

# Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de las dislipemias

N.º 24 | Septiembre de 2019

ISSN: 1988-4184

## Índice

### Introducción

- Hipercolesterolemia
- Colesterol y enfermedad cardiovascular
- Tratamiento actual de las dislipemias

### Alirocumab y evolocumab

- Mecanismo de acción
- Indicaciones aprobadas y financiación
- Eficacia clínica
- Efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular
- Efectos sobre la placa de ateroma
- ¿Valen lo que cuestan?

### Seguridad de los inhibidores PCSK9

### Conclusiones

### Referencias

### Anexos

## Introducción

### Hipercolesterolemia

Los datos de la última encuesta nacional de salud publicada en 2017 indican que aproximadamente un 18% de los adultos mayores de 15 años manifiestan tener el colesterol elevado, siendo este identificado como uno de los principales problemas de salud de la población española, junto con la hipertensión arterial (20,13%)<sup>1</sup>. La conciencia de tener el colesterol elevado ha mostrado una tendencia ascendente en los últimos años a tenor de los datos publicados por las sucesivas encuestas nacionales de salud, pasando de una prevalencia del 8,2% en 1997 al 18% de la última encuesta<sup>1-2</sup>, si bien no se trata de datos ajustados por edad.

La dislipemia consiste en la alteración de los niveles de lípidos plasmáticos como colesterol, triglicéridos o ambos<sup>3</sup>. La hipercolesterolemia es la alteración lipídica más frecuente<sup>4-5</sup>, dentro de la que podemos distinguir entre hipercolesterolemia primaria, debida a factores genéticos y ambientales, y la hipercolesterolemia secundaria, producida como consecuencia de otras enfermedades o medicamentos<sup>6</sup>.

La hipercolesterolemia primaria suele estar asociada a causas genéticas. Si la alteración genética es debida a un

defecto aislado, se denomina hipercolesterolemia familiar (HF); si se produce como consecuencia de la alteración de varios genes, unida a otros factores como la dieta, el tabaco o un estilo de vida sedentario, se denomina hipercolesterolemia poligénica o no familiar<sup>4-5</sup>.

La HF es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante debido fundamentalmente a alteraciones del gen que codifica el receptor de las lipoproteínas de baja densidad de colesterol<sup>7</sup>. En este caso se reconocen dos variantes:

#### Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe):

solo uno de los alelos presenta mutación, por lo que sólo el 50% de los receptores de LDL del paciente funcionan de manera adecuada; estos pacientes presentan niveles elevados de colesterol LDL en sangre desde el nacimiento.

#### Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo):

los dos alelos están afectados, por lo que los receptores LDL funcionales son prácticamente inexistentes. Los pacientes también presentan niveles elevados de colesterol LDL. Sin embargo, en la HFHo la enfermedad cardiovascular puede aparecer ya en la primera década de la vida, mientras que en la HFHe se suele presentar a partir de los 25 años.

## Colesterol y enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular, al igual que la dislipemia, está fuertemente relacionada con el estilo de vida de los pacientes, por lo que el tratamiento de esta implica una serie de cambios en el estilo de vida, como el ejercicio regular adaptado a las capacidades del paciente y una dieta saludable, medidas que tienen un significativo impacto positivo en el perfil lipídico<sup>3,6</sup>.

El colesterol plasmático y sus transportadores lipoproteicos, especialmente los niveles plasmáticos del colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad (C-LDL), constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>8</sup>, por lo que el tratamiento de la dislipemia ha constituido una de las piedras angulares de la prevención de enfermedad cardiovascular, principal causa de muerte en España en 2017<sup>9</sup>.

Un metaanálisis reciente evaluó la asociación entre la reducción de los niveles plasmáticos de C-LDL mediante estatinas y otras terapias (ezetimiba, fibratos), y la reducción del riesgo cardiovascular. Mayores reducciones de los niveles de C-LDL

se relacionaron con mayores reducciones del riesgo relativo para eventos cardiovasculares mayores<sup>10</sup>. Este y otros metaanálisis junto con estudios epidemiológicos sugieren que, en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, existe una relación biológica entre la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos y las tasas de eventos cardiovasculares, motivo por el cual los niveles de C-LDL se han utilizado como una variable subrogada en la mayoría de los ensayos clínicos con hipolipemiantes<sup>11</sup>.

Un aspecto a tener en cuenta es que, aunque el C-LDL sea un factor determinante en el desarrollo de ECV, hay otros factores importantes como la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes, la edad, el sexo, etc. Por tanto, el inicio del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia no debe basarse únicamente en la interpretación aislada del C-LDL, sino que debe interpretar conjuntamente los niveles de C-LDL y el riesgo cardiovascular de cada paciente<sup>3,12</sup>.

El inicio del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia no debe basarse únicamente en la interpretación aislada del C-LDL, sino que debe interpretar conjuntamente los niveles de C-LDL y el riesgo cardiovascular de cada paciente.

## Tratamiento actual de la dislipemia

Las estatinas, junto con los cambios del estilo de vida, constituyen el tratamiento de elección de las hipercolesterolemias, por su capacidad para reducir los niveles de colesterol, así como el riesgo de eventos cardiovasculares<sup>3,12</sup>.

Sin embargo, algunos pacientes no alcanzan los objetivos terapéuticos a pesar del tratamiento hipolipemiente con estatinas, bien porque presentan intolerancia o contraindicación a las mismas, o bien porque el tratamiento con estatinas a las dosis máximas toleradas resulta insuficiente para alcanzar dichos objetivos. Se estima que un 10-15% de los pacientes son intolerantes a estatinas, fundamentalmente por la toxicidad muscular de las mismas<sup>13</sup>.

En estos contextos pueden resultar de utilidad otros fármacos hipolipemiantes, en combinación con estatinas<sup>3</sup>. La ezetimiba es el fármaco más utilizado en estas situaciones, produciendo un descenso adicional de C-LDL de entre un 13-20%, según los datos del estudio IMPROVE-IT<sup>14</sup>. Sin embargo, esta reducción adicional de C-LDL producida por ezetimiba se ve acompañada, en palabras de los autores del estudio, de unos beneficios muy modestos (y probablemente clínicamente irrelevantes) en cuanto a morbimortalidad cardiovascular. El resultado de la variable principal del estudio IMPROVE-IT (variable compuesta de mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina inestable, y revascularización coronaria a los 7 años de seguimiento) fue de HR = 0,936 [IC 95%: 0,89 -0,99]<sup>14</sup>. La significación estadística de esta variable se consigue gracias a la contribución de las componentes de IAM e ictus isquémicos no fatales al resultado global. Por tanto, la adición de ezetimiba al tratamiento con estatina disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares no fatales, pero no muestra ningún impacto en la mortalidad<sup>14</sup>.

Con los fármacos antes mencionados, una serie de pacientes no llegan a alcanzar los niveles-objetivo de C-LDL que se proponían para el tratamiento, por lo que cabría la posibilidad de que nuevos fármacos pudieran realizar un aporte relevante en este aspecto de la prevención cardiovascular.

## Alirocumab y evolocumab

Alirocumab y evolocumab son dos nuevos anticuerpos monoclonales (IgG1 e IgG2 respectivamente) que podrían ocupar ese nicho terapéutico, constituyendo un nuevo escalón en el tratamiento de las dislipemias. Ambos fármacos pertenecen a una nueva clase de hipolipemiantes, los inhibidores de la proteína convertidora de subilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

### Mecanismo de acción

La función principal que tiene la PCSK9 es unirse a los receptores de LDL hepáticos, estimulando la degradación de los mismos. Dichos receptores constituyen el principal mecanismo para eliminar el C-LDL circulante; por tanto, la disminución del número de receptores de LDL conlleva un incremento de la concentración plasmática de C-LDL.

Alirocumab y evolocumab se unen selectivamente a la PCSK9, bloqueando la unión de esta a los receptores de LDL, inhibiendo así la degradación de los mismos, incrementando su disponibilidad y aumentando la capacidad hepática para captar C-LDL, lo que lleva aparejado el descenso de sus niveles plasmáticos.

### Indicaciones aprobadas y financiación

Ambos fármacos están indicados en<sup>16-17</sup>:

Adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar) o dislipemia mixta, como complemento a medidas dietéticas, en combinación con estatina y/o otros hipolipemiantes, en pacientes que no alcanzan objetivos terapéuticos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien en monoterapia en pacientes en los que no se pueda utilizar una estatina.

Adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, en combinación con estatina y/o otros hipolipemiantes; o bien en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes en pacientes en los que no se pueda utilizar una estatina.

Además, evolocumab está indicado en:

Adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

A efectos de prescripción y dispensación en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ambos fármacos están financiados en<sup>4-5</sup>:

Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica no controlados (C-LDL > 100mg/dL) a dosis máxima tolerada de estatinas.

Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (C-LDL > 100mg/dL) a 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 100mg/dL.

Evolocumab dispone además de financiación en:

pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica no controlados (C-LDL > 100 mg/dL) con la dosis máxima tolerada de estatinas.

Alirocumab y evolocumab se unen selectivamente a la PCSK9, bloqueando la unión de esta a los receptores de LDL, inhibiendo así la degradación de los mismos, incrementando su disponibilidad y aumentando la capacidad hepática para captar C-LDL.

### Eficacia clínica

Ambos fármacos fueron aprobados a lo largo del año 2015 por parte de la Agencia Europea del Medicamento, y son el resultado de extensos programas de desarrollo clínico, llamados ODYSSEY en el caso de alirocumab y PROFICIO en el caso de evolocumab.

Estos programas han incluido un número notable de ensayos clínicos en los que se incluyeron múltiples poblaciones, que en principio son candidatas a recibirlos en la práctica clínica, tal y como se recoge en el informe EPAR de ambos fármacos: pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y homocigótica, pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta y pacientes con intolerancia a estatinas<sup>15,18</sup>.

La intolerancia a estatinas se define como un síndrome clínico caracterizado por alguna o varias de las siguientes situaciones:

- Incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y otra a cualquier dosis.
- Asociada con efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías de laboratorio significativas.
- Resolución de síntomas o de las anomalías de laboratorio tras la reducción de dosis o interrupción de estas.
- Síntomas o anomalías de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia a estatinas.

La evaluación inicial de evolocumab y alirocumab realizada por las agencias reguladoras, se basó principalmente en el efecto de estos fármacos sobre las concentraciones plasmáticas de C-LDL a corto plazo. El C-LDL es una variable subrogada que, como hemos comentado anteriormente, se relaciona con la tasa de eventos cardiovasculares en el caso de estatinas y otros hipolipemiantes como la ezetimiba en diversos escenarios clínicos, pero esta relación no había sido establecida en el caso de los inhibidores PCSK9 y en los escenarios clínicos específicamente considerados para estos hipolipemiantes<sup>10</sup>.

La relación entre el descenso de C-LDL y el descenso de eventos cardiovasculares no siempre es cierta. Torcetrapib, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol modifica el perfil lipídico de los pacientes, incrementando los niveles de C-HDL y disminuyendo los niveles de C-LDL en aproximadamente un 25%, lo que por analogía podría traducirse en un efecto beneficioso sobre la morbilidad cardiovascular. Contra todo pronóstico, torcetrapib incrementó el riesgo de sufrir alguno de los eventos de la variable principal compuesta de muerte por enfermedad coronaria, IAM no fatal, ictus y hospitalización por angina inestable; HR 1.25 (IC95% 1.09–1.44), y la mortalidad por cualquier causa; HR 1.58 (IC95% 1.14–2.19)<sup>19</sup>. Ya antes se habían producido resultados insatisfactorios o paradójicos con otros fármacos, como clofibrato<sup>20</sup>, y en otras áreas de la prevención cardiovascular, como las diferencias entre metformina y sulfonilureas en la morbilidad de la diabetes pese a su similar control glucémico en el estudio UK-PDS<sup>21</sup>, o entre el alfa-

bloqueante doxazosina y otros antihipertensivos en el estudio ALLHAT<sup>22</sup>. Consideraciones de este tipo llevaron a que se precisara confirmar el efecto de las estatinas en variables clínicas de morbilidad cardiovascular en diversos escenarios clínicos<sup>23</sup>, y a enfatizar la diferencia conceptual entre variables orientadas a la enfermedad, como los niveles de C-LDL, y variables orientadas al paciente, como la aparición de infarto de miocardio o la mortalidad cardiovascular<sup>24</sup>.

Las principales características de los estudios pivotales de evolocumab y alirocumab se recogen en la tabla 1 del anexo. La variable principal de eficacia en todos los estudios estuvo relacionada el porcentaje de reducción de C-LDL a diferentes tiempos en función de la duración del estudio. En los ensayos con alirocumab, la variable principal de eficacia de todos los estudios fue el % de reducción de C-LDL en la semana 24. Para evolocumab, la variable principal fueron dos variables co-primarias: % de cambio de C-LDL respecto al basal en la semana 12 y la media de % de cambio de C-LDL respecto al nivel basal en las semanas 10 y 12, excepto para el estudio DESCARTES, en el que la variable principal consistió en el % de cambio de C-LDL con respecto al basal en la semana 52.

El porcentaje de reducción de C-LDL en las diferentes poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos con inhibidores PCSK9 se recoge en la tabla 2.

Tabla 2. Efecto de alirocumab y evolocumab sobre el C-LDL en distintos grupos de pacientes

|                 |                          |           | Diferencia inhibidor PCSK9 frente al Control en el % de cambio de C-LDL |                              |                          |                                             |                                           |
|-----------------|--------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Inhibidor PCSK9 | Dosis                    | Control   | Monoterapia                                                             | En combinación con estatinas | Intolerantes a estatinas | Hipercolesterolemia familiar heterocigótica | Hipercolesterolemia familiar homocigótica |
| Alirocumab      | 75/150 mg cada/2 semanas | Placebo   | /                                                                       | -45,9                        | /                        | -57,9                                       | /                                         |
|                 |                          | Ezetimiba | -31,6                                                                   | -29,8                        | -30,4                    | /                                           | /                                         |
|                 | 150 mg cada/2 semanas    | Placebo   | /                                                                       | -61,9                        | /                        | -39,1                                       | /                                         |
|                 |                          | Ezetimiba | /                                                                       | /                            | /                        | /                                           | /                                         |
| Evolocumab      | 140 mg cada/2 semanas    | Placebo   | -59                                                                     | -73                          | /                        | -61                                         | /                                         |
|                 |                          | Ezetimiba | -40                                                                     | -43                          | -39                      | /                                           | /                                         |
|                 | 420 mg cada/4 semanas    | Placebo   | -57                                                                     | -64                          | /                        | -60                                         | -30,9                                     |
|                 |                          | Ezetimiba | -38                                                                     | -42                          | -38                      | /                                           | /                                         |

Tanto alirocumab como evolocumab mostraron un marcado efecto en la reducción de C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar y no familiar. Alirocumab en combinación con estatinas redujo los niveles de C-LDL entre un 39-62% en comparación con placebo, y aproximadamente un 30% en comparación con ezetimiba, tanto en combinación con estatinas como en monoterapia. Evolocumab por su parte, redujo el C-LDL en un 60-73% respecto a placebo y en torno al 40% en comparación con ezetimiba, ya sea en combinación o no con estatinas.

Un primer aspecto que se puede considerar sobre estos estudios es el de la selección de pacientes. En un primer momento, se consideraron candidatos a participar en los ensayos con inhibidores PCSK9 10.067 pacientes en el caso de alirocumab y 7.236 pacientes en el caso de evolocumab; sin embargo, solo fueron finalmente aleatorizados 5.392 pacientes en los ensayos con alirocumab y 3.968 en los de evolocumab, lo que en la práctica supone que aproximadamente uno de cada dos pacientes que en la práctica clínica real se podrían considerar candidatos a tratamiento con inhibidores PCSK9 no fueron incluidos en los ensayos clínicos con estos fármacos, lo que incrementaba la incertidumbre sobre los resultados clínicos de los inhibidores PCSK9<sup>20</sup>. Por ejemplo, los diabéticos, un grupo de pacientes bastante numeroso y frecuente en la práctica clínica, y en principio candidatos a tratamiento con estos fármacos por su mayor riesgo cardiovascular, estuvieron pobremente representados en los ensayos clínicos pivotes, en los que sólo alcanzaron el 15% de los pacientes en los ensayos con alirocumab y un 6% en los de evolocumab<sup>25</sup>.

En el momento de la aprobación de estos medicamentos se carecía de una sólida información sobre el impacto de estos fármacos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, aspectos que deberían conocerse, ya que son el objetivo final del tratamiento de la dislipemia, tal y como se recoge en la guía para el diseño de ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes de la Agencia Europea del Medicamento<sup>26</sup>.

