

Nueva generación de hipolipemiantes: alirocumab, evolocumab

¿De qué hablamos?

Existen evidencias epidemiológicas que demuestran una correlación entre el colesterol sérico lipoproteico de baja densidad (C-LDL) y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). La relación entre los niveles de C-LDL alterado y el riesgo de evento cardiovascular está presente en una amplia gama de niveles de C-LDL. Los datos epidemiológicos muestran que el riesgo de ECV es creciente, no habiendo hoy un nivel mínimo óptimo^{1,2}.

Entre las intervenciones farmacológicas para el control del C-LDL, destacan las estatinas por su elevada capacidad de reducir

los niveles de colesterol, habiendo demostrado además su capacidad para disminuir el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Existen otras terapias que, aun presentando una modesta eficacia, tienen también cabida, como son la ezetimiba y las resinas de intercambio iónico. En ocasiones, estos tratamientos pueden no ser suficientes o bien su uso puede estar limitado por toxicidad o intolerancia; ello hace que exista una necesidad médica de nuevos tratamientos que sean eficaces y bien tolerados¹.

El alirocumab y el evolocumab son dos anticuerpos monoclonales que podrían dar respuesta, al menos en parte, a esta necesidad, al abrir una nueva vía terapéutica para la reducción de los niveles de colesterol y, con ello, para la prevención de la enfermedad aterotrombótica, especialmente en pacientes de alto riesgo.

El mecanismo de acción de estos anticuerpos se fundamenta en su **capacidad de unión a la proproteína convertasa humana subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)**.

La PCSK9 se une al receptor del LDL (R-LDL) de los hepatocitos, estimulando la degradación de los R-LDL en el hígado. El R-LDL es el principal receptor que elimina el C-LDL circulante; por lo tanto, la disminución de los niveles de R-LDL por medio de PCSK9 tiene como resultado mayores niveles sanguíneos de C-LDL.

El alirocumab y el evolocumab, al bloquear la unión de la PCSK9 al R-LDL, evitan su degradación y, por consiguiente, aumenta el número de R-LDL disponibles para eliminar el C-LDL, reduciendo sus niveles en el plasma. (Figura 1)

El R-LDL también se une a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) residuales ricas en triglicéridos y a la lipoproteína de densidad intermedia (IDL). Por consiguiente, pueden reducir los niveles de lipoproteínas residuales [apolipoproteína B (Apo B), lipoproteínas de colesterol distintas de las de alta densidad (C-no-HDL) y de triglicéridos (TG)]³.

El alirocumab y el evolocumab están incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud en pacientes que cumplan los siguientes criterios^{4,5}:

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.

- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.
- 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 100 mg/dl.

Además de ello, el evolocumab ha sido financiado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.

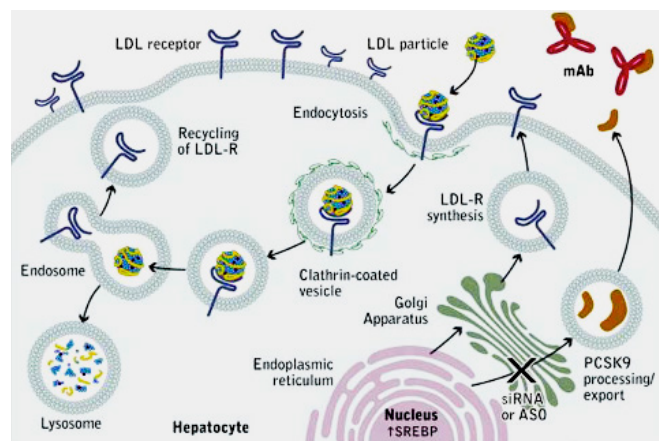


Figura 1. PCSK9 inhibition. Lambert *et al.*, 2012².

¿Qué eficacia han demostrado los inhibidores de la PCSK9 para su autorización?

Los ensayos clínicos (EC) pivotaes que sirvieron para que las autoridades reguladoras permitieran la autorización del alirocumab y del evolocumab como hipolipemiantes fueron diseñados para demostrar su eficacia en la reducción de niveles de C-LDL. Pero no debemos olvidar el valor limitado de la variable intermedia o subrogada C-LDL frente a variables clínicas finales, como son la morbilidad o la mortalidad cardiovascular.

