

Cambiando el Paradigma del Riesgo
Cardiovascular:
Tratamiento de los Lípidos más allá del c-LDL”

Nueva Aproximación para el Tratamiento de la dislipemia: Niacina LP/Laropiprant



TREDAPTIVE (MK-524)

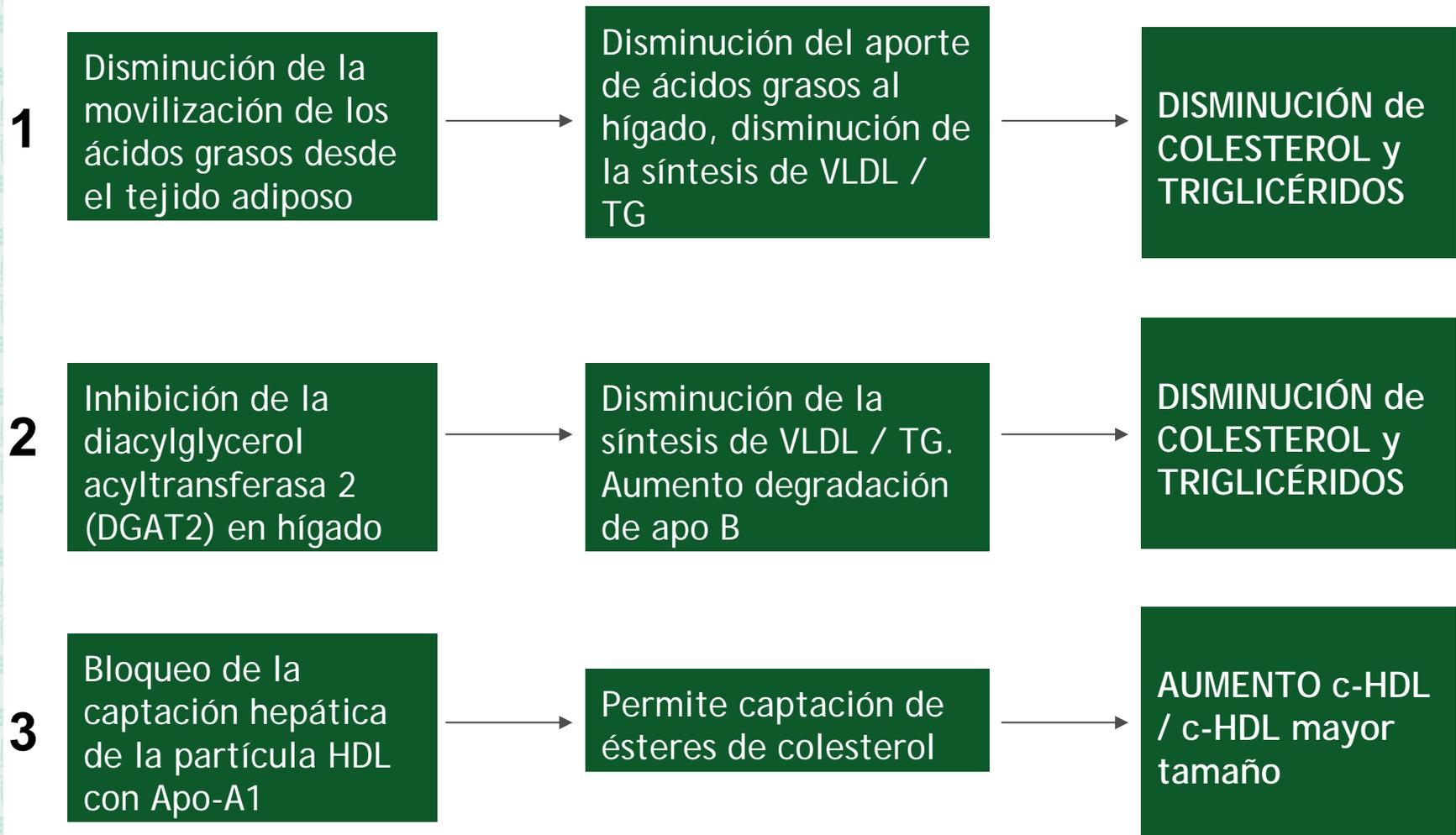
Niacina LP/Laropiprant:

- **NIACINA: Un fármaco con historia**
- **¿Qué es LAROPIPRANT?**
- **TREDAPTIVE: Composición, administración, indicaciones**
- **Desarrollo clínico de TREDAPTIVE**
- **TREDAPTIVE: Datos de seguridad**

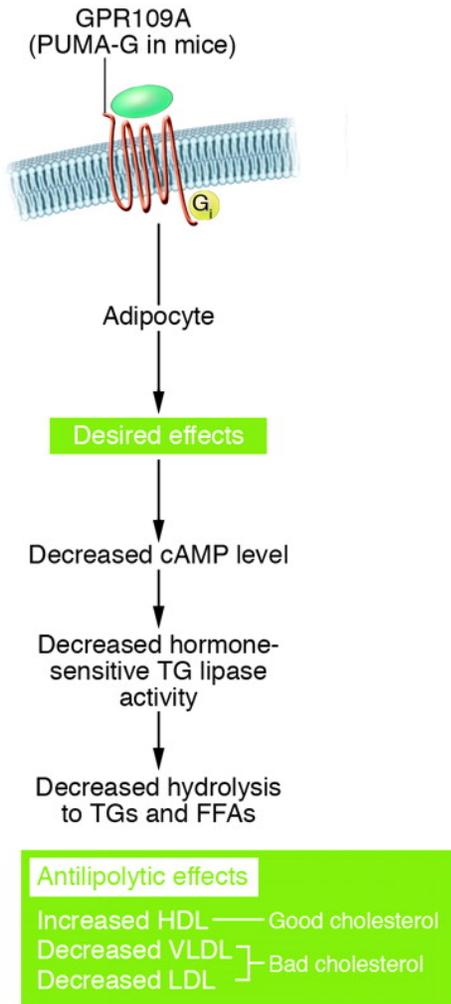
Formas de presentación de la Niacina

Desde 1955...	Absorción / acción	Metabolismo	Efectos adversos limitantes
Cristalina / liberación inmediata LI	Rápida	Conjugación con glicina (ácido nicotínúrico)	Flushing
Liberación sostenida / controlada / acción prolongada LS	Lenta	Hepático (vía nicotinamida)	Hepática
Liberación extendida / prolongada / LP	Intermedia	Mixto	Menor de ambas

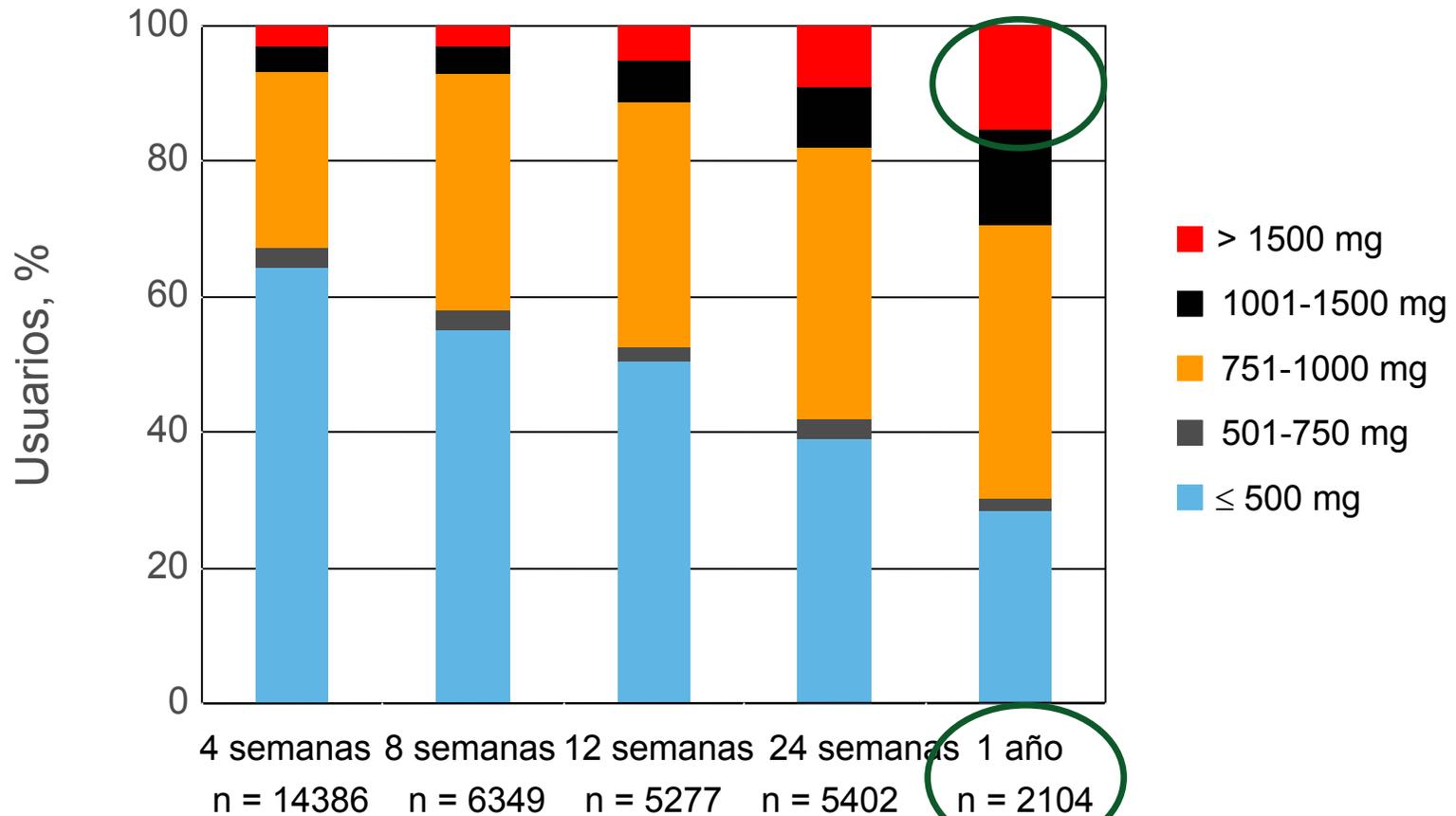
Principales Mecanismos de Acción de la Niacina



Efectos del receptor de la Niacina



Menos del 20% de los pacientes en tratamiento con niacina LP se mantiene en una dosis superior a 1,5 grs al año de tratamiento