Entonces se encontraban en marcha dos grandes ensayos clínicos, ODYSSEY OUTCOMES y FOURIER, destina-

dos a confirmar el impacto de estos fármacos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular. La evidencia disponible previamente se limitaba a análisis exploratorios realizados sobre el global de datos de los estudios fase 3, que evaluaron los efectos adversos cardíacos mayores (MACE, por sus siglas en Inglés), y análisis post hoc<sup>11,27-28</sup>. Estos estudios contribuyeron a elevar las expectativas, ya que planteaban reducciones en el riesgo de eventos cardiovasculares de hasta el 50%<sup>27-28</sup> pese a sus importantes limitaciones, su corta duración, y que no estaban diseñados para evaluar resultados cardiovasculares.

### Efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular

Como hemos comentado, los ensayos ODYSSEY OUTCOMES y FOURIER, evalúan el impacto de evolocumab y alirocumab sobre variables clínicas<sup>29-30</sup>.

En el momento de la aprobación de estos medicamentos se carecía de una sólida información sobre el impacto de estos fármacos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

#### Ensayo FOURIER<sup>29</sup>

Este ensayo incluyó 27.564 pacientes, con una edad media de 63 años, que presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular: un 81,1% presentaban antecedentes de IAM, el 19,4% habían sufrido un ictus isquémico, y el 13,2% presentaban enfermedad arterial periférica sintomática. Los pacientes además debían presentar valores de C-LDL > 70 mg/dL o colesterol no HDL >100mg/dL.

Los niveles basales de C-LDL fueron de 92 mg/dL a pesar del que el 69,3% de ellos se encontraban en tratamiento con regímenes de estatinas de alta intensidad, el 30,4% con estatinas de moderada intensidad y un 5,2% de los pacientes estaban en tratamiento con ezetimiba. La mediana de seguimiento del estudio fue de 26 meses.

La variable primaria de eficacia fue una variable compuesta por muerte cardiovascular, IAM, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. La variable secundaria consistió en la variable compuesta por muerte cardiovascular, IAM e ictus. Otras variables de eficacia se muestran en la TABLA 3, junto con los resultados obtenidos.

Tabla 3. Variables de eficacia FOURIER

| Variable                                                                                                      | Evolocumab<br>n(%) | Placebo<br>n(%) | HR (IC95%)       | NNT |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|-----|
| Variable primaria: muerte CV, IAM, ictus, hospitalización por angina inestable, o revascularización coronaria | 1.344 (9,8)        | 1.563 (11,3)    | 0,85 (0,79-0,92) | 67  |
| Variable secundaria: Muerte CV, IAM, ictus                                                                    | 816 (5,9)          | 1.013 (7,4)     | 0,80 (0,73-0,88) | 67  |
| Muerte cardiovascular                                                                                         | 251 (1,8)          | 240 (1,7)       | 1,05 (0,88-1,25) | NS  |
| Muerte por cualquier causa                                                                                    | 444 (3,2)          | 426 (3,1)       | 1,04 (0,91-1,19) | NS  |
| IAM                                                                                                           | 468 (3,2)          | 639 (4,6)       | 0,73 (0,65-0,82) | 83  |
| Hospitalización por angina inestable                                                                          | 236 (1,7)          | 239 (1,7)       | 0,99 (0,82-1,18) | NS  |
| Ictus                                                                                                         | 207 (1,5)          | 262 (1,9)       | 0,79 (0,66-0,92) | 250 |
| Revascularización coronaria                                                                                   | 759 (5,5)          | 965 (7,0)       | 0,78 (0,71-0,86) | 67  |

En cuanto a los resultados, durante 26 meses de seguimiento medio, 1.344 (9,8%) pacientes en el brazo de evolocumab y 1.563 (11,3%) pacientes en el brazo de placebo experimentaron alguno de los eventos que componían la variable principal compuesta por muerte cardiovascular, IAM, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. El análisis de Kaplan-Meier obtuvo un HR de 0,85 (IC95% 0,79-0,92). La perspectiva en términos absolutos indica que la magnitud de la reducción producida por evolocumab frente a placebo fue modesta, con una diferencia absoluta de un 1,5%, lo que supone un NNT de 67, y por tanto se deberían tratar a 67 pacientes durante 26 meses para evitar que uno de ellos sufriera los eventos de la variable principal por acción del tratamiento.

La variable secundaria de muerte cardiovascular, IAM o ictus obtuvo un HR de 0,80 (IC95% 0,73-0,88).

Un aspecto llamativo de los resultados del estudio FOURIER es que, desgraciadamente, las reducciones del riesgo producidas por evolocumab no se vieron acompañadas de un descenso estadísticamente significativo en la mortalidad cardiovascular o en la mortalidad por cualquier causa, de hecho, hay más muertes en el brazo de evolocumab que en el de placebo, aunque sin llegar a la significación estadística.

Por tanto, según este estudio, el beneficio clínico que podemos esperar de evolocumab se centra en la reducción de IAM, ictus isquémicos y revascularizaciones coronarias, en los que las reducciones absolutas del riesgo van del 0,4% del ictus isquémico al 1,4% del IAM o el 1,5% de

las revascularizaciones coronarias, pero carecemos de evidencia para asumir una reducción de mortalidad.

La optimización de la terapia con estatinas podría ser mejorable en el estudio, tal y como indica el hecho de que el 30% de los pacientes que participaron en el ensayo estaban en tratamiento con estatinas de moderada intensidad.

En cuanto al análisis de subgrupos llevado a cabo en el ensayo, el efecto de evolocumab no fue consistente en algunos de ellos figura 1 (anexo 2.) En relación con la región geográfica, la posible diferencia que se observa entre Norteamérica y Europa se pone de manifiesto con una interacción significativa en la variable secundaria de eventos clave (muerte cardiovascular, IAM o ictus). En consecuencia, la eficacia en centros europeos (HR 0,90; IC95% 0,80-1,01 en la variable secundaria) podría ser menor. También existe interacción en la raza caucásica vs. no caucásica, con una posible menor eficacia en la primera. Sin embargo, las debilidades metodológicas de estos análisis de subgrupos en un estudio solamente impiden emitir conclusiones sólidas.

#### Ensayo ODYSSEY OUTCOMES<sup>30</sup>

En este estudio participaron un total de 18.924 pacientes con una edad media de 59 años que sufrieron en los 12 meses previos a la aleatorización un episodio de IAM (83%) o angina inestable (16,8%), que además presentaban valores de C-LDL >70 mg/dL, valores de colesterol no HDL >100mg/dL o un valor de apolipoproteína B > 80mg/dL.

Un 88,8% de los pacientes se encontraba en tratamiento con un régimen de estatinas de alta intensidad, y el valor basal de C-LDL fue de 92mg/ml. La mediana de seguimiento del ensayo fue de 34 meses.

quémico fatal o no, o angina inestable que requiere ingreso.

La variable principal de eficacia fue una variable compuesta de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ictus is-

Los resultados de las variables del estudio se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4. Variables de eficacia ODYSSEY OUTCOMES

| Variable                                                                                                                            | Alirocumab<br>n(%) | Placebo<br>n(%) | HR (IC95%)       | NNT |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|-----|
| Variable primaria: muerte por enfermedad coronaria, IAM no fatal, ictus isquémico, u hospitalización por angina inestable           | 903 (9,5)          | 1.052 (11,1)    | 0,85 (0,78-0,93) | 63  |
| Muerte por enfermedad coronaria, IAM no fatal, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria                    | 1.199 (12,7)       | 1349 (14,3)     | 0,88 (0,81-0,95) | 63  |
| Muerte por enfermedad coronaria, IAM no fatal                                                                                       | 793 (8,4)          | 899 (9,5)       | 0,88 (0,80-0,96) | 90  |
| Muerte por enfermedad coronaria, IAM no fatal, ictus isquémico, hospitalización por angina inestable, o revascularización coronaria | 1.301 (13,7)       | 1474 (15,6)     | 0,87 (0,81-0,94) | 53  |
| Muerte por cualquier causa, IAM no fatal, o ictus no fatal                                                                          | 973 (10,3)         | 1126 (11,9)     | 0,86 (0,79-0,93) | 63  |
| Muerte por enfermedad coronaria                                                                                                     | 205 (2,2)          | 222 (2,3)       | 0,92 (0,75-1,11) | NS  |
| Muerte CV                                                                                                                           | 240 (2,5)          | 271 (2,9)       | 0,88 (0,74-1,05) | NS  |
| Muerte por cualquier causa                                                                                                          | 334 (3,5)          | 392 (4,1)       | 0,85 (0,73-0,98) | NS* |
| IAM no fatal                                                                                                                        | 626 (6,6)          | 722 (7,6)       | 0,86 (0,77-0,96) | 100 |
| Ictus isquémico                                                                                                                     | 111 (1,2)          | 152 (1,6)       | 0,73 (0,57-0,93) | 250 |
| Hospitalización por angina inestable                                                                                                | 37 (0,4)           | 60 (0,6)        | 0,61 (0,41-0,92) | 500 |
| Revascularización coronaria                                                                                                         | 731 (7,7)          | 828 (8,8)       | 0,88 (0,79-0,97) | 91  |

\*Aunque la p para muerte por cualquier causa sería inferior a 0,05, se trata de un resultado no significativo, ya que se preespecificó un análisis secuencial condicionado, y el resultado en mortalidad cardiovascular no fue significativo<sup>18</sup>.