Alirocumab⁵

La evaluación de la eficacia del alirocumab se basa en **10 ensayos clínicos** enmarcados en el **programa ODYSSEY**. Todos ellos fueron EC de fase 3, controlados con placebo y/o ezetimiba, con una duración de 6 o 24 meses. Se estudió el efecto hipolipemiante de 2 dosis de alirocumab (75 y 150 mg cada 2 semanas) asociado a estatinas o en monoterapia, tanto en pacientes con hipercolesterolemia primaria (poligénica y HFHe) como con hiperlipemia mixta primaria, y que presentaban un elevado o muy elevado riesgo cardiovascular.

La variable principal de eficacia fue la reducción del C-LDL. El alirocumab redujo los niveles de C-LDL frente al placebo en un 50% (intervalo: 39%-62%) y frente a la ezetimiba en un 30%; con la dosis de 150 mg, la reducción de C-LDL fue un 14% mayor que con la dosis de 75 mg cuando se administraron junto a estatinas, pero sólo fue un 3% cuando el alirocumab se administró no asociado a estatinas. También se redujeron otros parámetros lipídicos como C-no-HDL, colesterol total (CT), Lp (a), Apo B y un aumento del C-HDL.

El resultado global del estudio es coherente en los distintos subgrupos estudiados.

El efecto aparece de manera temprana, se mantiene en el tiempo y no presenta efecto rebote una vez retirado el tratamiento.

No se ha establecido todavía el efecto del alirocumab sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Habrá que esperar a los

resultados cardiovasculares del estudio en marcha ODISSEY OUTCOMES, donde se incluye una población de mayor riesgo cardiovascular con infarto de miocardio en el año previo a la aleatorización.

Evolocumab⁶

La evaluación de la eficacia se basa en 4 EC fase 3, controlados con placebo y/o ezetimiba, de 12 semanas de duración y 1 EC de 52 semanas frente a placebo (DESCARTES).

En los 4 EC fase 3 (MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2 y RUTHERFORD-2) se estudió el efecto hipolipemiante de dos dosis de evolocumab (140 mg cada 2 semanas y 420 una vez al mes) asociado o no con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia primaria (poligénica y HFHe) o hiperlipemia mixta primaria, y con diferentes niveles de RCV: bajo, moderado, elevado y muy elevado.

La variable principal de eficacia fue la reducción del C-LDL. El evolocumab mostró superioridad estadística frente al placebo y a la ezetimiba, con reducciones de C-LDL que oscilaron entre un 57% y un 74% frente al placebo, y entre un 38% y un 46% frente a la ezetimiba. Los resultados fueron similares con las dos pautas estudiadas, por lo que se consideran "dosis clínicamente equivalentes".

El resultado global del estudio es coherente en los distintos subgrupos estudiados.

En el EC DESCARTES de 52 semanas se evaluó el evolocumab (420 mg al mes) en pacientes con tratamiento hipolipemiante óptimo que no habían alcanzado su objetivo de C-LDL frente al placebo. La reducción de C-LDL fue del 59% (IC95%: 64%-55%). **El efecto aparece de manera temprana, se mantiene en el tiempo y no presenta efecto rebote una vez retirado el tratamiento.**

El evolocumab también se evaluó en pacientes con HFHo en el **EC TESLA** (12 semanas de duración), donde se comparó la dosis de 420 mg/mes frente al placebo en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes (estatinas, secuestradores de ácidos biliares). La reducción media de C-LDL fue del 32% (19%-55%).

En los 5 estudios anteriores, al igual que en los estudios del alirocumab, no hay resultados en variables finales de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

¿Reducen los inhibidores de la PCSK9 la morbilidad y la mortalidad cardiovascular?

El objetivo del tratamiento de las dislipemias es prevenir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, y este efecto debiera demostrarse antes de la aprobación de cualquier nuevo hipolipemiante. La asociación entre la reducción del C-LDL y la prevención de la morbimortalidad ha sido bien establecida para las estatinas; sin embargo, tanto para el alirocumab como para el evolocumab se desconoce en qué medida la reducción de los niveles de C-LDL observada en los ensayos mostrados en el apartado anterior se asocian a reducciones de morbimortalidad cardiovascular. Si bien en un análisis *post hoc* del estudio a largo plazo LONG-TERM se sugiere que la reducción en C-LDL con alirocumab podría asociarse a una reducción de los eventos cardiovasculares, no es posible sacar conclusiones al respecto debido a la limitación de los datos en variables de morbimortalidad y a que el estudio no fue diseñado para concluir en variables finales^{5,6}. En el caso del evolocumab, Sabatine *et al.* (marzo de 2017) publican los resultados en salud del EC FOURIER en pacientes con enfermedad cardiovascular evidente con el objetivo de mostrar resultados sobre estas variables clínicas.

