudd, Michael E Farkouh, Ahmed Tawakol, for the dal-PLAQUE Investigators

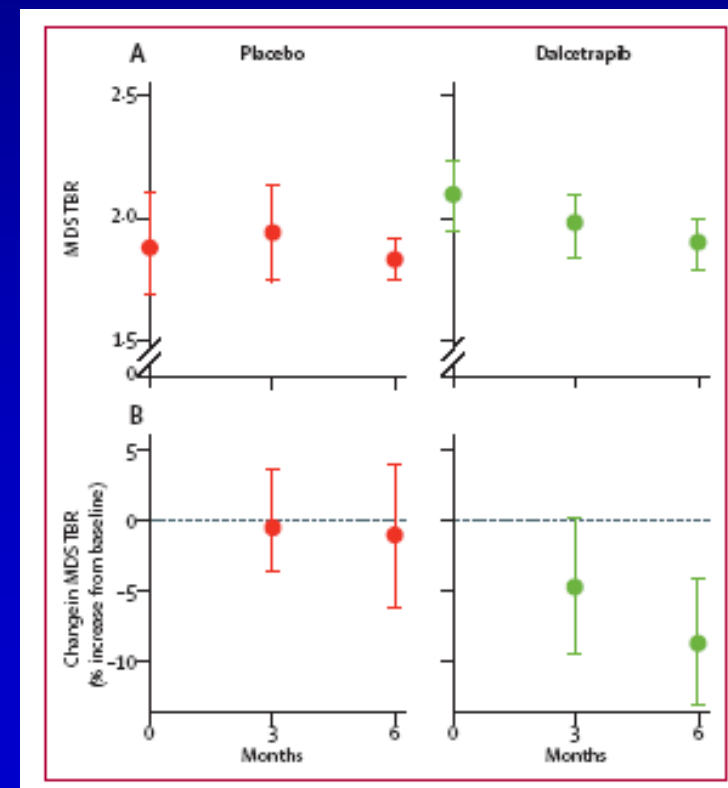
Lancet, 12 september 2011 online

Mean carotid total vessel area

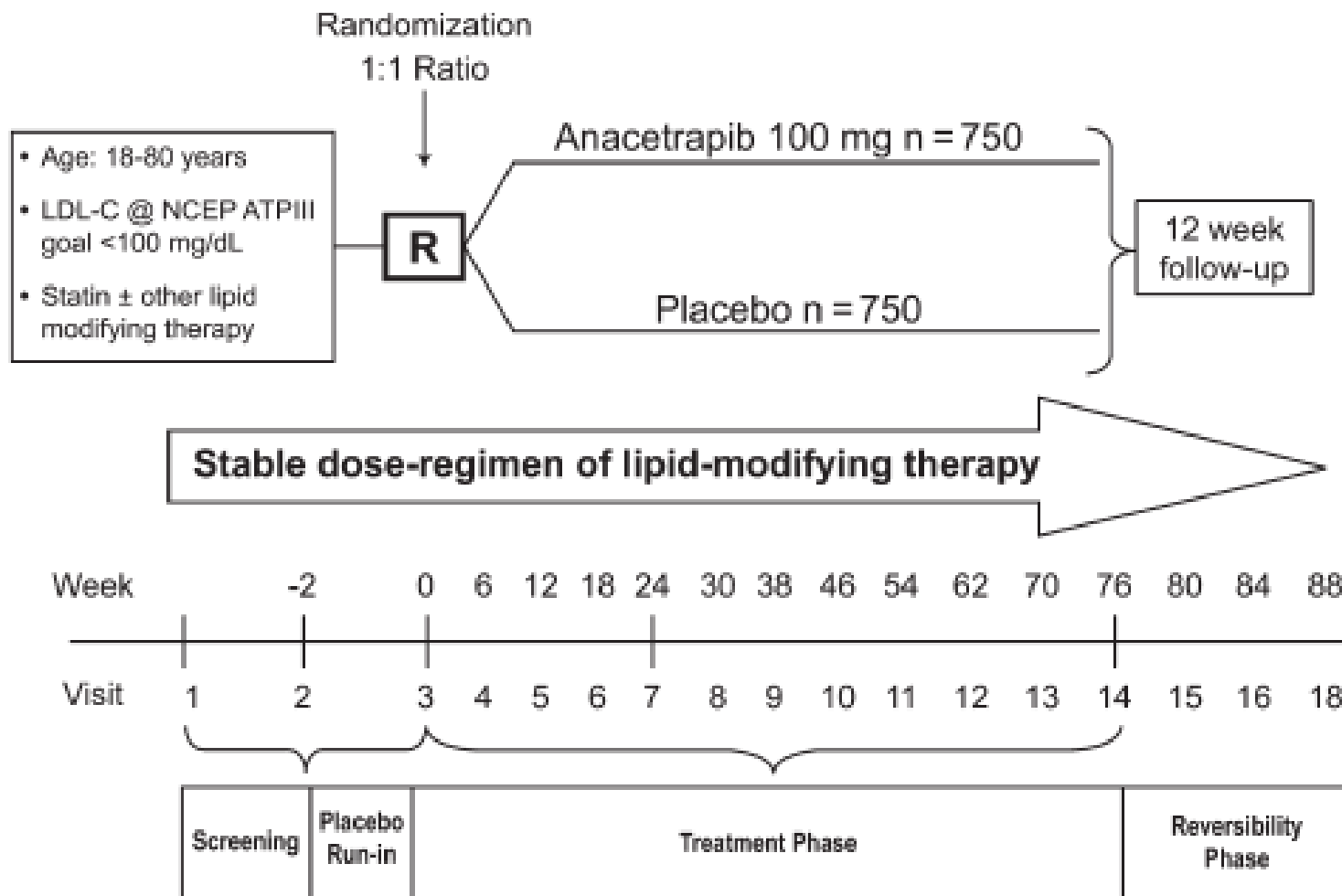


MRI

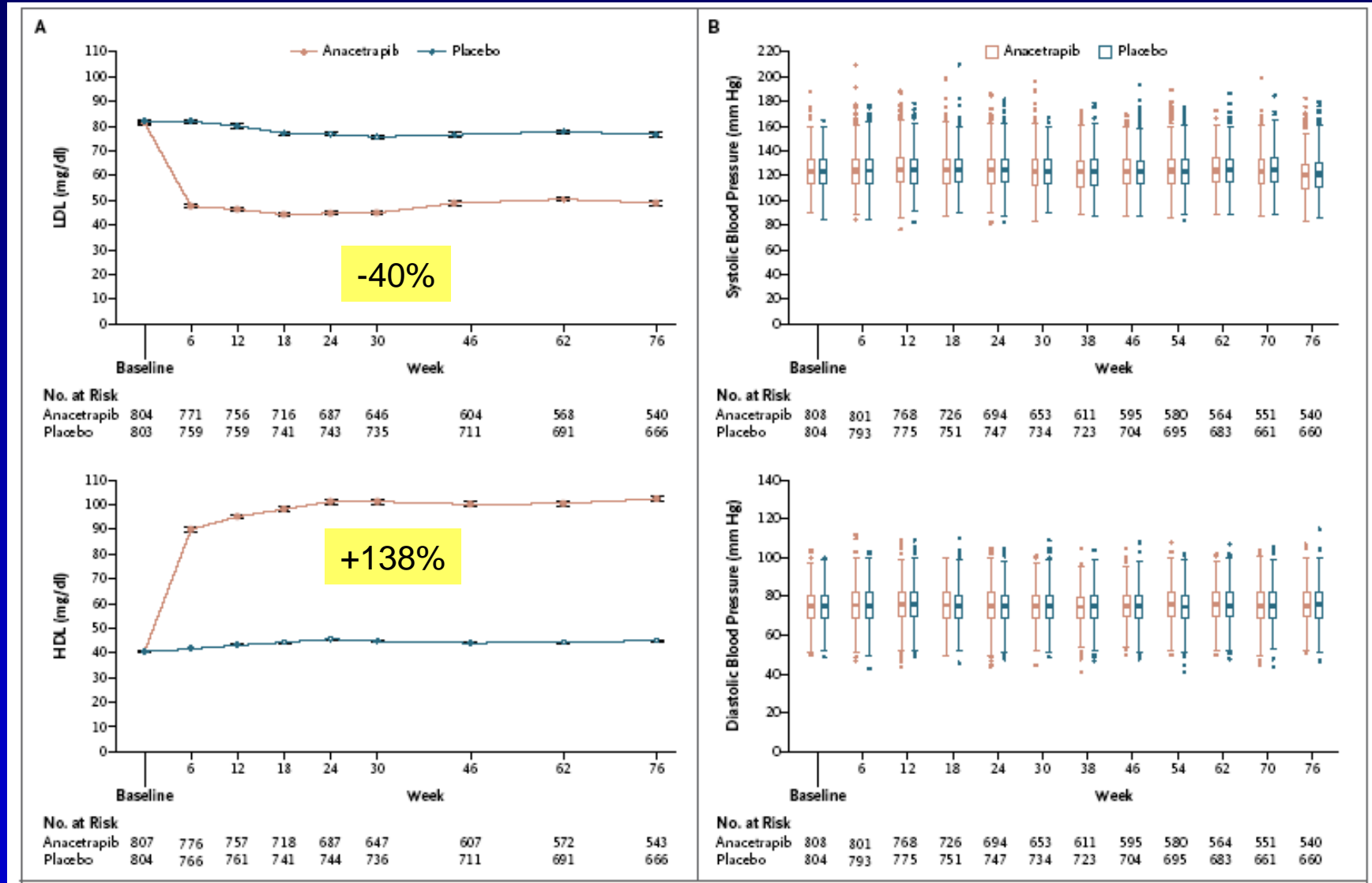
% increase in carotid total vessel area



Diseño del estudio DEFINE con anacetrapib



DEFINE: efecto del anacetrapib sobre colesterol y PA



Reducción 34% de lipoproteína(a)

Cannon CP, et al. NEJM 2010;363:2406-15.

REVEAL

Randomized **E**valuation of the **E**ffects of **A**nacetrapib through **L**ipid-modification

- Estudio clínico aleatorizado: anacetrapib 100 mg vs placebo
- Universidad de Oxford
- Candidatos: 30.000 pacientes >50 años con ECV o diabetes
- Colesterol total < 4 mmol/L (155 mg/dL) en tratamiento con estatinas
- Duración del estudio: media de 4 años
- Objetivo: incidencia de muerte coronaria, IAM o revascularización coronaria (episodios coronarios mayores)
- Reclutamiento iniciado: Junio 2011
- Final del estudio previsto: Enero 2017

Resumen de la evidencia científica sobre la inhibición de la CETP con fármacos distintos del Torcetrapib

Los inhibidores de la CETP dalcetrapib y anacetrapib:

- Aumentan el cHDL en estudios clínicos
- En estudios experimentales, incrementan el transporte reverso del colesterol
- Carecen de efecto sobre la presión arterial
- No tienen efectos secundarios apreciables
- (**dalcetrapib**) Reduce la progresión de placa carotídea a los 2 años (evaluada como área total de la pared arterial por RM)
- Para conocer su eficacia en la reducción de ECV hay que esperar los resultados de los estudios dal-OUTCOMES (2013) y REVEAL (2017)

Gracias por su atención