Alirocumab redujo significativamente el riesgo de la variable principal compuesta por muerte por enfermedad coronaria, IAM no mortal, ictus mortal o no, o angina inestable que requiera hospitalización, obteniendo un HR de

0,85 (IC95%: 0,78-0,93). El NNT para la variable principal es de 63 pacientes, por lo que se deberían tratar 63 pacientes durante 34 meses para evitar uno de los eventos de la variable principal.

Alirocumab también produjo reducciones del riesgo de otras variables secundarias. Aunque el valor de  $p$  fue menor a 0,05 para mortalidad por cualquier causa, lo cierto es que este resultado no puede considerarse significativo de acuerdo con el análisis preespecificado en el estudio. Para estimar diferencias significativas en la variable de mortalidad por cualquier causa evitando sesgos debidos a la multiplicidad de análisis, se precisaba una previa significación estadística en las variables anteriores, la cual no se produjo<sup>18</sup>. Sería muy paradójico asumir una mejora en supervivencia por cualquier causa con alirocumab cuando esta no se observa en la supervivencia cardiovascular.

En cuanto al análisis de subgrupos (figura 2 anexo), los datos no confirman las observaciones realizadas en el estudio FOURIER, ya que la interacción no es significativa para la región geográfica y existe una posible interacción dudosa ( $p=0,09$ ) en la raza, pero en este caso favorecería a la asiática. Por tanto, la selección de estos factores para considerar diferencias de eficacia de estos fármacos queda muy debilitada. En este sentido, hay que tener presente que los estudios no se diseñan con poder estadístico para mostrar significación en cada uno de los subgrupos, y que el análisis de estos debe centrarse en comprobar si existe interacción significativa que muestre diferencias intergrupales. Una vez hallada interacción significativa en un subgrupo preespecificado, como es el caso de la etnia en el estudio FOURIER, deben considerarse criterios adicionales de causalidad, principalmente la plausibilidad biológica y la consistencia con resultados de estudios similares<sup>31</sup>, que no se da en este caso.

Puede resultar interesante, en el estudio ODYSSEY OUTCOMES, el análisis de subgrupos en función del nivel basal de C-LDL al inicio del estudio, con una interacción dudosa ( $p<0,09$ ). Parece que los pacientes que más se benefician del tratamiento con alirocumab son los pacientes con un C-LDL al inicio  $> 100\text{mg/dL}$ . Esto podría tener plausibilidad biológica por tratarse de pacientes con un mayor riesgo cardiovascular asociado a su nivel superior de C-LDL; sin embargo, esto no se observó en el estudio FOURIER. Existen diferencias en el estado basal de los pacientes entre ambos estudios, ya que los pacientes con  $\text{C-LDL} \geq 100\text{mg/dL}$  en el estudio de alirocumab presentaban un riesgo cardiovascular muy superior a los que presentaban  $\text{C-LDL} < 100\text{mg/dL}$ , como se ve en la tasa de eventos de la rama control para la variable principal (14,9% vs. 9,5%).

## Comentarios sobre los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES

Los resultados obtenidos por los inhibidores PCSK9 sobre variables cardiovasculares son más modestos de lo esperado. Como comentamos anteriormente, debido al excepcional efecto de estos fármacos en la reducción del C-LDL producida por estos fármacos, se esperaban reducciones del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes en tratamiento con inhibidores PCSK9 de hasta el 50%. Estas expectativas fueron calculadas en base al estudio CTT, en el que se reportó que por la reducción de  $1\text{mmol}$  de C-LDL ( $38,6\text{mg/dL}$ )<sup>27</sup>, los eventos cardiovasculares se reducían en aproximadamente un 22% y por los análisis exploratorios de los estudios OSLER 1-2 y ODYSSEY LONG TERM<sup>27,28</sup>.

Los inhibidores PCSK9 reducen eventos cardiovasculares en un 15-20%, resultados bastante por debajo de las estimaciones basadas en su potente efecto sobre las concentraciones de C-LDL.

Los inhibidores PCSK9 reducen eventos cardiovasculares en un 15-20% (referido al riesgo instantáneo estimado por HR en análisis de Kaplan-Meier), resultados bastante por debajo de las estimaciones basadas en su potente efecto sobre las concentraciones de C-LDL, en el estudio

FOURIER la reducción media de -LDL fue de  $56\text{mg/dL}$ , y la mediana de  $30\text{mg/dL}$ .

Entre las posibles explicaciones que se han aportado a esta aparente divergencia entre la reducción del C-LDL y la reducción de eventos cardiovasculares, se encuentra el corto periodo de seguimiento de estos estudios. Los estudios realizados con estatinas, como el CTT, tenían periodos de seguimiento más largos (5años). Es posible que, si se alarga el tiempo de seguimiento, se incremente la reducción de eventos cardiovasculares, aunque algunos autores defienden que las curvas de Kaplan-Meier a partir del primer año son muy similares, y por tanto el corto periodo de seguimiento no justificaría esta divergencia<sup>32</sup>.

Otra posible explicación, es que exista un límite a partir del cual la reducción de los niveles de C-LDL no se asocien con un beneficio clínico proporcional en términos de descenso de eventos cardiovasculares; es decir, podría existir un valor a partir del cual se produce un efecto de estabilización y descensos adicionales de C-LDL no se traducirían en un beneficio clínico proporcional. Esto chocaría con la idea de que el C-LDL “mejor cuanto más bajo”, idea que parece impregnar muchas guías clínicas del tratamiento del colesterol<sup>3,12,33</sup>.

Los defensores de la idea de que el C-LDL “mejor cuanto más bajo” excluyen la existencia de otros mecanismos diferentes a la reducción del C-LDL, habitualmente llamados “efectos pleiotrópicos” de las estatinas<sup>34</sup>. Uno de estos efectos de las estatinas es la reducción de la inflamación, efecto que no poseen los inhibidores PCSK9. La inflamación participa en la génesis de las placas de ateroma y por tanto, en los eventos cardiovasculares<sup>32</sup>.

Otra consideración es que los inhibidores PCSK9, al ser administrados, producen que los niveles plasmáticos de C-LDL sigan un patrón de “dientes de sierra”<sup>32</sup>. Esta variabilidad podría desestabilizar la placa de ateroma y esto podría actuar como efecto facilitador de los eventos cardiovasculares, tal como sugieren dos ensayos clínicos con estatinas<sup>35-36</sup>, impidiendo un beneficio proporcional. Todas estas razones se han aducido para explicar por qué los resultados de los PCSK9 se sitúan por debajo de las expectativas.

Otro tema importante es el de las variables clínicas seleccionadas. El empleo de variables compuestas es muy habitual en ensayos que evalúan resultados cardiovasculares, ya que tienen importantes ventajas, como incrementar la potencia estadística del ensayo al aumentar la capacidad para registrar eventos, que se traduce en una reducción del número de pacientes necesarios. Por otro lado, también permiten evaluar mejor el resultado global de una intervención terapéutica<sup>37</sup>. Sin embargo, estas variables compuestas presentan algunas limitaciones, ya que pueden dificultar la interpretación de los resultados, sobre todo a medida que aumentan sus componentes.