En el **EC FOURIER** (N= 27.564) se evalúan dos dosis de Evolocumab (140 mg/2 semanas o 420 mg/mes) frente a placebo. Todos los pacientes presentaban evidencia clínica de enfermedad asociada a aterosclerosis cardiovascular y además debían presentar un alto riesgo de enfermedad cardiovascular (RCV). **La variable primaria compuesta** estaba formada por muerte cardiovascular, IAM, ACV, hospitalización por angina inestable (AI) o revascularización coronaria. Una de las variables secundarias fue la variable compuesta: muerte cardiovascular, IAM o ACV. El 69% de los pacientes recibían dosis intensivas de estatinas, el 30% dosis de intensidad moderada y un 5% estaban también con ezetimiba.

La mediana de edad de los pacientes fue de 63 años, un 25% mujeres, un 81% presentaban historia de IAM (mediana de tiempo desde el infarto a la aleatorización: 3 años), 19% de ACV (mediana de tiempo: 3 años) y un 13% una arteriopatía periférica (mediana de tiempo: 1,8 años). La mediana de C-LDL de los paciente fue de 92 mg/dL (rango intercuartile: 80-109 mg/dL).

Resultados

Las reducciones de C-LDL observadas son similares a las obtenidas en los estudios anteriores. Los resultados en variables finales se muestran en la tabla 1.

El efecto más destacado de evolocumab frente a placebo fue reducir los IAM no mortales, con una disminución absoluta de un 1,2% durante el periodo de seguimiento (26 meses). El brazo tratado con evolocumab también fue sometido a un menor número de revascularizaciones, posiblemente debido al menor número de IAM en este brazo, ya que estos son los que más van a ser sometidos a intervenciones coronarias. También hay que indicar que ha habido una reducción significativa de ACV con evolocumab frente al placebo, aunque la diferencia es claramente menor (0,4%) que la obtenida en la variable IAM. **Por último, es necesario señalar que la reducción de eventos cardiovasculares, singularmente IAM, no se vio acompañada de una disminución de muertes por causas cardiovasculares o por cualquier causa.**

Los resultados observados en los diferentes subgrupos estudiados (figura 2) son congruentes con los globales y le dan fortaleza a

estos. Sin embargo hemos de comentar algo sobre los resultados obtenidos en el subgrupo **“región geográfica”**, donde los participantes fueron agrupados en cuatro regiones (Norteamérica, Latinoamérica, Europa y Asia) y estratificados en cada una de ellas para evitar sesgos. Al analizar los resultados, se observa que hay una respuesta diferente para cada región; es decir, existe heterogeneidad para la variable secundaria en la respuesta entre las regiones (P interacción: 0,012)⁷. **Son especialmente relevantes los resultados de la población europea al no alcanzar significación estadística ni para la variable primaria (HR 0,91; IC95%: 0,83-1,00) ni para la variable secundaria (HR 0,90; IC95%: 0,80-1,01), a pesar de ser la región que aporta con diferencia el mayor número de participantes (17.335 de los 27.564 pacientes del estudio son europeos).** Una posible explicación de esta discrepancia es que haya diferencias de RCV entre la población de las distintas regiones, siendo menor en la población europea frente a la de otros lugares. Así, por ejemplo, la tasa de eventos CV en el grupo placebo de la población de Norteamérica fue del 10,6%, mientras que en la población europea fue del 6,4%, lo cual parece indicar que la población europea tiene un menor riesgo basal de sufrir un evento CV y, como consecuencia, una menor probabilidad de obtener beneficio del uso de evolocumab, no alcanzando resultados con significación estadística, a diferencia de la población norteamericana.

Por lo tanto, la reducción de IM y ACV no mortales de un 1,6% es el beneficio neto que conlleva el tratamiento con evolocumab frente al placebo en pacientes con alto riesgo cardiovascular, pero esta reducción no se vio acompañada de una disminución de muertes cardiovasculares o por cualquier causa.

La reciente revisión de la Cochrane (Schmidt AF, 2017)⁷ viene a concluir que **se necesitan ensayos grandes con un seguimiento más prolongado para evaluar la relevancia clínica de los inhibidores de la PCSK9, ya que el cálculo de las diferencias de riesgos indica que los inhibidores de la PCSK9 sólo modifican modestamente los riesgos absolutos (a menudo menos del 1%).** Debido a la inclusión predominante de pacientes con alto riesgo cardiovascular en estos estudios, la aplicabilidad de los resultados para la prevención primaria es limitada.