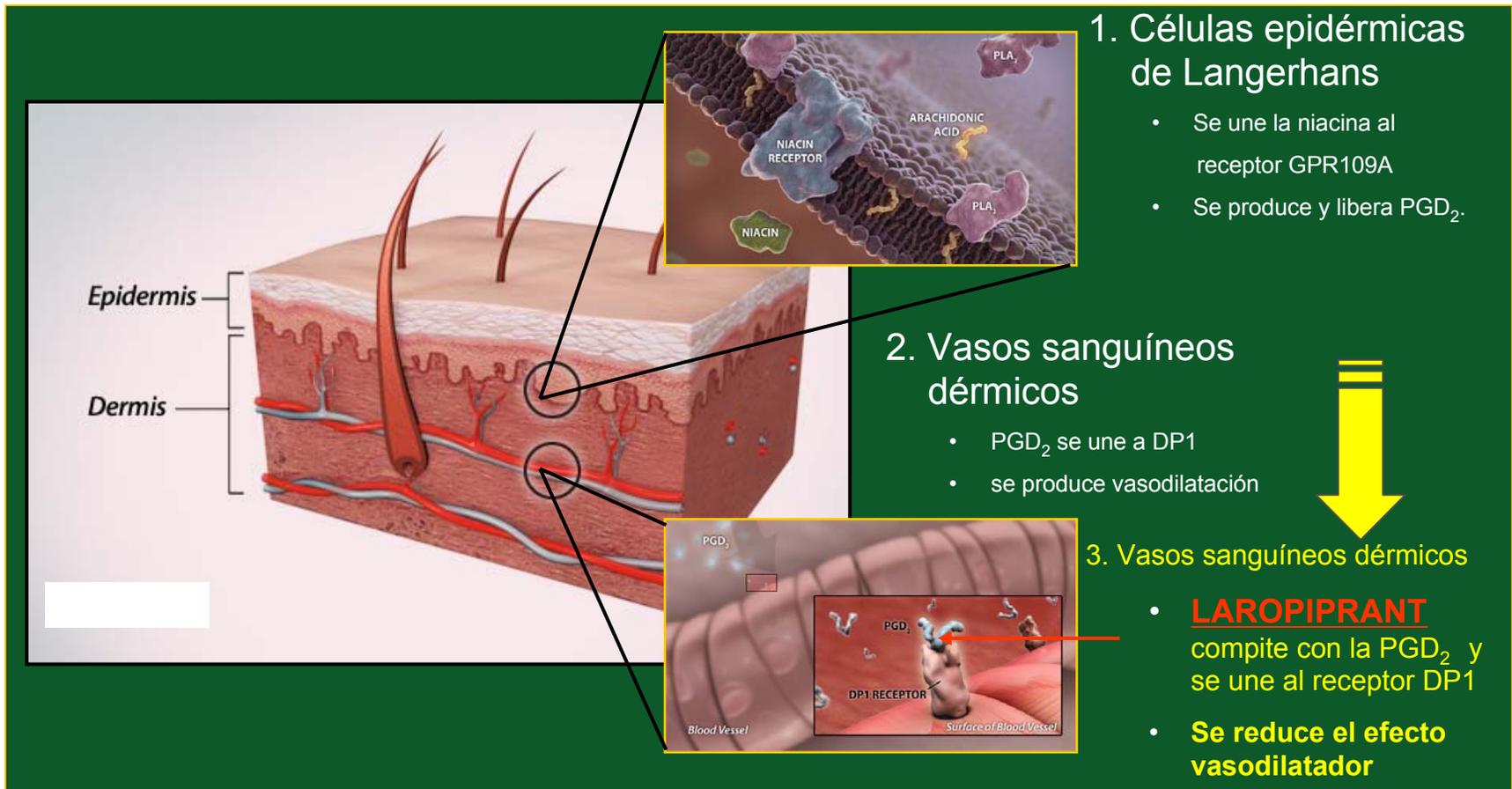


Estudio retrospectivo de una cohorte que usó reclamos administrativos de 2000 a 2003 de la base de datos Ingenix Lab/Rx Database™.

Kamal-Bahl S, Burke T, Watson D y cols. Los patrones de administración y ajuste de la niacina de liberación prolongada en la práctica clínica. Resumen presentado en el VII Foro sobre Calidad de la Atención e Investigación de Resultados en la Enfermedad Cardiovascular y evento vascular cerebral de la Sociedad Americana del Corazón; mayo 2006; Washington, DC, Estados Unidos.

¿Porqué Niacina LP/Laropiprant?

La vía de rubefacción inducida por niacina tiene dos sitios independientes de acción



PGD_2 = prostaglandina D_2 ; DP1 = receptor de la prostaglandina D_2 1.

Benyó Z y cols. *Mol Pharmacol*. 2006;70:1844–1849; Morrow JD y cols. *J Invest Dermatol*. 1992;98:812–815; Cheng K y cols. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:6682–6687; Pike NB y cols. *J Clin Invest*. 2005;115:3400–3403.

TREDAPTIVE (MK-859)

Niacina LP/Laropiprant:

Antecedentes científicos y clínicos

AGENDA

- **NIACINA: Un fármaco con historia. ¿Qué es LAROPIPRANT?**
- **TREDAPTIVE: ¿Qué es?-Composición-Administración-Indicaciones**
- **Desarrollo clínico de TREDAPTIVE**
- **Tredaptive: Datos de seguridad**
- **Tredaptive: Resumen**

¿Qué es y cómo debe administrarse?

- **Niacina LP / Laropirant (Tredaptive) es un producto bicapa que contiene tanto Niacina LP 1gr como Laropirant 20 mg.**
- **La matriz debe permanecer intacta para mantener la liberación controlada; el comprimido no debe dividirse ni cortarse antes de su administración.**

- **Esquema simplificado de administración**

1 comprimido (niacina LP 1g / laropirant 20 mg) una vez al día durante cuatro semanas.

Avanzando la dosis a 2 comprimidos (niacina LP 2g / laropirant 40 mg).



TREDAPTIVE (Niacina LP / Laropiprant)

Indicaciones

- Tratamiento de la **dislipidemia**, especialmente en los pacientes con **dislipidemia combinada mixta** (concentraciones elevadas de c-LDL y de triglicéridos y por unas concentraciones bajas de c-HDL) y en los pacientes con **hipercolesterolemia primaria** (heterocigótica familiar o no familiar).
 - En **combinación** con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (**estatinas**) cuando el efecto conseguido con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en monoterapia **es insuficiente**.
 - **En monoterapia** en pacientes en los que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa **no son tolerados o no están indicados**.

Población que más se beneficiaría con Tredaptive: El Paciente de Alto Riesgo Cardiovascular

- **Paciente con enfermedad Cardiovascular establecida:**

Enfermedad coronaria con o sin infarto de miocardio

Enfermedad cerebrovascular

Enfermedad aterosclerótica en cualquier arteria distinta de las coronarias o cerebrales (incluidos los aneurismas de aorta).

- **Paciente Diabético (Tipo 1 o 2).^{**}**

- **Paciente con múltiples factores de riesgo**

Suma de factores de riesgo múltiples que confieren un riesgo coronario a 10 años >20%

Estos factores de riesgo, para la escala Framingham son:

Presión sistólica.

Tabaquismo.

Niveles de colesterol total.

Niveles de c-HDL.

Edad.

TREDAPTIVE (MK-524)

Niacina LP/Laropiprant:

- **NIACINA: Un fármaco con historia**
- **¿Qué es LAROPIPRANT?**
- **TREDAPTIVE: Composición, administración, indicaciones**
- **Desarrollo clínico de TREDAPTIVE**
- **TREDAPTIVE: Datos de seguridad**

Programa clínico fase III de Tredaptive (NLP/LRPT) n= 6.156

Objetivo: Evaluar eficacia sobre Lípidos y Rubefacción-Seguridad

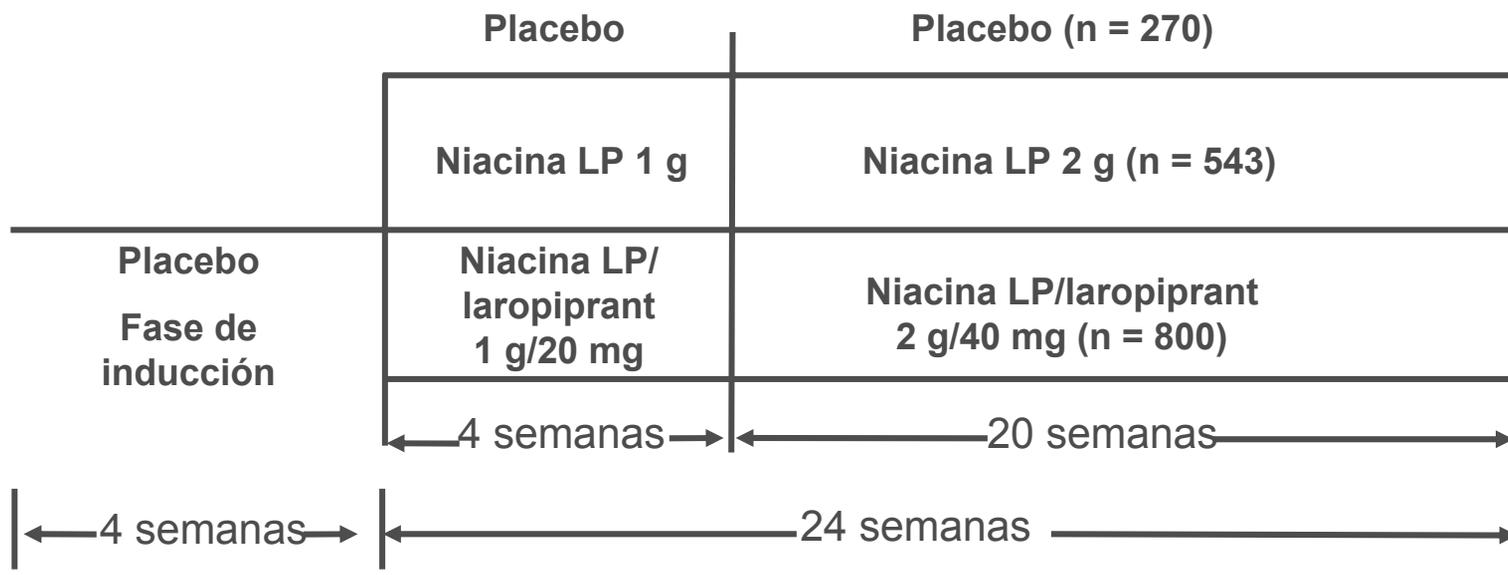
En pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta			
Protocolo	Objetivos	Objetivos finales	Duración n
P020 Estudio lípidos/rubefacción	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de NLP/LRPT frente PBO sobre los lípidos Rubefacción con NLP/LRPT frente ERN Perfil de seguridad y tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> c-LDL (1º), c-HDL, TG Rubefacción aguda crónica EA clínicos/laboratorio 	6 meses n = 1.613
P022 Estudio factorial	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de NLP/LRPT + Simvastatina contra NLP/LRPT o simvastatina sobre los lípidos Seguridad y tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> c-LDL (1º), c-HDL, TG EA clínicos/laboratorio 	3 meses n = 1.398
P023 Estudio de descanso del fármaco	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de laropirant en la protección la rubefacción inducida por la niacina después de omitir dosis (cinco días) 	<ul style="list-style-type: none"> Respuesta de rubefacción durante los primeros siete días después del descanso del fármaco Seguridad y tolerabilidad 	10 semanas n = 894
P054 NIASPAN® Comparador	<ul style="list-style-type: none"> Rubefacción con NLP/LRPT frente a NIASPAN ajustado de modo conservador 	<ul style="list-style-type: none"> Rubefacción crónica durante el periodo de tratamiento de 16 semanas Seguridad y tolerabilidad 	4 meses n = 1.455
P069 Estudio en población diabética	<ul style="list-style-type: none"> Establecer la eficacia de Niacina LP/Laropirant versus placebo en pacientes DMT2 Establecer la seguridad de Niacina LP/Laropirant versus placebo en pacientes DMT2 y el control de su glucemia. 	<ul style="list-style-type: none"> Parámetros lipídicos a la semana 12 HbA1c, Glucemia en ayunas a la semana 36 	9 meses n = 796