Es importante que todos los eventos recogidos en una variable compuesta tengan una importancia, una frecuencia y una magnitud del efecto del tratamiento similar; si no, los eventos con mayor frecuencia y mayores efectos del tratamiento asociados a los componentes menos importantes pueden dar lugar a impresiones engañosas del impacto del tratamiento. Este aspecto puede verse especialmente en la variable principal de los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES. Si tomamos como ejemplo la variable principal del estudio FOURIER, la revascularización coronaria, es probablemente la componente menos importante de la variable, es la más frecuente (7% en el grupo placebo), y es sobre la que evolocumab presenta un mayor efecto (reducción absoluta de un 1,5%). Más robusta en ese sentido es la variable secundaria de

eventos cardiovasculares mayores (MACE), una variable probablemente más adecuada para valorar los efectos cardiovasculares de los fármacos<sup>26</sup>.

### Efectos sobre la placa de ateroma

Estudios previos con estatinas han mostrado que estos fármacos pueden tener un efecto beneficioso sobre la placa de ateroma, estabilizadora en cuanto a su tamaño y progresión, de manera que la reducción de C-LDL por debajo de < 70 mg/dL con estatinas puede traducirse incluso en una regresión de la placa de ateroma<sup>33</sup>.

Los inhibidores PCSK9 son capaces de reducir los niveles de C-LDL solos o en combinación con estatinas a umbrales inferiores a los que podían alcanzarse previamente con estatinas y otros hipolipemiantes, y por tanto podrían tener un marcado efecto sobre la placa de ateroma, favoreciendo su reducción. Sobre este razonamiento se asienta el ensayo GLAGOV de evolocumab, ensayo de 78 semanas de duración que incluyó a 968 pacientes, principalmente europeos (68%), con enfermedad coronaria en tratamiento con estatinas de alta (59%) o moderada intensidad (39%). La variable principal del estudio fue el cambio porcentual del volumen de la placa de ateroma desde el inicio del tratamiento con evolocumab hasta la semana 78, medido por la técnica de ultrasonido coronario (IVUS)<sup>39</sup>.

Evolocumab asociado a estatinas de alta o moderada intensidad redujo los niveles de C-LDL de un nivel basal de 93 mg/dL a unos niveles de 36 mg/dL, lo que se tradujo en una reducción del volumen de la placa de ateroma del 1% (IC 95% -1.8 a -0.64), demostrando, por tanto, que evolocumab presenta un escaso efecto sobre la placa de ateroma<sup>39</sup>.

### ¿Valen lo que cuestan?

En la literatura se pueden encontrar varios estudios de coste efectividad e impacto presupuestario de los inhibidores PCSK9. Uno de ellos, basado en los resultados del estudio FOURIER y llevado a cabo desde la perspectiva del sistema sanitario público español, estableció un coste -efectividad incremental (RCEI) de evolocumab superior a los 600.000 euros por evento cardiovascular evitado (muerte cardiovascular, IAM, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria)<sup>44</sup>.

Los defensores de la idea de que el C-LDL “mejor cuanto más bajo” excluyen la existencia de otros mecanismos diferentes a la reducción del C-LDL, habitualmente llamados “efectos pleiotrópicos” de las estatinas.

Otras evaluaciones económicas internacionales llegan a las mismas conclusiones, una evaluación económica noruega publicada de inhibidores de PCSK9 establece ratios de coste eficacia incremental de entre 94.000-213.000 euros/AVAC en prevención primaria, y de 63.000-128.000 euros/AVAC en prevención secundaria<sup>45</sup>. Otras evaluaciones económicas americanas son menos optimistas e incrementan la ratio coste efectividad a 450.000 dólares/AVAC, incluso algunas estimaciones basadas en los resultados del ensayo FOURIER incrementan el coste a 1.800.000 dólares/AVAC<sup>46-47</sup>. Hay que tener en cuenta que los precios en los diversos entornos pueden presentar diferencias importantes.

Una evaluación económica llevada a cabo en EE. UU en 2017, desde la perspectiva del sistema sanitario, sugirió que para que los inhibidores PCSK9 se acerquen al umbral de coste efectividad de 100.000 dólares/AVAC (umbral superior de disponibilidad a pagar), estos tendrían que reducir su precio actual de unos 14.000 dólares anuales a 4.250 dólares anuales. Eso supone una rebaja en precio de aproximadamente un 70%. Desde la perspectiva de las aseguradoras privadas, el coste anual de un tratamiento con un inhibidor PCSK9 debería reducirse a 600 dólares anuales<sup>48</sup>.

Sin embargo, otra evaluación económica realizada desde una perspectiva social y con un coste anual de tratamiento con evolocumab de 5.850 dólares concluyó que evolocumab era coste efectivo, con una ratio coste-efectividad incremental comprendida entre los 7.667 y los 56.655 dólares para diferentes escenarios<sup>49</sup>. Esta evaluación fue una actualización de otra previa, en la que el coste anual de tratamiento con evolocumab fue de 14.523 dólares, para los cuales la ratio coste eficacia incremental estuvo comprendido entre los 268.637 y los 413.579 dólares<sup>50</sup>.

Otro estudio español, realizado con pacientes de alto riesgo cardiovascular, concluyó que evolocumab es coste-efectivo en pacientes con hipercolesterolemia familiar y enfermedad cardiovascular establecida, con una ratio coste-efectividad incremental de 30.893 euros en hipercolesterolemia familiar y 45.340 euros en prevención secundaria. Para el cálculo de la ratio coste-efectividad incremental se utilizaron unas reducciones de eventos cardiovasculares extrapoladas a partir de las reducciones de C-LDL, por ejemplo, utilizaba estimaciones de reducción de IAM del 50% para pacientes con evento cardiovascular previo<sup>51</sup>, reducciones bastante superiores a las estimadas en base a los resultados del ensayo FOURIER.

El coste de los inhibidores PCSK9 en España es bastante inferior al de otros países como EEUU, pero, en cualquier caso, no parece que los inhibidores PCSK9 resulten coste-efectivos para el sistema sanitario a los precios actuales.

El coste de los inhibidores PCSK9 en España es bastante inferior al de otros países como EEUU, pero, en cualquier caso, no parece que los inhibidores PCSK9 resulten coste-efectivos para el sistema sanitario a los precios actuales, y por tanto los inhibidores PCSK9 no parecen valer lo que cuestan.

## Seguridad de los inhibidores PCSK9

Los datos de seguridad de los inhibidores PCSK9 proceden en su mayoría de los pacientes que participaron en los estudios sobre los resultados cardiovasculares (FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES), los ensayos pivota-les y el subestudio EBBINGHAUS de evolocumab.

Uno de los aspectos que más llama la atención en cuanto a los efectos adversos notificados en los ensayos clínicos con alirocumab y evolocumab es el elevado porcentaje de pacientes que experimentan algún efecto adverso. Por ejemplo, en el ensayo FOURIER, un 77,4 % de los pacientes presentaron algún efecto adverso, tanto en el grupo de evolocumab como en el grupo placebo, considerándose como reacciones adversas graves un 24,8% en el grupo de evolocumab y un 24,7% en el grupo placebo. Los datos para ODYSSEY OUTCOMES son muy similares: un 75,8 de los pacientes del brazo de alirocumab, y un 77,1% en el brazo placebo presentaron algún efecto adverso, de los cuales presentaron reacciones adversas graves un 23,3% y un 24,9% respectivamente<sup>29-30</sup>.

Estos datos contrastan con el porcentaje de pacientes que interrumpen tratamiento por efectos adversos, que son de alrededor del 1,5% en el estudio FOURIER y del 3,5% en ODYSSEY OUTCOMES<sup>29-30</sup>.

El perfil de efectos adversos de los inhibidores PCSK9 en los ensayos clínicos fue muy similar al de placebo tanto para evolocumab como para alirocumab, excepto para las reacciones en el sitio de inyección, que fueron más frecuentes en los brazos de alirocumab y evolocumab.

Una de las principales preocupaciones a raíz de la comercialización de estos fármacos fue su impacto sobre la función cognitiva de los pacientes. Los estudios OSLER y ODYSSEY LONG TERM mostraron una tendencia de estos fármacos a producir eventos neurocognitivos, especialmente en los pacientes con marcados descensos en los niveles de C-LDL<sup>40</sup>.

Sin embargo, los resultados de los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES y en especial los resultados del subestudio EBBINGHAUS, que fue diseñado específica-

mente para evaluar los efectos de evolocumab sobre la función cognitiva, no encontraron una mayor incidencia de eventos neurocognitivos en los pacientes tratados con inhibidores PCSK9<sup>41</sup>.