	Evolocumab n (%)	Placebo n (%)	HR (95% IC)	P
Variable primaria compuesta	1.344 (9,8%)	1.563 (11,3%)	0,85 (0,79-0,92)	< 0,001
Variable secundaria compuesta	816 (5,9%)	1.013 (7,4%)	0,80 (0,73-0,88)	< 0,001
Otros:				
Muerte CV	251 (1,8%)	240 (1,7%)	1,05 (0,88-1,25)	0,62
IAM	468 (3,4%)	639 (4,6%)	0,73 (0,65-0,82)	< 0,001
ACV	207 (1,5%)	262 (1,9%)	0,75 (0,62-0,92)	0,01
Hospitalización por AI	236 (1,7%)	239 (1,7%)	0,99 (0,82-1,18)	0,89
Revascularización coronaria*	759 (5,5%)	965 (7%)	0,78 (0,71-0,86)	< 0,001

Tabla 1. Resultados de las variables principales (mediana de seguimiento: 26 meses).

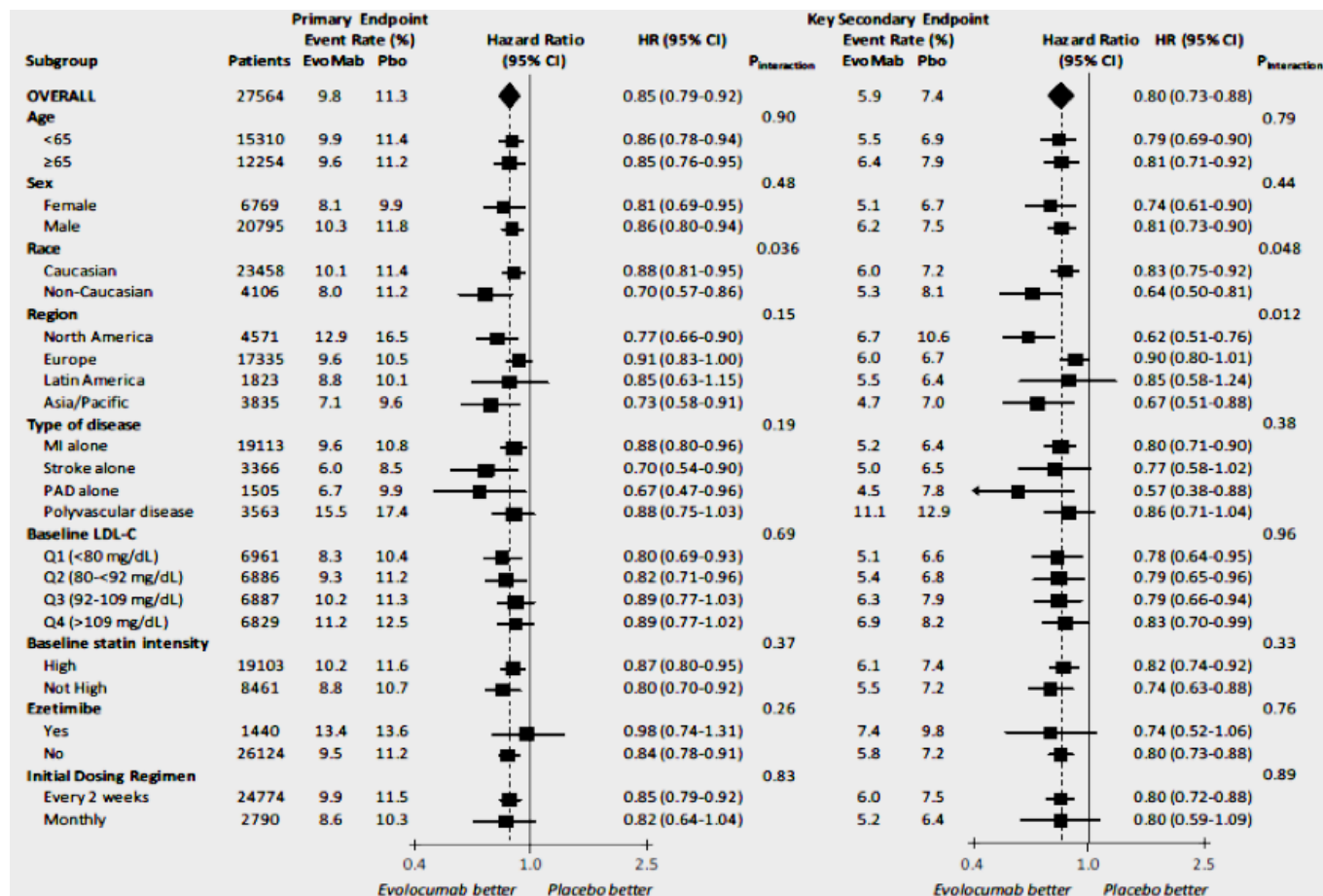


Figura 2. Análisis de subgrupos⁷

¿Son seguros los inhibidores de la PCSK9?