13

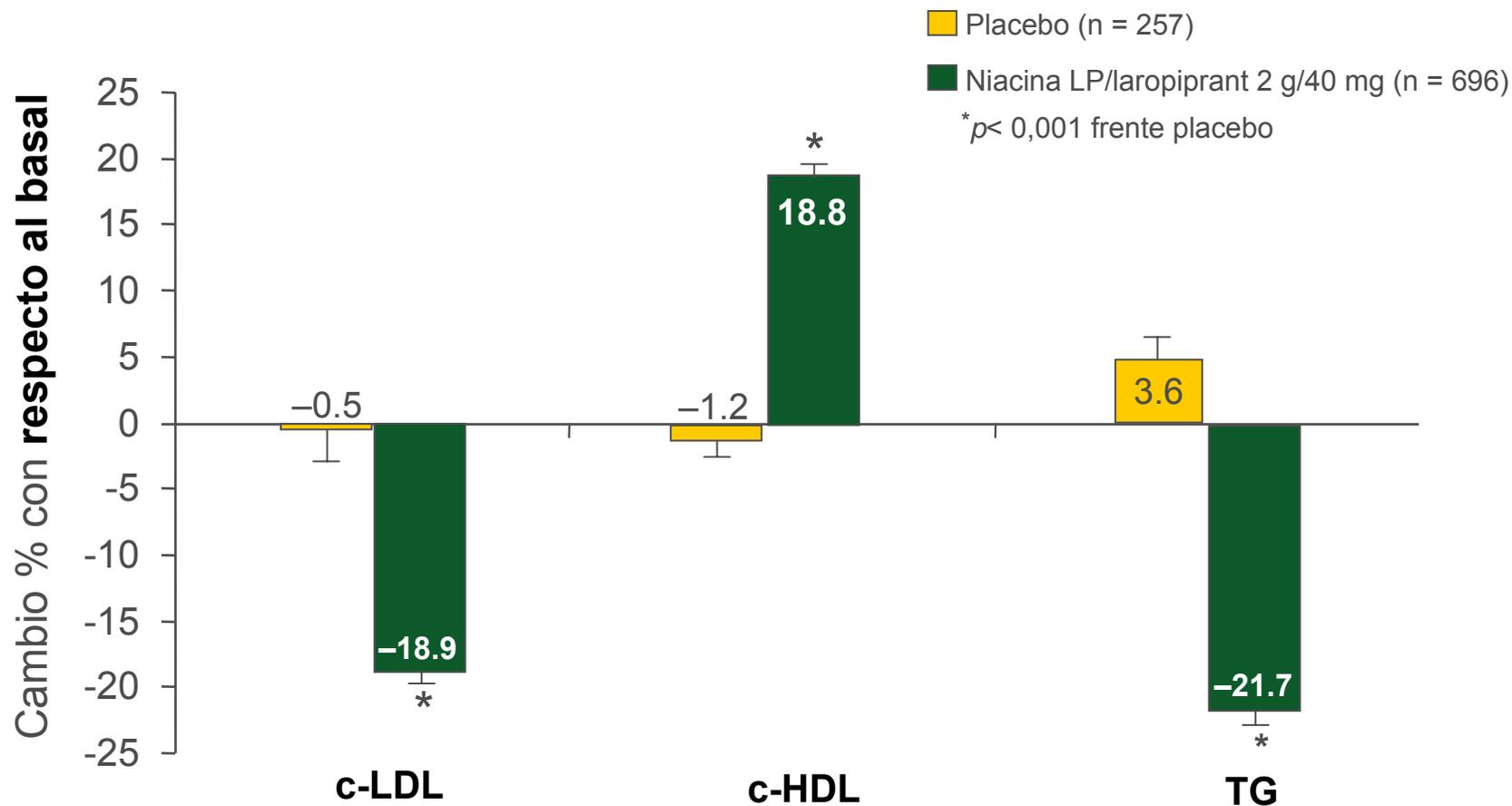
Estudio de eficacia reductora de lípidos / rubefacción: Diseño

Objetivos:

- **Evaluar los beneficios modificadores de los lípidos de niacina LP/Laropiprant sola y en combinación con cualquier estatina**
- **Evaluar los beneficios de Laropiprant sobre la rubefacción inducida por niacina**

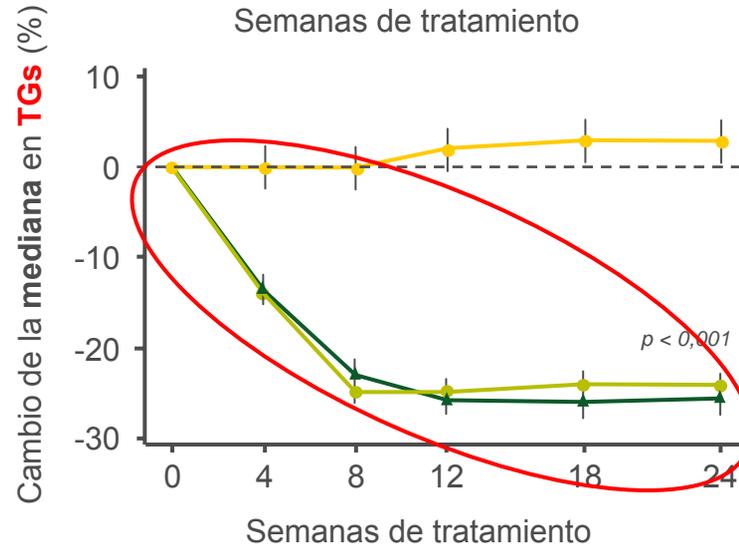
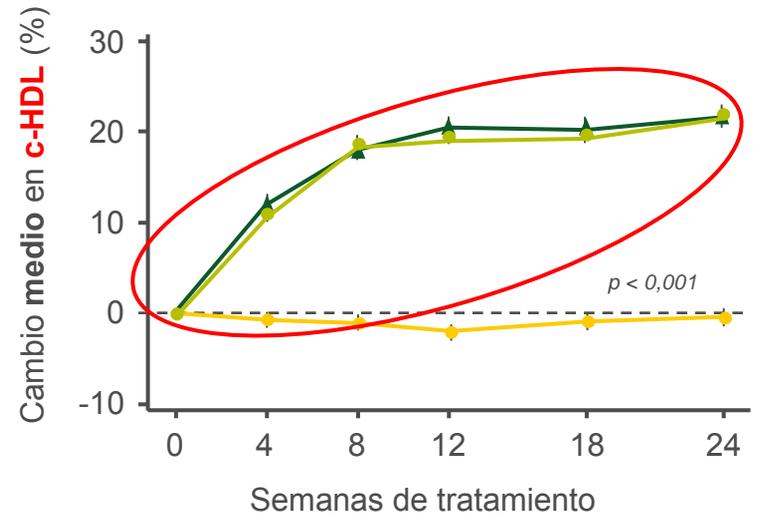
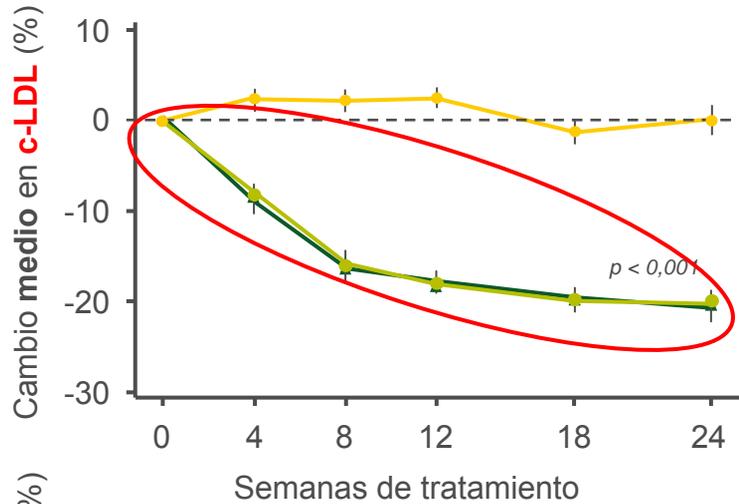


Estudio lípidos/rubefacción: Eficacia sobre los lípidos (Semanas 12–24)



PN: 020

Laropiprant no altera el efecto del Ac. Nicotínico sobre los lípidos



- Placebo (n = 257)
- Niacina LP (n = 434)
- ▲ NLP/LRPT (n = 696)

PN: 020

Estudio lípidos/rubefacción: Eficacia sobre el resto de los parámetros lipídicos (Semanas 12–24)

Parámetro	Placebo	Niacina LP	Niacina LP /Laropirant*
Colesterol Total	-0,6% (n = 257)	-9 % (n = 434)	-9,2% (n = 696)
Colesterol no-HDL	0,8% (n = 257)	-18,6% (n = 434)	-19 % (n = 696)
Apo B	2,5% (n = 252)	-15,5% (n = 425)	-16,4% (n = 676)
Apo AI	4,3% (n = 252)	11,5% (n = 425)	11,2% (n = 676)
c-LDL: c-HDL	2,3% (n = 257)	-29,2% (n = 434)	-28,9% (n = 696)
CT: c-HDL	1,9% (n = 257)	-22,0% (n = 434)	-21,2% (n = 696)
Lp(a) (mediana)	1,1% (n = 252)	-21,4% (n = 426)	-17,6% (n = 678)

*Significativo frente a placebo en todos los parámetros ($p < 0,001$).

Escala global de severidad de la rubefacción (GFSS)

GFSS =Escala global de severidad de la rubefacción.

Escala de Likert de 11 puntos

EN GENERAL, durante las últimas 24 horas, ¿cómo calificaría sus síntomas de rubefacción (incluyendo el enrojecimiento, calor, hormigueo o comezón en su piel)?

No tuvo Leves Moderados Severos Extremos

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



Preguntas clave planteadas

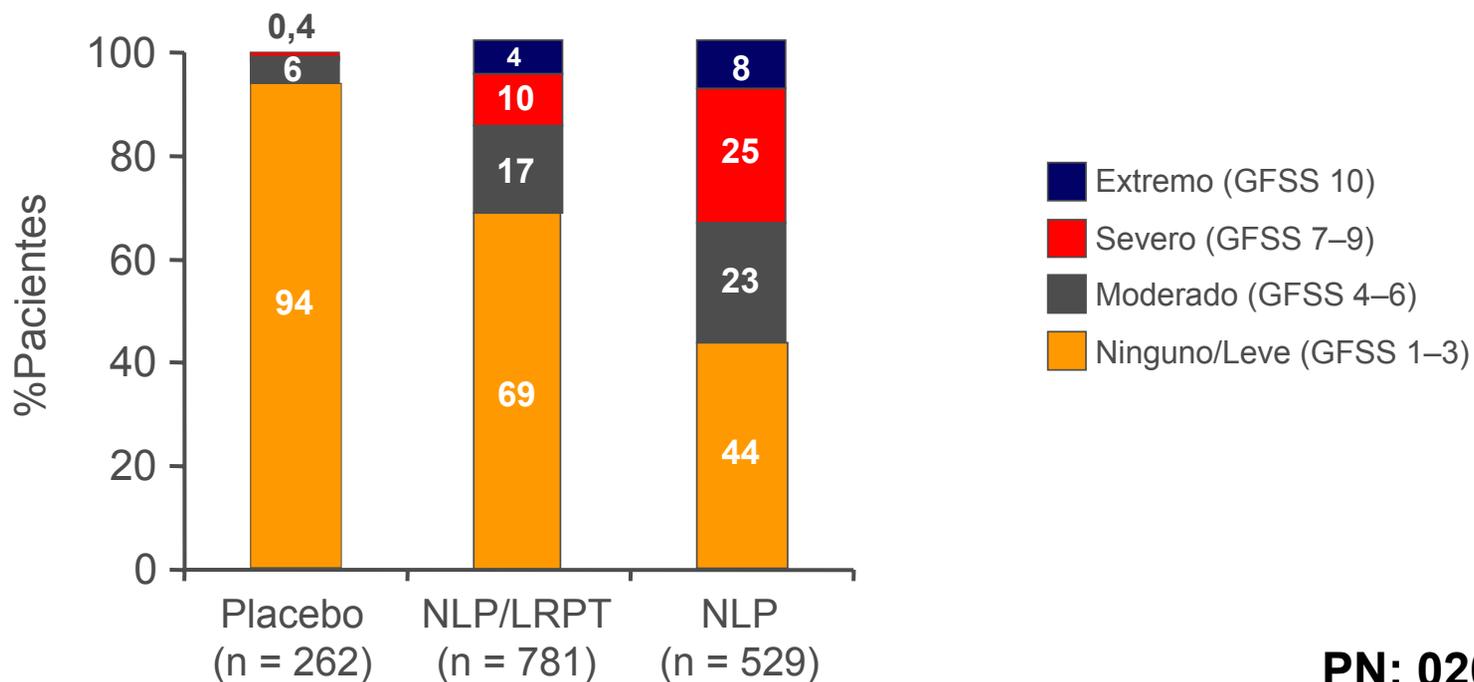
- ¿Cuántas **veces experimentó** rubefacción?
- ¿Cuánto **tiempo le duró** la rubefacción?
- ¿Cómo **calificaría** su rubefacción?
- ¿Cuán **molesta** fue la rubefacción?
- ¿Sus síntomas de rubefacción le provocaron **problemas para dormir** anoche?