Otro aspecto importante es el de los anticuerpos neutralizantes, ya que el desarrollo clínico de bococizumab, un tercer inhibidor PCSK9, fue interrumpido prematuramente debido al desarrollo de altas tasas de anticuerpos neutralizantes. Casi la mitad de los pacientes desarrollaron anticuerpos de unión a bococizumab, y un 29% de los pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes que atenuaban el efecto del fármaco sobre los niveles de C-LDL<sup>42</sup>.

Un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab desarrollaron anticuerpos de unión al fármaco frente al 1,6% del grupo placebo, si bien en la mayoría de los casos los títulos de anticuerpos fueron bajos y transitorios. Los anticuerpos neutralizantes fueron detectados en el 0,5% de los pacientes que utilizaron alirocumab, frente al <0,1% de los pacientes que utilizaron placebo<sup>18</sup>. En cuanto a evolocumab el 0,3% de los pacientes desarrollaron anticuerpos de unión al fármaco y <0,1% presentaban anticuerpos neutralizantes<sup>15</sup>.

Tanto evolocumab como alirocumab llevan comercializados desde el primer semestre de 2016, por lo que ya disponemos de algunos datos de su seguridad en la práctica clínica real. Según la base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas, hasta el 24 de agosto de 2019 se habían notificado 4.454 reacciones adversas con evolocumab y 3.074 reacciones adversas con alirocumab. En las figuras 3 y 4 (ver anexos) se muestra el número de notificaciones por grupos.

En las figuras 3 y 4 del anexo, vemos que el perfil de notificación de sospechas de reacciones adversas es muy similar en ambos casos, la mayoría de ellas están relacionadas con alteraciones generales y reacciones en el sitio de administración, alteraciones musculoesqueléticas y alteraciones nerviosas<sup>38,43</sup>.

El limitado número de pacientes, así como la corta duración e la exposición a estos fármacos, limita la capacidad para detectar efectos adversos importantes y poco frecuentes, por lo que aún disponemos de una limitada información acerca de la seguridad de estos fármacos.

Una de las principales preocupaciones a raíz de la comercialización de estos fármacos fue su impacto sobre la función cognitiva de los pacientes.

## Conclusiones

Alirocumab y evolocumab constituyen una nueva clase de fármacos capaces de reducir los niveles de C-LDL a valores nunca antes vistos en pacientes con hipercolesterolemia familiar o no familiar, dislipemia mixta y pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida.

De acuerdo con este potente efecto, las agencias reguladoras autorizaron su comercialización en el año 2015. Sin embargo, hasta la publicación de los ensayos clínicos FOURIER y ODDYSSEY OUTCOMES, no se conocía la relación entre estos bajos niveles de C-LDL y la morbimortalidad cardiovascular. Con la publicación de estos ensayos se pone de manifiesto el moderado efecto de estos fármacos sobre la morbimortalidad cardiovascular, con reducciones absolutas de riesgo muy similares en la variable principal, de 1,5% para evolocumab y 1,6% para alirocumab, si bien los pacientes incluidos en los estudios presentan diferencias.

En cuanto a la mortalidad, ninguno de los estudios ha logrado mostrar un beneficio estadísticamente significativo. Aunque el ODDYSSEY OUTCOMES muestra una  $p < 0,05$  en mortalidad por cualquier causa, la significación estadística estaba condicionada por el diseño a conseguir una  $p < 0,05$  previamente en otras variables, como la mortalidad cardiovascular, lo cual no se produjo. Este hallazgo

debe considerarse como un generador de hipótesis, que necesita una confirmación<sup>52</sup>.

En cuanto a la seguridad, parece que estos fármacos no tienen mayores problemas de seguridad a corto-medio plazo, y aunque los resultados de seguridad del estudio EBBINGAUS son en cierta medida tranquilizadores, son necesarios estudios a más largo plazo para descartar completamente el incremento de eventos neurocognitivos asociados a los inhibidores PCSK9, más si tenemos en cuenta que los efectos adversos a nivel de sistema nervioso son el tercer motivo de notificación espontánea de reacciones adversas.

Estos fármacos tienen un coste elevado, lo que unido a su modesto efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular pone en cuestión su coste efectividad para el sistema sanitario. Esta mala relación entre el coste y la eficacia de los mismos enfatiza la necesidad de que en la práctica clínica deban seleccionarse cuidadosamente los pacientes candidatos al tratamiento, identificando a aquellos en situaciones de alto riesgo cardiovascular, y por tanto, más susceptibles beneficiarse del mismo. Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y pacientes con hipercolesterolemia no familiar o dislipemia mixta con enfermedad vascular aterosclerótica establecida, que presentan elevaciones importantes del C-LDL debidas a intolerancia/contraindicación a estatinas o bien a la insuficiente eficacia de mismas a pesar del tratamiento intensivo con la dosis máxima tolerada, constituyen los grupos de pacientes preferentes para el tratamiento con estos fármacos<sup>4-5</sup>.

Ángel García Álvarez

Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria  
Servicio de Farmacia. Hospital Comarcal de Inca

✉ [angelga@hcin.es](mailto:angelga@hcin.es)

Emilio Jesús Alegre del Rey

Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real

## Referencias

- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [Internet]. Encuesta Nacional de Salud 2017 [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [Internet]. Encuesta Nacional de Salud 1997 [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta1997.htm>.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70(2):115.e1-e64. doi: 10.1016/j.recesp.2016.11.052. PubMed PMID: 29389351.
- Informe de posicionamiento terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 3 mar 2016. Informe PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016 [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>.
- Informe de posicionamiento terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 22 abr. 2016. Informe PT-ALIROCUMAB/V1/22042016 [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-praluent-hipercolesterolemia.pdf>.
- Kopin L, Lowenstein CJ. Dyslipemia. *Ann Intern Med*. 2017;167(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC201712050. PubMed PMID: 29204622.
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria* 2015; 47(1):56-65. doi: 10.1016/j.aprim.2013.12.015. PubMed PMID: 24704195.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. PubMed PMID: 28444290; PubMed Central PMCID: PMC5837225.
- Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Las 15 causas de muerte más frecuentes en España 2017 [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: <https://public.tableau.com/views/CAUSASDEMUERTE1/Dashboard1?:showVizHome=no&embed=true>.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985. PubMed PMID: 27673306.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Praluent; International non-proprietary name: alirocumab. European Medicines Agency; 23 jul. 2015. Procedimiento núm. EMEA/H/C/003882/0000 [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/praluent-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/praluent-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 ACC/AHA/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;73(24):3168-209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002. PubMed PMID: 30423391.
- Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):1-23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807. PubMed PMID: 25861286; PubMed Central PMCID: PMC4379380.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489. PubMed PMID: 26039521.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Repatha; International non-proprietary name: evolocumab. European Medicines Agency; 21 may. 2015. Procedimiento núm. EMEA/H/C/003766/0000 [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003766/WC500191400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf).
- Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios; Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Internet]. Ficha técnica Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151016003/FT\\_1151016003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151016003/FT_1151016003.html).
- Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios; Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Internet]. Ficha técnica Praluent 150 mg solución inyectable en pluma precargada [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151031008/FT\\_1151031008.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151031008/FT_1151031008.html).
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Praluent; International non-proprietary name: alirocumab. European Medicines Agency; 31 en. 2019. Procedimiento núm. EMEA/H/C/003882/II/0042 [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/praluent-h-c-003882-ii-0042-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/praluent-h-c-003882-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2109-22. doi: 10.1056/NEJMoa0706628. PubMed PMID: 17984165.
- WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet*. 1984;2(8403):600-4. PubMed PMID: 6147641.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. PubMed PMID: 9742977. Erratum en: *Lancet* 1998;352(9139):1558.
- Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collabora-