Los datos de seguridad tanto del alirocumab como del evolocumab provienen de pacientes que participaron en los EC que sirvieron para otorgarles la indicación.

Los efectos adversos (EA) más relevantes para el alirocumab y para el evolocumab fueron respiratorios (dolor orofaríngeo, rinitis, estornudos, infección respiratoria del tracto superior), dolor de espalda, prurito y manifestaciones en el lugar de la inyección (eritema/prurito, dolor y hematoma). Todos ellos fueron mayoritariamente leves.

En ambos medicamentos se ha descrito “una tendencia” a sufrir eventos neurocognitivos (confusión, amnesia, demencia). En el EC del alirocumab LONG-TERM (70 semanas) la tasa de eventos neurocognitivos fue del 1,2% para el alirocumab y del 0,5% en el brazo control, y en el análisis combinado de los EC OSLER-1 y OSLER-2 fue del 0,9% para el evolocumab y del 0,3% para el control. La aparición de estas reacciones adversas de baja frecuencia en los pacientes en los que la reducción de C-LDL fue muy marcada (<40 mg/dL) no han podido definirse como claramente relacionados con los anti-PCSK9, lo que ha llevado a la necesidad de realizar estudios de seguridad a largo plazo para analizar si existe una relación causal.

Khan AR (2017)⁸ realizaron un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados para evaluar la seguridad de los inhibidores de PCSK9. Su análisis sugiere que los inhibidores de PCSK9 no están asociados con un mayor riesgo de efectos adversos severos acumulados, efectos músculo-esqueléticos o accidente cerebrovascular,

pero sí observan una señal hacia efectos adversos neurocognitivos con una incidencia 2 veces mayor en estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento más largo.

El 4,8% de los pacientes tratados con alirocumab desarrollaron anticuerpos antifármaco (AAF) frente al 0,6% de los pacientes del grupo de control. Los pacientes que desarrollaron AAF tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas en el lugar de administración (10,2% vs 5,9%). No hay presencia de anticuerpos o es mínimo en el caso del evolocumab (0,1%). En ambos medicamentos la presencia de AAF no afectó al perfil farmacocinético ni a la respuesta clínica o a la seguridad.

Se desconoce si el efecto a largo plazo de las reducciones intensas de colesterol (<25mg/dl y <15 mg/dl del C-LDL) que se ha visto en un porcentaje de pacientes pudieran suponer un problema de seguridad.

Los datos de seguridad observados en el EC FOURIER fueron coherentes con los observados previamente, no detectándose nuevos EA. En cuanto a los eventos neurocognitivos, no se observó diferencia frente al brazo control.

La duración de la exposición a ambos medicamentos es corta, por lo que, aunque no se detectaron EA importantes, la información que se puede extraer a día de hoy es limitada, fundamentalmente en el caso de pacientes más frágiles, como son aquellos con deterioro renal o hepático grave, o pacientes ancianos (>75 años) por estar poco representados en dichos estudios.

¿Qué coste tienen los inhibidores de la PCSK9?

Hacemos una evaluación económica de los inhibidores de la PCSK9 desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. En un primer análisis estudiamos el coste que conlleva la reducción de 1 evento final (esencialmente IAM o ACV no mortales) con evolocumab frente al placebo; en un segundo, el coste que supone reducir el 1% de C-LDL con atorvastatina o con i-PCSK9 durante 1 año.

1. Análisis coste-eficacia incremental (CEI) calculado a partir de variables finales de morbilidad cardiovascular.

Se realiza un análisis coste-eficacia incremental usando los datos obtenidos del EC FOURIER, ya que es el estudio que evalúa datos de morbilidad cardiovascular.

Se necesita tratar a 67 pacientes que ya hubiesen sufrido un evento cardiovascular (prevención secundaria) y presenten alto RCV, durante 26 meses, para evitar un evento cardiovascular mayor. Pero también es compatible con que se necesiten entre 48 y 125 pacientes para encontrar este beneficio.