PN: 020

Estudio lípidos/rubefacción: Fase de inicio

Fase de inicio (primera semana de tratamiento: NLP 1 g, NLP/LRPT 1 g/20 mg)

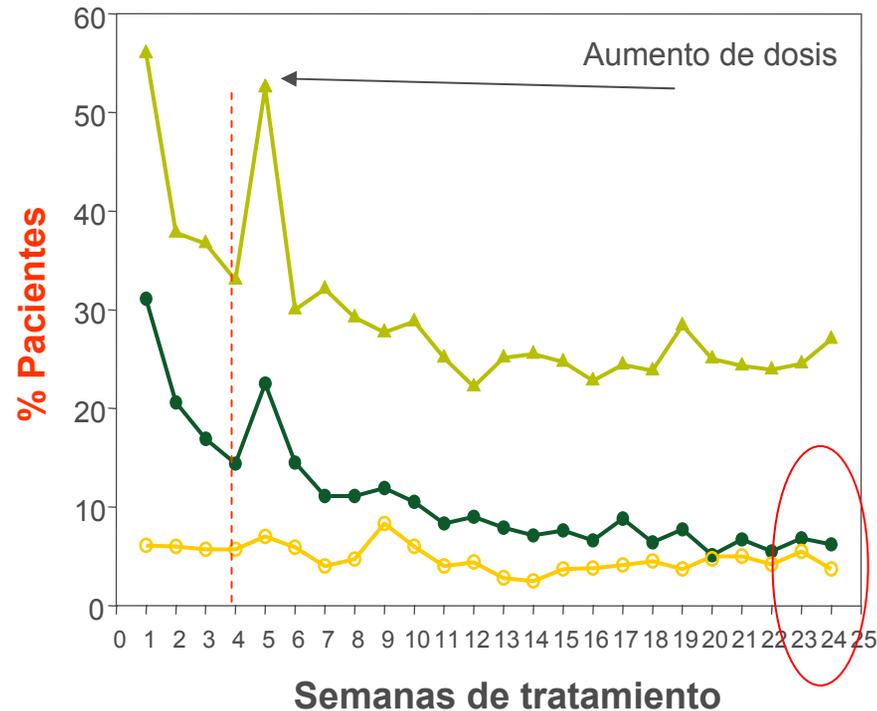
- El 69% de los pacientes bajo NLP/LRPT tuvo ninguna o leve rubefacción durante la semana 1 del estudio



Estudios fase III de TREDAPTIVE sobre rubefacción:

Incidencia menor de rubefacción moderada o mayor vs Niacina LP a los 6 meses

Porcentaje de pacientes con
síntomas de rubefacción moderada o mayor
en las semanas 1–24



▲ Niacina LP (n = 508) ● Niacina LP/laropiprant (n = 763) ○ Placebo (n = 268)

PN: 020

Programa clínico fase III de Tredaptive (NLP/LRPT) n= 6.156

Objetivos: Evaluar eficacia sobre Lípidos y Rubefacción-Seguridad

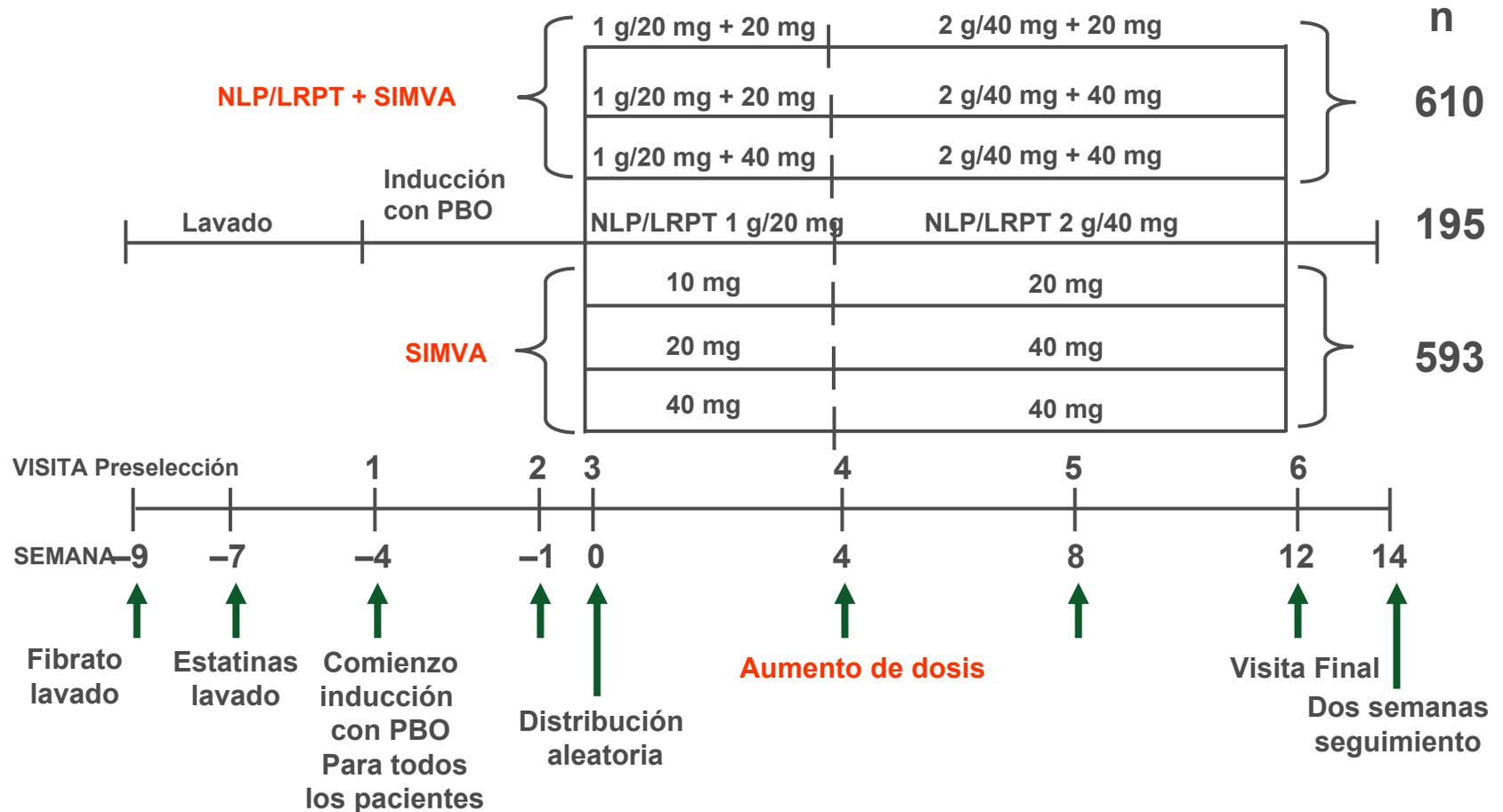
En pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta

Protocolo	Objetivos	Objetivos finales	Duración n
P020 Estudio lípidos/rubefacción	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de NLP/LRPT frente PBO sobre los lípidos Rubefacción con NLP/LRPT frente ERN Perfil de seguridad y tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> c-LDL (1º), c-HDL, TG Rubefacción aguda crónica EA clínicos/laboratorio 	6 meses n = 1.613
P022 Estudio factorial	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de NLP/LRPT + simvastatina contra NLP/LRPT o simvastatina sobre los lípidos Seguridad y tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> c-LDL (1º), c-HDL, TG EA clínicos/laboratorio 	3 meses n = 1.398
P023 Estudio de descanso del fármaco	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de laropirant en la protección la rubefacción inducida por la niacina después de omitir dosis (cinco días) 	<ul style="list-style-type: none"> Respuesta de rubefacción durante los primeros siete días después del descanso del fármaco Seguridad y tolerabilidad 	10 semanas n = 894
P054 NIASPAN® Comparador	<ul style="list-style-type: none"> Rubefacción con NLP/LRPT frente a NIASPAN ajustado de modo conservador 	<ul style="list-style-type: none"> Rubefacción crónica durante el periodo de tratamiento de 16 semanas Seguridad y tolerabilidad 	4 meses n = 1.455
P069 Estudio en población diabética	<ul style="list-style-type: none"> Establecer la eficacia de Niacina LP/Laropirant versus placebo en pacientes DMT2 Establecer la seguridad de Niacina LP/Laropirant versus placebo en pacientes DMT2 y el control de su glucemia. 	<ul style="list-style-type: none"> Parámetros lipídicos a la semana a12 HbA1c, Glucemia en ayunas a la semana 36 	9 meses n = 796