- tive Research Group. JAMA. 2000; 283(15):1967-75. PubMed PMID: 10789664. Erratum en: JAMA 2002;288(23):2976.
23. Design, rational, and baseline characteristics of the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project--a combined analysis of three large-scale randomized trials: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), and West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Am J Cardiol*. 1995;76(12):899-905. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80259-8. PubMed PMID: 7484829.
24. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56. PubMed PMID: 14971837.
25. 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://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. European Medicines Agency; 23 jun. 2016. Referencia: EMA/CHMP/748108/2013, Rev. 3 [citado 31 ag. 2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders\\_en-O.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en-O.pdf).
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858. PubMed PMID: 25773607.
28. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. PubMed PMID: 25773378.
29. Sabatine MS, 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(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. PubMed PMID: 28304224.
30. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. PubMed PMID: 30403574.
31. Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA*. 2014;311(4):405-11. doi: 10.1001/jama.2013.285063. PubMed PMID: 24449319.
32. Waters DD, Hsue PY. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Risk. Tempering Expectations. *Circ Res*. 2017;120(10):1537-9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311015. PubMed PMID: 28495986.
33. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. Epub 31 Ag. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. PubMed PMID: 31504418.
34. Battaggia A, Scalisi A, Donzelli A. The systematic review of randomized controlled trials of PCSK9 antibodies challenges their "efficacy breakthrough" and the "lower, the better" theory. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(10):1725-30. doi: 10.1080/03007995.2018.1428188. PubMed PMID: 29334796.
35. Bangalore S, Breazna A, DeMicco DA, Wun CC, Messerli FH; TNT Steering Committee and Investigators. TNT Steering Committee and Investigators. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1539-48. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.017. PubMed PMID: 25881936.
36. Bangalore S, Fayyad R, Messerli FH, Laskey R, DeMicco DA, Kastelein JJ, et al. Relation of variability of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure to events in patients with previous myocardial infarction from the IDEAL trial. *Am J Cardiol*. 2017;119:379-87. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.037. PubMed PMID: 27939230.
37. Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;334(7597):786. doi: 10.1136/bmj.39136.682083.AE. PubMed PMID: 17403713; PubMed Central PMCID: PMC1852019.
38. Nicholls SJ. The New Face of Hyperlipemia and the Role of PCSK9 Inhibitors. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):18. doi: 10.1007/s11886-019-1103-2. PubMed PMID: 30828741.
39. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients. The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373-84. doi: 10.1001/jama.2016.16951. PubMed PMID: 27846344.
40. Santos RD. Review: PCSK9 inhibitors reduce mortality but increase neurocognitive events in hypercholesterolemia. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):JC31. doi: 10.7326/ACPJC-2016-164-6-031. PubMed PMID: 26974731.
41. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633-43. doi: 10.1056/NEJMoa1701131. PubMed PMID: 28813214.
42. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1527-39. doi: 10.1056/NEJMoa1701488. PubMed PMID: 28304242.
43. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas [Internet]. Agencia Europea de Medicamentos. c2012-2018 [citado 29 ag. 2019]. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/es/>.
44. Orly de Labry Lima A, Gimeno Ballester V, Sierra Sánchez JF, Matas Hoces A, González-Outón J, Alegre del Rey EJ. Coste-efectividad e impacto presupuestario del tratamiento de evolocumab frente a estatinas y ezetimiba para la hipercolesterolemia en España. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(12):1027-35. doi: 10.1016/j.recresp.2018.02.013.
45. Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(1):15-22. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx010. PubMed PMID: 28444187; PubMed Central PMCID: PMC5843101.
46. Turgeon RD, Pearson GJ. Proprotein convertase subtilisin/kexin

type 9 inhibitors for reduction of cardiovascular events. Am J Health Syst Pharm. 2018;75(11):747-54. doi: 10.2146/ajhp170707. PubMed PMID: 29802110.

47. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA. 2016;316(7):743-53. doi: 10.1001/jama.2016.11004. PubMed PMID: 27533159.

48. Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. PLoS One. 2017;12(1):e0169761. doi: 10.1371/journal.pone.0169761. PubMed PMID: 28081164; PubMed Central PMCID: PMC5232345.

49. Fonarow GC, van Hout B, Villa G, Arellano J, Lindgren P. Updated cost-effectiveness Analysis of evolocumab in patients with very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA Cardiol. 2019;4(7):691-5. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1647. PubMed PMID:

50. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA Cardiol. 2017;2:1069-78. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2762. PubMed PMID: 28832867; PubMed Central PMCID: PMC5710446.

51. Villa G, Lothgren M, Kutikova L, Lindgren P, Gandra SR, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in patients with high cardiovascular risk in Spain. Clin Ther. 2017;39:771-86. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.02.011. PubMed PMID: 28366593.

52. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430. PubMed PMID: 31270529.

## Boletín de información farmacoterapéutica del Servicio de Salud de las Islas Baleares

Los boletines elComprimido son una publicación periódica dirigida a los profesionales sanitarios del IB-SALUT con la finalidad de ofrecer información objetiva sobre medicamentos y farmacoterapia.

Se pueden consultar todos los boletines publicados en nuestro sitio web elComprimido: <http://www.elcomprimido.com>