Esto supone que **hay que invertir una media de 704.000 € para conseguir evitar un evento cardiovascular mayor con evolocumab en pacientes con al menos 1 evento CV previo y alto RCV.**

2. Coste frente a estatinas calculado a partir de la variable intermedia “% reducción C-LDL”

Para realizar el análisis de costes, se utiliza como comparador la atorvastatina, por ser una estatina con alta experiencia de uso, haber demostrado reducciones de morbilidad cardiovascular y conseguir a dosis plena reducciones del C-LDL (\approx 50%) cercanas a las alcanzadas con los inhibidores de PCSK9. Rango de reducciones del C-LDL: atorvastatina 80 (51-54%), alirocumab (39%-62%) y evolocumab (57%-74%).

El coste del tratamiento por paciente/año para los **anticuerpos anti-PCSK9** es de unos **5.000 €**, para la **atorvastatina** es de **480 €** y para **atorvastatina + ezetimiba** es de **1.150 €**.

El coste para reducir un 1% de C-LDL anual es diez veces superior con los inhibidores de PCSK9 que con las estatinas.

Coste-eficacia incremental (CEI)*						
VARIABLE evaluada	Medicamento evaluado Evolocumab	Comparador Placebo	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	Coste incremental 26 meses*	CEI (IC95%)
% Eventos CV mayores	1.344 (9,8%)	1.563 (11,3%)	1,5% (2,1 – 0,8)	67 (48 – 125)	10.506 €	703.902 € (504.288 € – 1.313.250 €)

* Se precisan 53 dosis para tratar a un paciente durante 26 meses.

Principio activo	Dosis habitual y forma farmacéutica	Coste dosis habitual	Coste/día	Coste/año	Coste reducción de un 1% de C-LDL anual
Alirocumab	150 MG/2 semanas (1 pluma de 150 mg)	192,2 €	13,72 €	5.007 €	De 80 € a 128 €
	75 MG/2 semanas (1 pluma de 75 mg)	192,20 €	13,72 €	5.007 €	De 80 € a 128 €
Evolocumab	140 MG/2 semanas (1 pluma de 140 mg)	198,23 €	14,15 €	5.164 €	De 69 € a 90 €
Evolocumab*	420 MG/mes (3 plumas de 140 mg)	594,69 €	19,82 €	7.235 €	De 96 € a 126 €
ATORVASTATINA EFG	80 MG/día (1 comprimido 80 mg/día)	36,84 €	1,31 €	480 €	De 8,8 € a 9,4 €

*La dosis de evolocumab 420 mg una vez al mes, como se observa en la tabla, es menos eficiente que la de evolocumab 140 mg/2 semanas. Coste/año ezetimiba = 670 €.

¿Qué podemos concluir?

En cuanto a la eficacia

El alirocumab y el evolocumab reducen eficazmente los valores de C-LDL (cifras superiores al 50% en la mayoría de los casos) independientemente del perfil del paciente y del grado de RCV, tanto en monoterapia como en terapia combinada con estatinas ± ezetimiba.

Solamente el evolocumab a día de hoy ha publicado datos de eficacia en variables finales (morbimortalidad cardiovascular y mortalidad total), obteniendo unas reducciones absolutas de un 1,5% en las variables compuestas primaria y secundaria después de una mediana de tratamiento de 26 meses y de un 2% a los 36 meses (corto plazo comparado con los grandes estudios de reducción de C-LDL a 5 años). **El efecto obtenido en variables finales con evolocumab es modesto, ya que se necesitaría tratar una media de 67 pacientes para prevenir 1 evento, y además la reducción de eventos no mortales, especialmente IAM, no ha ido acompañada de reducciones de muertes por causas cardiovasculares ni por muertes por cualquier causa.**

En cuanto a la seguridad

No se han visto problemas de seguridad importantes a corto y medio plazo, pero es necesario conocer los datos a más largo plazo para tener una información más completa de su seguridad en general y su posible relación con eventos neurocognitivos. Mientras tanto, **por ser medicamentos novedosos, habrá que tener precaución**, especialmente en pacientes frágiles, en pacientes con IH o IR graves o en pacientes ancianos (>75 años).

En cuanto a la eficiencia

El coste anual del tratamiento es alto, unos 5.000 € por paciente/año, comparado con los 480 € por paciente/año de la atorvastatina o los 1.150 € por paciente/año de la atorvastatina + ezetimiba.

Los inhibidores de PCSK9 son unos medicamentos eficaces a la hora de reducir los niveles de C-LDL, pero esta reducción se traduce, con la información actual, en una **pequeña disminución de eventos cardiovasculares**.