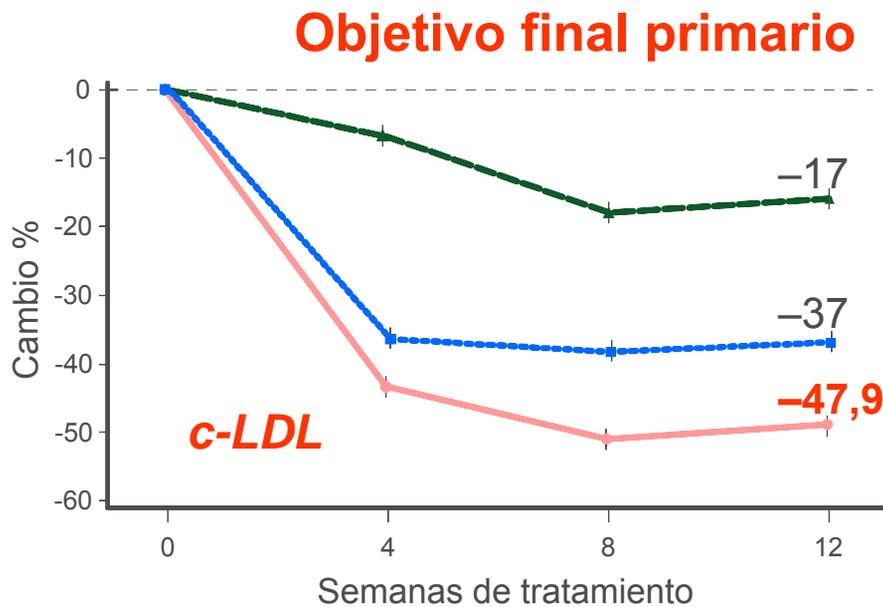
Estudio factorial: Diseño

3 meses
n = 1398

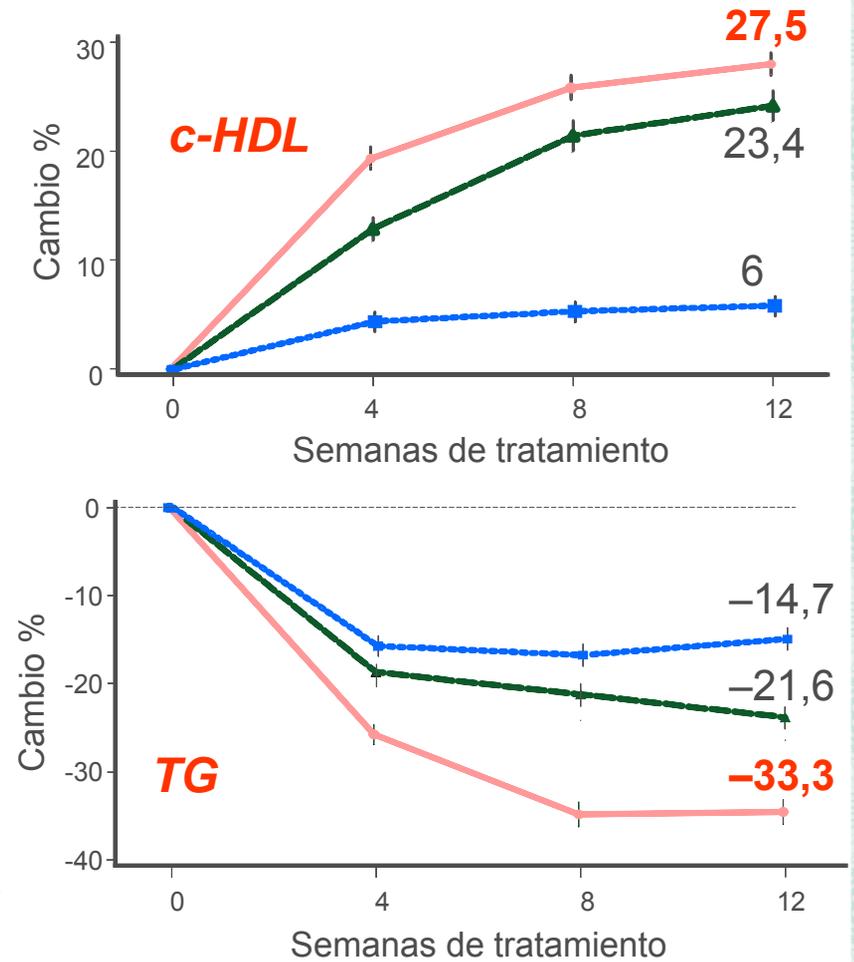
Estudio doble ciego, paralelo, factorial



Estudio factorial: Eficacia sobre los lípidos



- ▲ Niacina/laropirant (n = 160)
- Simvastatina (todas las dosis agrupadas; n = 565)
- ◆ Niacina LP/laropirant + simvastatina (todas las dosis agrupadas; n = 520)



Estudio factorial: Resultados adicionales de eficacia

Cambio porcentual con respecto al inicio*

Objetivos finales	NLP/LRPT + S	NLP/LRPT	Simvastatina
Colesterol no-HDL, promedio	-45,8 (n = 520)	-18,1 (n = 160)	-33,4 (n = 565)
Apo B, promedio	-41,0 (n = 520)	-17,1 (n = 160)	-28,8 (n = 565)
Apo AI, promedio	8,6 (n = 520)	8,2 (n = 160)	2,3 (n = 565)
Lp(a), mediana	-19,8 (n = 518)	-25 (n = 157)	0 (n = 562)
c-IDL, mediana	-81,8 (n = 506)	-38,5 (n = 155)	-52,6 (n = 551)
CRP, mediana	-18,2 (n = 519)	0 (n = 158)	-15,4 (n = 563)

PN: 022

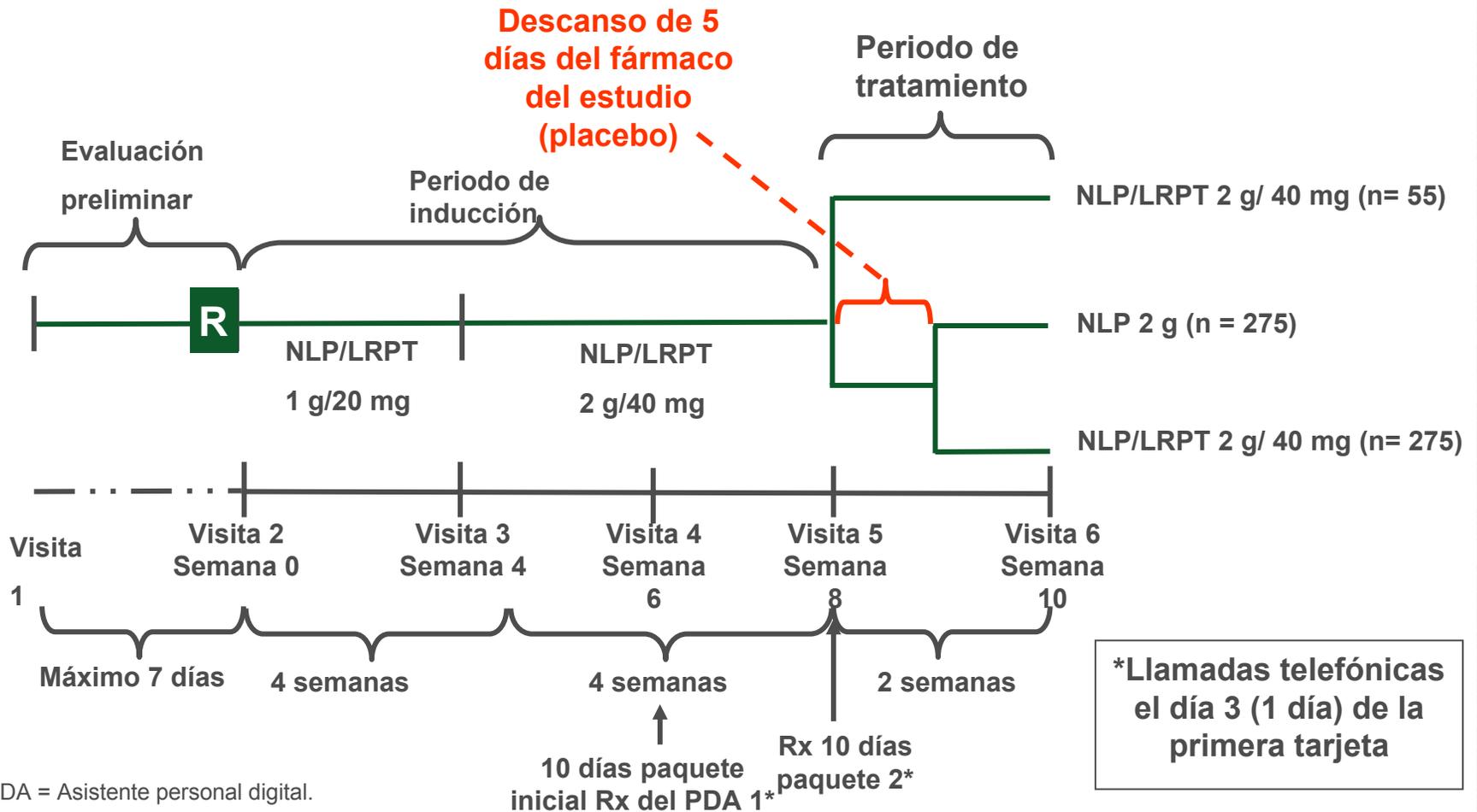
*Se agruparon los brazos de las dosis de 20 mg y 40 mg.

Programa clínico fase III de Tredaptive (NLP/LRPT) n= 6.156

Objetivos: Evaluar eficacia sobre Lípidos y Rubefacción-Seguridad.

En pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta			
Protocolo	Objetivos	Objetivos finales	Duración n
P020 Estudio lípidos/rubefacción	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de NLP/LRPT frente PBO sobre los lípidos Rubefacción con NLP/LRPT frente ERN Perfil de seguridad y tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> c-LDL (1º), c-HDL, TG Rubefacción aguda crónica EA clínicos/laboratorio 	6 meses n = 1.613
P022 Estudio factorial	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de NLP/LRPT + simvastatina contra NLP/LRPT o simvastatina sobre los lípidos Seguridad y tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> c-LDL (1º), c-HDL, TG EA clínicos/laboratorio 	3 meses n = 1.398
P023 Estudio de descanso del fármaco	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de laropirant en la protección la rubefacción inducida por la niacina después de omitir dosis (cinco días) 	<ul style="list-style-type: none"> Respuesta de rubefacción durante los primeros siete días después del descanso del fármaco Seguridad y tolerabilidad 	10 semanas n = 894
P054 NIASPAN® Comparador	<ul style="list-style-type: none"> Rubefacción con NLP/LRPT frente a NIASPAN ajustado de modo conservador 	<ul style="list-style-type: none"> Rubefacción crónica durante el periodo de tratamiento de 16 semanas Seguridad y tolerabilidad 	4 meses n = 1.455
P069 Estudio en población diabética	<ul style="list-style-type: none"> Establecer la eficacia de Niacina LP/Laropirant versus placebo en pacientes DMT2 Establecer la seguridad de Niacina LP/Laropirant versus placebo en pacientes DMT2 y el control de su glucemia. 	<ul style="list-style-type: none"> Parámetros lipídicos a la semana a12 HbA1c, Glucemia en ayunas a la semana 36 	9 meses n = 796

Estudio de descanso del fármaco en estudio: Diseño



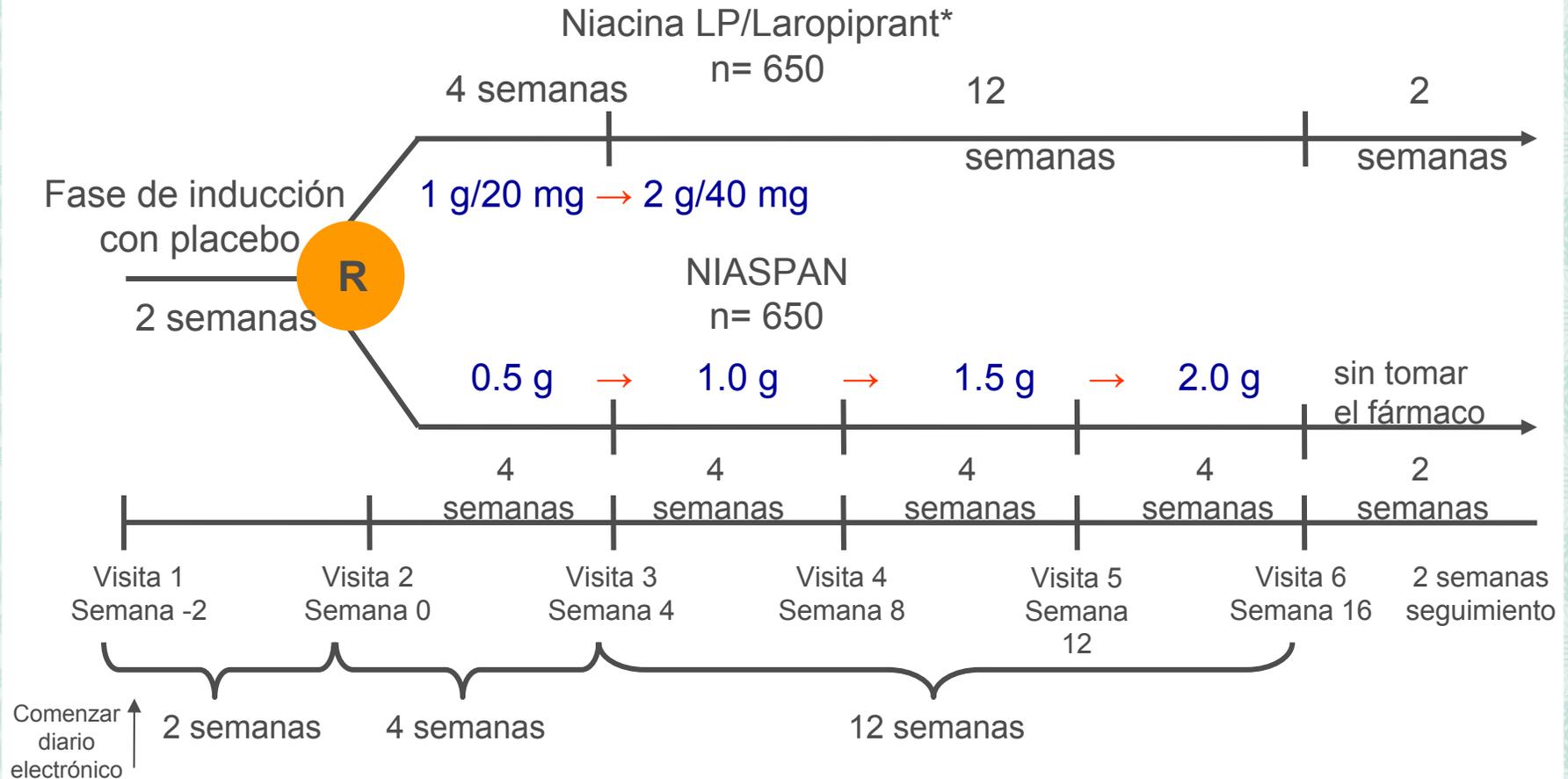
PN: 023

Menos pacientes experimentaron rubefacción moderada o mayor (GFSS ≥ 4) luego del descanso del fármaco

El porcentaje de pacientes con Puntuación Global de la Severidad de la Rubefacción (GFSS ≥ 4) durante los primeros siete días luego de un descanso de cinco días del fármaco (conjunto completo de análisis)

Tratamiento	n/N	Porcentaje
Placebo / Niacina LP / LRPT 2g /40 mg	92/309	29,8*
Placebo / Niacina LP 2 g	133/325	40,9*
NLP/LRPT 2 g / 40 mg / NLP/LRPT 2 g / 40 mg	10/57	17,5
Comparación entre grupos		Valor de p*
NLP/LRPT contra niacina LP luego de cinco días de descanso		$p = 0,004$
<p>*Valor de p basado en la prueba exacta de Fischer de dos colas. Placebo/NLP/LRPT 2 g/40 mg =descanso del fármaco por cinco días seguido por siete días de NLP/LRPT 2 g/40 mg. Placebo/niacina LP 2 g =descanso de cinco días del fármaco seguido de siete días de niacina LP 2 g. NLP/LRPT 2 g/40 mg/NLP/LRPT 2 g/40 mg = Sin descanso del fármaco seguido de siete días de NLP/LRPT 2 g/40 mg.</p>		

Estudio comparador con NIASPAN®: Diseño de ajuste en múltiples pasos

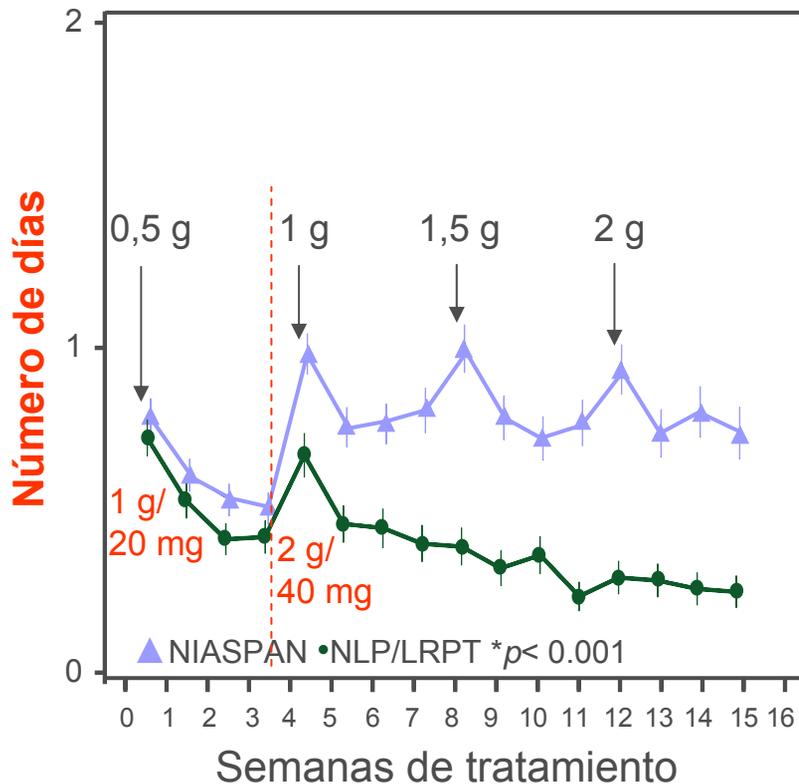


PN: 054

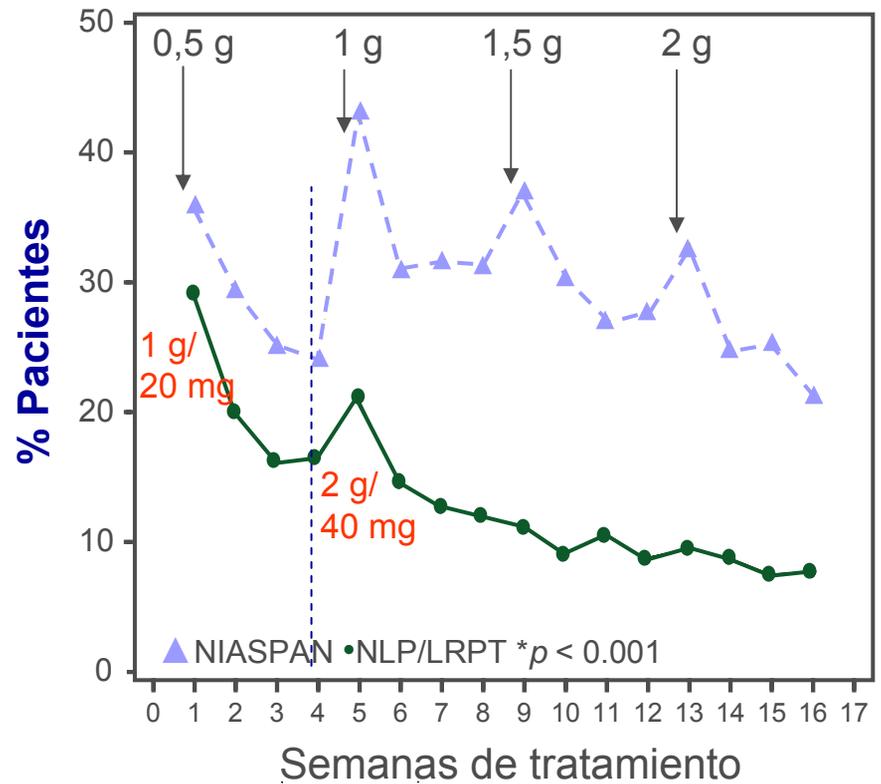
NIASPAN es una marca registrada de Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, Estados Unidos.

Menos pacientes experimentaron rubefacción moderada o mayor (GFSS ≥ 4) contra el ajuste de múltiples pasos con NIASPAN® (\pm ASA)

Número promedio de días por semana con síntomas de rubefacción moderada o mayor* en las semanas 1-16



Porcentaje de pacientes con síntomas de rubefacción moderada o mayor* en las semanas 1-16



GFSS =Escala global de severidad de la rubefacción.

NIASPAN es una marca registrada de Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, Estados Unidos..

PN: 054

Estudio comparador con NIASPAN®:

Un número menor de pacientes se retiró o requirió de ASA/AINEs para la rubefacción

	NIASPAN®	NLP/LRPT
% de pacientes que se retiraron	12,4 (90/727)	7,4* (54/725)
% de pacientes que usaron ASA y/o AINEs para la rubefacción	21,6	11,3

* $p < 0.002$ contra NIASPAN. NIASPAN es una marca registrada de Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, Estados Unidos.

PN: 054

NLP/LRPT: Resumen de eficacia sobre la rubefacción del programa clínico fase 3

- Eficacia de Laropiprant para inhibir la rubefacción inducida por la Niacina LP
 - **Superioridad del escalamiento de 2 pasos de Niacina LP/Laropiprant contra el ajuste de múltiples pasos de Niacina LP (\pm ASA) al inicio del tratamiento**
 - Esquema de administración NLP/LRPT inicio/aumento de 1 g/20 mg \rightarrow 2 g/40
 - **Fase de mantenimiento del tratamiento**
 - Rubefacción reducida con uso crónico (6 meses)
 - Rubefacción reducida al reanudar el tratamiento luego de un “descanso del fármaco”.