Por ser fármacos con elevado precio y por su presumible baja eficiencia, agencias reguladoras, como la NICE, han decidido ser

exigentes con las condiciones de uso del alirocumab⁹ o del evolocumab¹⁰, realizando las siguientes recomendaciones:

El alirocumab y el evolocumab se recomiendan como una opción para tratar hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta sólo si:

- La dosis es de 140 mg cada 2 semanas (sólo para evolocumab).
- Las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad son persistentes y superiores a los umbrales especificados en la tabla 2. (Se ha alcanzado la dosis máxima, o la titulación adicional está limitada por la intolerancia, según se define en la directriz de NICE sobre la hipercolesterolemia familiar).
- La empresa proporciona evolocumab con el descuento acordado.

Otras agencias reguladoras, como el Comité Canadiense de Expertos en Medicamentos, recomiendan que se reembolse el evolocumab como complemento de la dieta y la terapia con estatinas a dosis máxima tolerada en pacientes adultos con ECV, que requieren disminución adicional del C-LDL, si se cumplen los criterios de inclusión para el ensayo FOURIER y la condición de reducción de precio de al menos un 90%¹¹. También indica las mismas condiciones para el alirocumab¹².

Un análisis económico realizado por Arrieta A (2017)¹³ a partir del EC FOURIER concluye que es necesaria una reducción de precio sustancial para considerar el evolocumab un medicamento eficiente.

Estos resultados modestos en variables finales, sumados al elevado coste del tratamiento actual, hacen que debemos considerarlos medicamentos con baja eficiencia y que, por lo tanto, o bien se aplica una reducción de precio considerable o bien deban ser utilizados de una manera muy dirigida a los individuos que más se puedan beneficiar de ellos.

¿Hay diferencias entre el alirocumab y el evolocumab?

Los resultados obtenidos en el EC FOURIER son modestos, sin que se hayan observado reducciones de muertes cardiovasculares ni por cualquier causa; con el alirocumab **a día de hoy** aún no se han publicado resultados con variables finales.

Por presentar ambas moléculas un mismo mecanismo de acción, con reducciones de los niveles de colesterol en porcentajes similares, sin más datos, **hemos de considerar a ambas moléculas clínicamente equivalentes**.

Tabla 2: Concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad por encima de las cuales se recomienda alirocumab y evolocumab en NICE

	Sin RCV	Con RCV	
		Con alto RCV ¹	Con muy alto RCV ²
Hipercolesterolemia primaria no familiar o dislipidemia mixta	No se recomienda en ninguna concentración de LDL-C	Recomendado sólo si la concentración de LDL-C es persistente y por encima de 154,6 mg/dl	Recomendado sólo si la concentración de LDL-C es persistente y por encima de 135,3 mg/dl
Hipercolesterolemia familiar heterocigótica primaria	Se recomienda sólo si la concentración de LDL-C es persistente y superior a 193,3 mg/dl	Se recomienda sólo si la concentración de LDL-C es persistente y superior a 135,3 mg/dl	

¹ El riesgo elevado de ECV se define como una historia de cualquiera de los siguientes: síndrome coronario agudo (como infarto de miocardio o angina inestable que necesita hospitalización); procedimientos de revascularización coronaria u otra arteria; enfermedad coronaria; accidente cerebrovascular isquémico; enfermedad arterial periférica.

² El alto riesgo de ECV se define como eventos cardiovasculares recurrentes o eventos cardiovasculares en más de 1 cama vascular (es decir, enfermedad polivigilante).

Abreviaturas: ECV, enfermedad cardiovascular; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Concretando

- 1. Las estatinas son el tratamiento de referencia** como hipolipemiantes, por experiencia de uso, eficacia demostrada en variables finales y a largo plazo, elevada seguridad y costes bajos, pudiendo asociarse con la ezetimiba o con otros hipolipemiantes cuando en monoterapia las estatinas más potentes a dosis plena no son suficientes para alcanzar un control adecuado de los niveles de colesterol.
- 2. Con los datos actuales, el evolocumab y, por extensión, el alirocumab*** (al considerarlo clínicamente equivalente) **parecen medicamentos eficaces para conseguir reducciones de C-LDL, pero ineficientes a la hora de disminuir la morbimortalidad CV** (eficacia modesta del evolocumab en reducciones de morbimortalidad cardiovascular y desconocida para el alirocumab, con un elevado coste para ambas). **Por lo tanto, deberá iniciarse i-PCSK9 con el fin de alcanzar niveles de C-LDL adecuados en una población muy seleccionada, y que presentan un RCV mayor que el de los pacientes medios de estudio FOURIER.**

*A la espera de los resultados cardiovasculares en pacientes con un SCA reciente, EC ODYSSEY OUTCOMES (NCT01663402).