PN: 023

PN: 054

Programa clínico fase III de Tredaptive (NLP/LRPT) n= 6.156

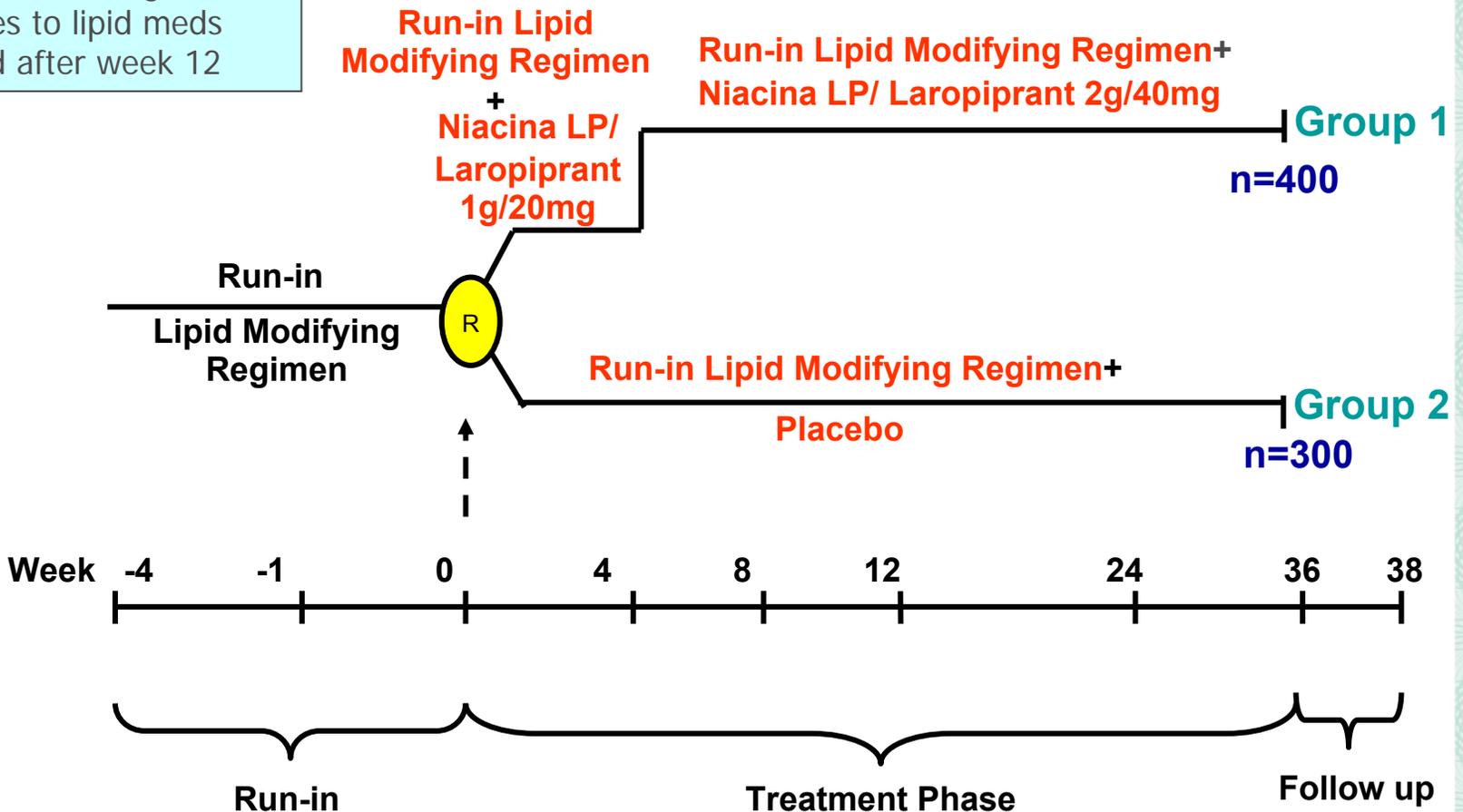
Objetivos: Evaluar eficacia sobre Lípidos y Rubefacción-Seguridad

En pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta

Protocolo	Objetivos	Objetivos finales	Duración n
P020 Estudio lípidos/rubefacción	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de NLP/LRPT frente PBO sobre los lípidos Rubefacción con NLP/LRPT frente ERN Perfil de seguridad y tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> c-LDL (1º), c-HDL, TG Rubefacción aguda crónica EA clínicos/laboratorio 	6 meses n = 1.613
P022 Estudio factorial	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de NLP/LRPT + simvastatina contra NLP/LRPT o simvastatina sobre los lípidos Seguridad y tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> c-LDL (1º), c-HDL, TG EA clínicos/laboratorio 	3 meses n = 1.398
P023 Estudio de descanso del fármaco	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de laropirant en la protección la rubefacción inducida por la niacina después de omitir dosis (cinco días) 	<ul style="list-style-type: none"> Respuesta de rubefacción durante los primeros siete días después del descanso del fármaco Seguridad y tolerabilidad 	10 semanas n = 894
P054 NIASPAN® Comparador	<ul style="list-style-type: none"> Rubefacción con NLP/LRPT frente a NIASPAN ajustado de modo conservador 	<ul style="list-style-type: none"> Rubefacción crónica durante el periodo de tratamiento de 16 semanas Seguridad y tolerabilidad 	4 meses n = 1.455
P069 Estudio en población diabética	<ul style="list-style-type: none"> Establecer la eficacia de Niacina LP/Laropirant versus placebo en pacientes DMT2 Establecer la seguridad de Niacina LP/Laropirant versus placebo en pacientes DMT2 y el control de su glucemia. 	<ul style="list-style-type: none"> Parámetros lipídicos a la semana a12 HbA1c, Glucemia en ayunas a la semana 36 	9 meses n = 796

PN069: Eficacia y Seguridad de Niacina LP/Laropirant en pacientes diabéticos

- T2DM
- At or below LDL goal
- Changes to lipid meds allowed after week 12



P069: Objetivos

Objetivos

- Establecer la eficacia de Niacina LP/Laropiprant versus placebo en pacientes DM2
- Establecer la seguridad de Niacina LP/Laropiprant versus placebo en pacientes DM2 y el control de su glucemia.

Endpoints

• Primario

- **LDL-C**

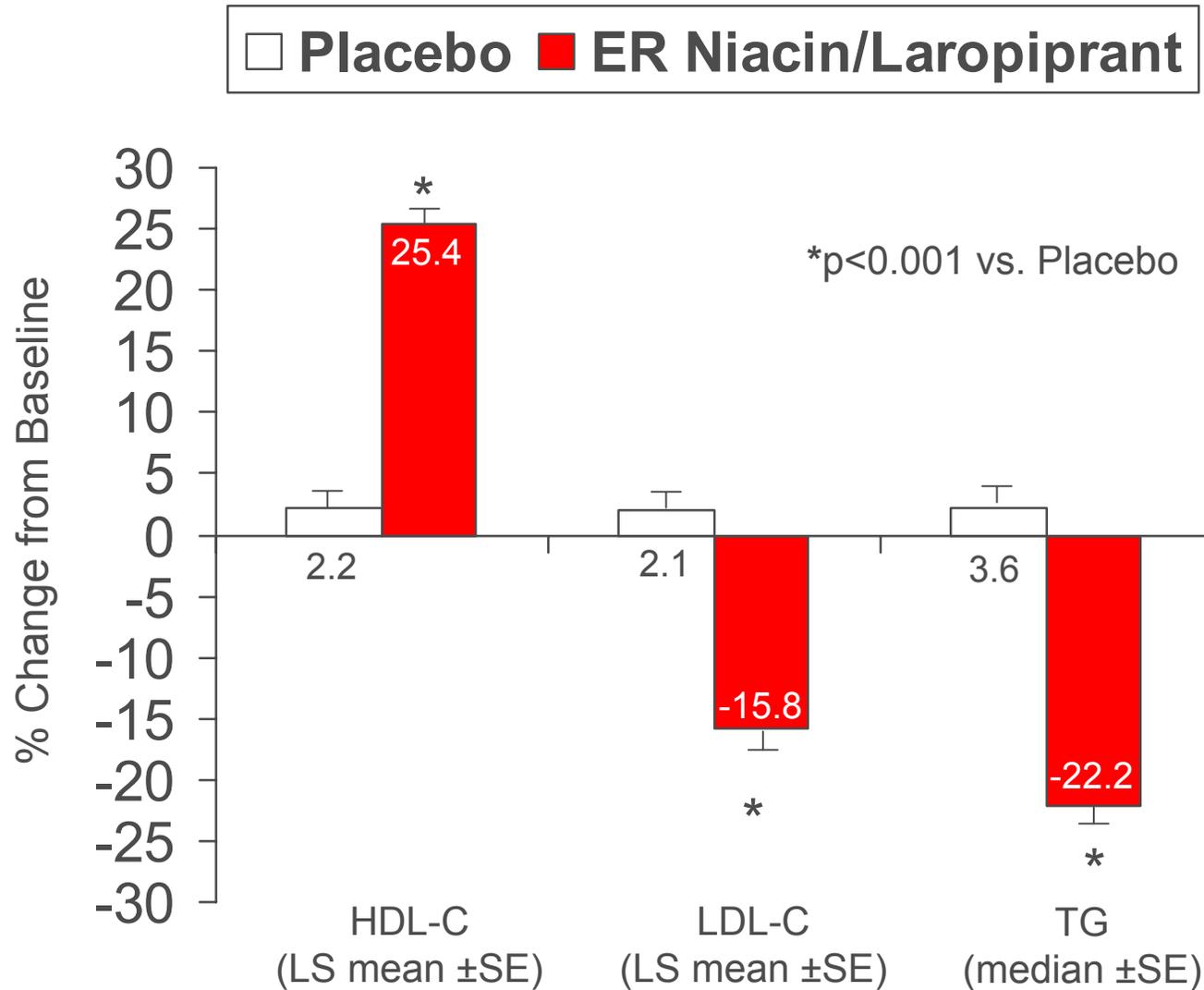
• Secundario

- **HDL-C; TG; TC/HDL-C; LDL-C/HDL-C; Apo B; Apo**
- **Seguridad y Tolerabilidad**

• Otros

- **Non-HDL-C; TC; Apo B/Apo A-I; Lp(a); hsCRP a la semana 12**
- **Todos los endpoints lipídicos en la semana 36**
- **Parámetros relacionados con la diabetes a la semana 36 (HbA1c, GPA) y cambios en la medicación hipoglucemiante.**

P069: Eficacia en lípidos



P069: Eficacia en lípidos

Parameter	Placebo	ER niacin/ Laropiprant	Treatment Difference (95% CI)
Total-C	+2.1	-4.4	-6.5 (-8.6, -4.4)**
Non-HDL-C	+2.2	-17.6	-19.8 (-22.8, -16.8)**
LDL-C:HDL-C	+1.2	-30.8	-32.0 (-35.5, -28.4)**
TC:HDL-C	+1.0	-21.9	-22.9 (-25.4, -20.4)**
Apo B	2.6	-14.5	-17.1 (-19.7, -14.5)**
Apo A-I	1.1	9.3	8.2 (6.3, 10.2)**
Lp(a) (median)	0*	-25*	-25.0 (-28.6, 20.2)**
CRP (median)	14.3*	0.0*	-16.9 (-26.4, -7.7)**

All values are LS Mean percent change from baseline unless otherwise indicated as a *Median;

**P-Value ≤0.01

ENSAYOS CLINICOS

Resultados de Eficacia lipídica (P020/P022/069)

Efectos de Tredaptive® en los parámetros lipídicos (n=1256)

	P 020 (n=696)	P022 (n=160)	P069 (n=400)
C-LDL (Media %)	- 18,4 %	- 15,2 %	- 17,3%
C-HDL (Media %)	19,9 %	21,2 %	26,1%
TG (Media %)	- 25,8 %	- 21,7 %	- 22,2%

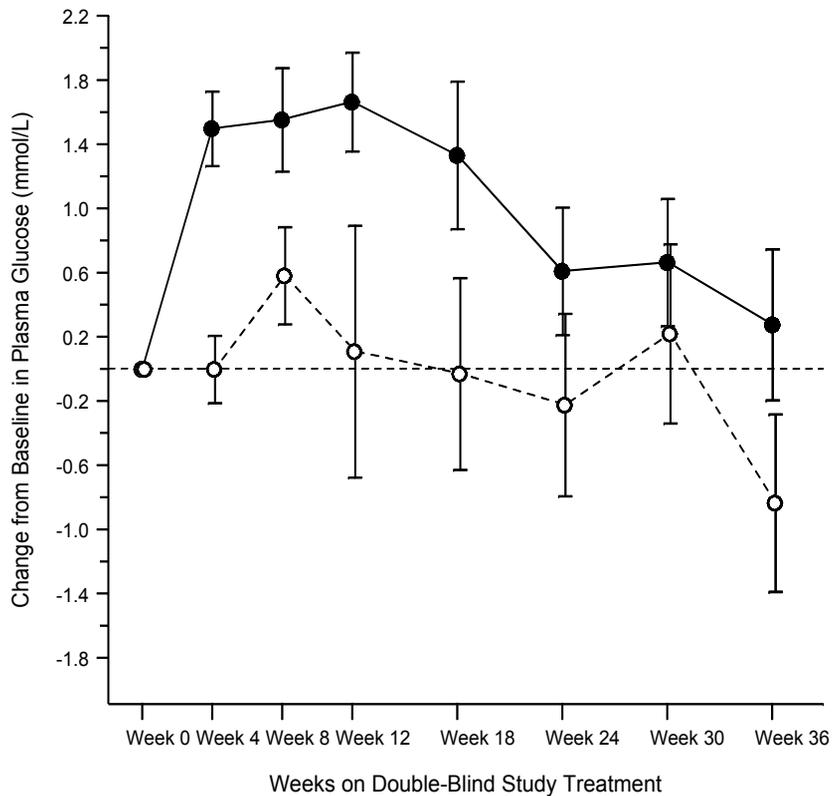
20%

P069: Diabetes Mellitus Endpoints

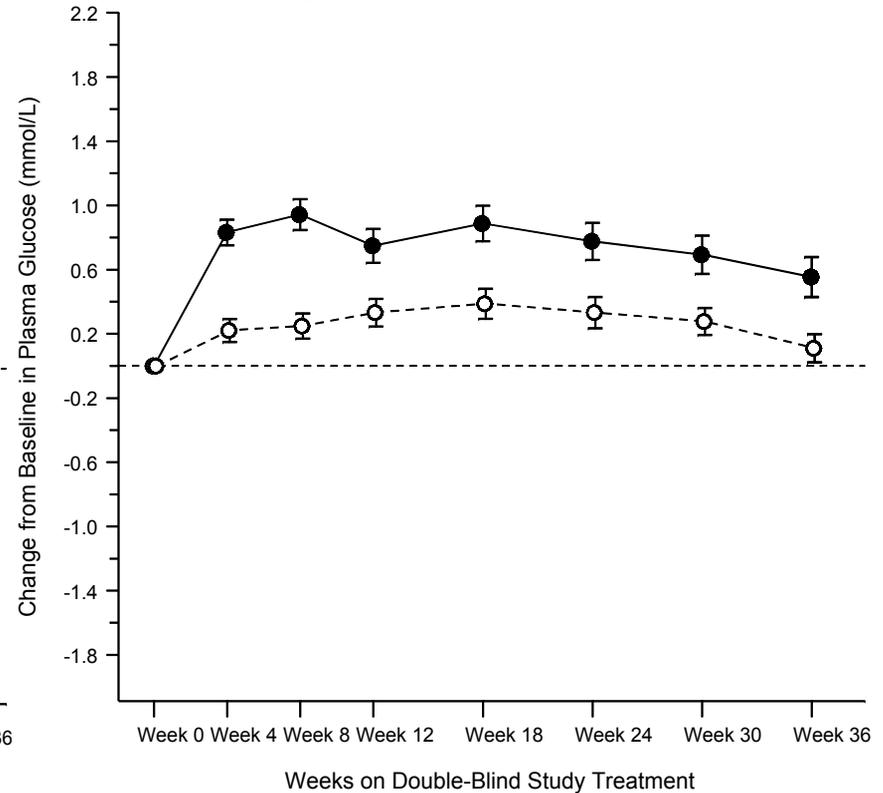
Parameter	ER niacin/ Laropiprant N=449	Placebo N=340	Diff	95% CI
Change in fasting serum glucose (median)	7.0	2.0	5	(1.0, 9.0)
Change in HbA1c (median)	0.30	0.20	0.1	(0.00, 0.20)
Worsening of diabetes (AEs and/or Increase in anti-hyperglycemic meds)	19.8%	10.6%	9.2	(4.2, 14.1)
Diabetes-related AEs	3.8%	3.5%	NA	
Increase in Anti-Hyperglycemic medications	17.6%	8.2%	9.3	(4.7, 14.0)
Discons due to diabetes or glucose-related AE	3.3%	0.3%	NA	

P069: Change in Plasma Glucose Over 36 Weeks

All Patients as Treated With Change in Anti-Diabetic Medication



All Patients as Treated Without Change in Anti-Diabetic Medication



● ER niacin/Laropiprant
○ Placebo

● ER niacin/Laropiprant
○ Placebo

Estudio HPS2-THRIVE

(*Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*)

Población de pacientes:

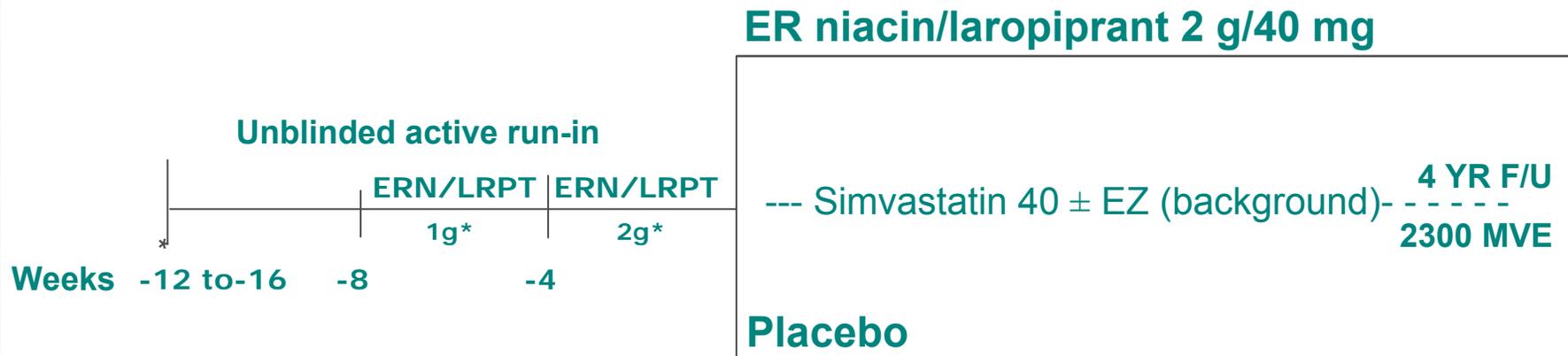
25.000 pacientes (7.000 diabéticos) ateroscleróticos de alto riesgo con simvastatina 40 mg con o sin Ezetimiba 10mg + TREDAPTIVE o Placebo

Punto final primario:

Resultados (2013) de Morbi-Mortalidad

Enrolados:

20.000 pacientes



TREDAPTIVE (MK-524)

Niacina LP/Laropiprant:

- **NIACINA: Un fármaco con historia**
- **¿Qué es LAROPIPRANT?**
- **TREDAPTIVE: Composición, administración, indicaciones**
- **Desarrollo clínico de TREDAPTIVE**
- **TREDAPTIVE: Datos de seguridad**

**Number (%) of Patients With Specific Clinical Adverse Experiences
(Incidence $\geq 1\%$ in One or More Treatment Groups) by System Organ Class—Drug
Related**

The f
its ad

Pooled Studies 020, 022, 054, Combined Phase C Extensions: All-Patients-As-Treated

	MK-0524A Exposed (N = 2548)	ER Niacin/NLSPAN™ (N = 1268)	Simvastatin/Placebo (N = 931)
Gastrointestinal Disorders	215 (8.4)	68 (5.4)	54 (5.8)
Diarrhoea	58 (2.3)	18 (1.4)	14 (1.5)
Dyspepsia	28 (1.1)	3 (0.2)	9 (1.0)
Nausea	68 (2.7)	16 (1.3)	12 (1.3)
Vomiting	33 (1.3)	8 (0.6)	3 (0.3)
Gastrointestinal Disorders	421 (16.5)	148 (11.7)	110 (11.8)
General Disorders And Administration Site Conditions	180 (7.1)	105 (8.3)	44 (4.7)
Infections And Infestations	447 (17.5)	226 (17.8)	155 (16.6)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	108 (4.2)	49 (3.9)	41 (4.4)
Metabolism And Nutrition Disorders	50 (2.0)	27 (2.1)	10 (1.1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	246 (9.7)	94 (7.4)	117 (12.6)
Nervous System Disorders	298 (11.7)	149 (11.8)	80 (8.6)
Psychiatric Disorders	74 (2.9)	33 (2.6)	25 (2.7)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	123 (4.8)	72 (5.7)	47 (5.0)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	397 (15.6)	201 (15.9)	57 (6.1)
Vascular Disorders	335 (13.1)	294 (23.2)	17 (1.8)
Flushing	313 (12.3)	289 (22.8)	10 (1.1)

4:

Although a patient may have had two or more clinical adverse experiences, the patient is counted only once within a category. The same patient may appear in different categories.

This table was run using a "percent incidence". This means that a row will appear on this report only if one of the columns is greater than or equal to that percentage, after rounding.

Resumen de seguridad la Fase III

Basado en la exposición de 2.548 pacientes

• **Músculo esquelético:**

- ~**60%** de los pacientes en el programa con una estatina.
- La incidencia de aumentos de CK de **1,2%** (vs. 0,3% con comparadores) e incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el aumento de CK del **2,0%** (vs. 0,7% con comparadores)

• **Glucosa:**

- La tasa de nuevos casos de diabetes en los ensayos clínicos fue de **0,5%** para niacina LP/laropirant y **0,3%** para niacina LP.
- 54 pacientes (**19,9%**) en el grupo de Niacina LP/Laropirant alcanzaron la definición de “empeoramiento de la diabetes” vs. 29 pacientes (**16,7%**) en los grupos comparadores
- Entre los pacientes con diabetes, **~15%** de los pacientes en el grupo de Niacina LP/Laropirant y **~20%** en el grupo de Niacina LP precisaron un ajuste de la medicación hipoglucemiante.
- La mediana del incremento en Hba1c a los seis meses: **0,2%**.
- En los pacientes diabéticos la mediana del incremento en la glucosa en ayunas fue de **~4 mg/dL** (Igual que en la población no diabética).

• **Hígado:**

- **~1%** de incidencia de aumentos clínicamente relevantes de la aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) ($\geq 3 \times$ LSN); y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento del estudio.

RESUMEN

Población que se beneficiaría con el uso de Tredaptive:

Pacientes con **dislipidemia**, especialmente con **dislipidemia combinada mixta** e **hipercolesterolemia primaria**, en **combinación con estatinas** cuando el efecto conseguido con estas en monoterapia **es insuficiente**, en la **población de alto riesgo cardiovascular (TRATAMIENTO EN 2da LÍNEA INDICADO POR UN ESPECIALISTA)**.

Administración

1 comprimido (Niacina LP 1 g / Laropirant 20 mg) una vez al día durante cuatro semanas. Avanzando la dosis a 2 comprimidos (Niacina LP 2 g / Laropirant 40 mg).

Eficacia sobre los lípidos:

*En general el efecto de Tredaptive sobre los parámetros lipídicos es de aproximadamente un **20%** de disminución del cLDL y Trigs y un **20%** de aumento del cHDL.*

Rubefacción:

*El **Porcentaje de pacientes** con síntomas de rubefacción moderada o mayor y a los **6 meses** de tratamiento se sitúa por **debajo del 10%** sin diferencias estadísticamente significativas con el Pb.*

Mortalidad:

*El estudio **CDP** ha demostrado que el tratamiento con Niacina disminuye la aparición de IAM en un **27%** a 6 años y la mortalidad total **11%** a 15 años. Se está realizando el estudio **HPS2-THRIVE** con Tredaptive.*

Seguridad:

*El perfil de seguridad de Tredaptive es **similar** al de Niaspan según el informe de EMEA-CHMP, con una **disminución significativa** de los eventos de rubefacción con Tredaptive.*