Por todo lo dicho, mientras no se reduzca el coste de los i-PCSK9 y **considerando como un máximo los criterios indicados en el Informe de Posicionamiento Terapéutico^{5,6}, parece razonable que se inicie el tratamiento con los inhibi-**

dores PCSK9 en la población que más se pueda beneficiar por tener un riesgo especialmente elevado de ECV, siendo esta (adaptado del Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9¹⁴):

- 1. Pacientes con cifras de C-LDL > 100 mg/dl cuando cumplen uno de los siguientes requisitos:**
 - 1.1 ECV ateromatosa clínicamente inestable, progresiva y/o recidivante, SCA reciente (< 12 meses).**
 - 1.2 ECV ateromatosa + diabetes o Lp(a) > 100 mg/dl.**
 - 1.3 HFHe + ECV ateromatosa.**
 - 1.4 HFHo.**
- 2. Pacientes con cifras de C-LDL > 130 mg/dl cuando cumplen uno de los siguientes requisitos:**
 - 2.1 ECV ateromatosa estable.**
 - 2.2 HFHe.**
- 3 Pacientes con cifras de C-LDL > 160 mg/dl en pacientes con HFHe y bajo riesgo (edad < 40 años, sin factores de riesgo, Lp(a) < 50 mg/dl, no ECV isquémica familiar...).**

Hemos de recordar que el paciente, además de haber agotado todas las alternativas terapéuticas disponibles, deberá haber recibido adecuada formación sobre las medidas higiénico-dietéticas a tomar, será no fumador o exfumador y preferiblemente con normo-peso, y se comprobará que es adherente a todas las medidas fármaco-terapéuticas que se tomen.

Santaló-Ríos, J.; Casal-Llorente, C.; Reboredo-García, S.; Pardo-Ponte, I.; Santiago-Freijanes, C.; Gonzalez-Criado Mateo, C.

Centro de Información Farmacoterapéutica, Subdirección Xeral de Farmacia, SERGAS
Ed. Administrativo San Lázaro, s/n. Santiago de Compostela, 15703. A Coruña. España
Tel.: 881 540 289/881 540 288/881 540 286. Fax: 881 541 804. E-mail: infomega@sergas.es

Los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y declaran ausencia de conflicto de intereses en la elaboración de este documento

Bibliografía

- 1 Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Praluent. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf
- 2 Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJP, Hovingh GK. The PCSK9 decade: Thematic Review Series: New Lipid and Lipoprotein Targets for the Treatment of Cardiometabolic Diseases. *Journal of Lipid Research*. 2012; 53(12): 2515-2524. doi: 10.1194/jlr.R026658.
- 3 Sierra Sanchez JF, Gavira Moreno R, Robustillo Cortés A. Alirocumab y Evolocumab en hipercolesterolemia. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2016. ISBN 978-84-608-9426-1. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>
- 4 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Comunidad Autónoma de Andalucía y Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016. [acceso el 27/7/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>
- 5 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid y Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de Salud. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016. [acceso el 27/7/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Evolocumab-repatha.pdf>
- 6 Sabatine SM, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al*. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- 7 Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2.
- 8 Khan AR, Bavishi C, Riaz H, Farid TA, Khan S, *et al*. Increased Risk of Adverse Neurocognitive Outcomes With Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003153. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003153.
- 9 NICE Technology appraisal guidance [TA393]. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. June 2016. [acceso el 27/11/2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA393/chapter/1-Recommendations>
- 10 NICE Technology appraisal guidance [TA394]. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. June 2016. [acceso el 27/11/2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/chapter/1-Recommendations>
- 11 CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Evolocumab (Repatha — Amgen canada inc). Pan Canadian Oncology Drug Review. Ottawa; November 2017. [acceso el 28/11/2017]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0515_Repatha_Resubmission_complete_Nov_24_17.pdf
- 12 CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Alirocumab (Praluent – Sanofi-aventis Canada Inc.) in Primary Hyperlipidemia. Pan Canadian Oncology Drug Review. Ottawa; November 2017. [acceso el 28/11/2017]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0469_complete_Praluent_Jul-20-16.pdf
- 13 Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers Insights Derived From the FOURIER Trial. [published online August October 18, 2017]. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2017.3655.
- 14 Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guijarro C, *et al*. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clin Investig Arterioscler*. 2016; 28 (3): 164-165.