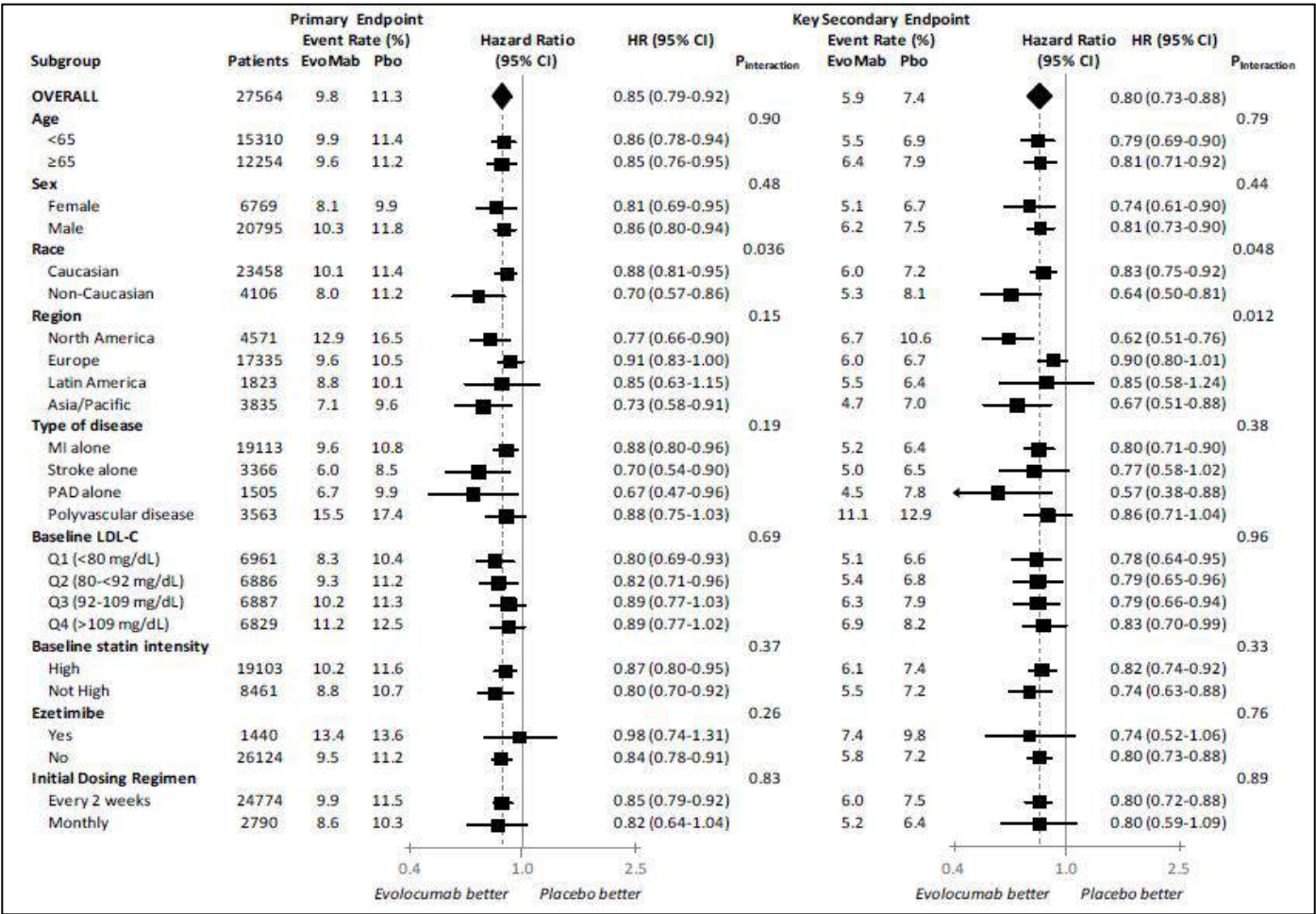


## Anexos

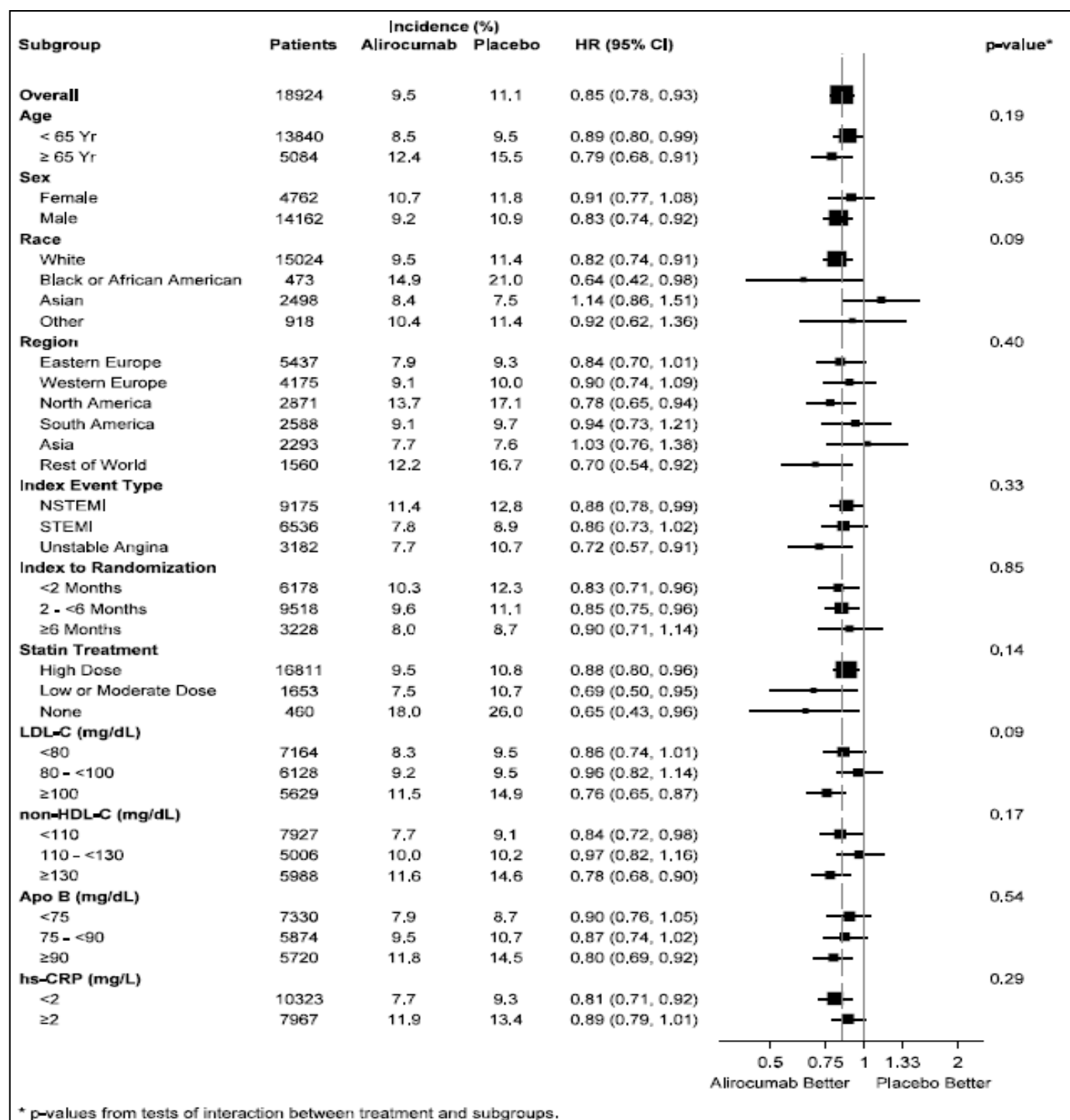
Anexo 1. Tabla 1. Estudios pivotaes de alirocumab y evolocumab

| ESTUDIO             | DURACIÓN (semanas) | CONTROL             | POBLACIÓN                                                                                                                                                                                                                                | TRATAMIENTO CONCOMITANTE                                   |
|---------------------|--------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| ODYSSEY MONO        | 24                 | Ezetimiba           | En monoterapia en pacientes con hipercolesterolemia no familiar y riesgo cardiovascular moderado                                                                                                                                         | Ninguno                                                    |
| ODYSSEY OPTIONS I   | 24                 | Ezetimiba           | Pacientes con hipercolesterolemia familiar y no familiar, y riesgo cardiovascular alto o muy alto, no controlados yabladecuadamente con estatinas                                                                                        | Estatinas a dosis máxima +- otros hipolipemiantes          |
| ODYSSEY OPTIONS II  | 24                 | Ezetimiba           | Pacientes con hipercolesterolemia familiar y no familiar, y riesgo cardiovascular alto o muy alto, no controlados adecuadamente con estatinas                                                                                            | Estatinas a dosis máxima +- otros hipolipemiantes          |
| ODYSSEY COMBO I     | 52                 | Placebo             | Pacientes con hipercolesterolemia no familiar RCV elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas                                                                              | Estatinas a dosis máxima tolerada +- otros hipolipemiantes |
| ODYSSEY COMBO II    | 104                | Ezetimiba           | Pacientes con hipercolesterolemia no familiar RCV y elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas                                                                            | Estatinas a dosis máxima tolerada                          |
| ODYSSEY LONG TERM   | 78                 | Placebo             | Pacientes con hipercolesterolemia familiar o con RCV elevado (ECV estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica) sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas | Estatinas a dosis máxima +- otros hipolipemiantes          |
| ODYSSEY HIGH FH     | 24                 | Placebo             | Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas                                                                                             | Estatinas a dosis máxima +- otros hipolipemiantes          |
| ODYSSEY FH I        | 78                 | Placebo             | Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas                                                                                             | Estatinas a dosis máxima +- otros hipolipemiantes          |
| ODYSSEY FH II       | 78                 | Placebo             | Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas                                                                                             | Estatinas a dosis máxima +- otros hipolipemiantes          |
| ODYSSEY CHOICE I    | 24                 | Placebo             | Pacientes con hipercolesterolemia familiar y no familiar mal controlados con riesgo cardiovascular moderado y pacientes con alto RCV en tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas                                             | Estatinas a dosis máxima +- otros hipolipemiantes          |
| ODYSSEY CHOICE II   | 24                 | Placebo             | Pacientes con hipercolesterolemia primaria (HFHe o no familiar) y moderado RCV o pacientes intolerantes a estatinas con alto RCV.                                                                                                        | Estatinas a dosis máxima +- otros hipolipemiantes          |
| ODYSSEY ALTERNATIVE | 24                 | Ezetimiba           | Pacientes con hipercolesterolemia primaria (HFHe o no familiar) RCV moderado, alto o muy alto e intolerancia a estatinas                                                                                                                 | + otros hipolipemiantes                                    |
| MENDEL-2            | 12                 | Placebo y Ezetimiba | Pacientes con bajo RCV                                                                                                                                                                                                                   | Ninguno                                                    |
| RUTHERFORD-2        | 12                 | Placebo             | Pacientes con hipercolesterolemia familiar                                                                                                                                                                                               | Estatinas +- ezetimiba y otros hipolipemiantes             |
| LAPLACE-2           | 12                 | Placebo y Ezetimiba | Pacientes con hipercolesterolemia primaria (HFHe o no familiar) y bajo-moderado RCV                                                                                                                                                      | Estatinas                                                  |
| GAUSS-2             | 12                 | Ezetimiba           | Pacientes con hipercolesterolemia primaria (HFHe o no familiar) intolerancia a estatinas y riesgo cardiovascular bajo, moderado o alto.                                                                                                  | Otros hipolipemiantes (excepto ezetimiba)                  |
| DESCARTES           | 52                 | Placebo             | Pacientes con hipercolesterolemia primaria (HFHe o no familiar) y diferentes RCV                                                                                                                                                         | Estatinas +- ezetimiba                                     |
| OSLER 1 y OSLER-2   | 52/48              | Terapia estandar    | Pacientes procedentes que participaron en otros ensayos clínicos con evolocumab                                                                                                                                                          | Terapia estandar                                           |
| TESLA               | 12                 | Placebo             | Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica                                                                                                                                                                                  | + otros hipolipemiantes                                    |

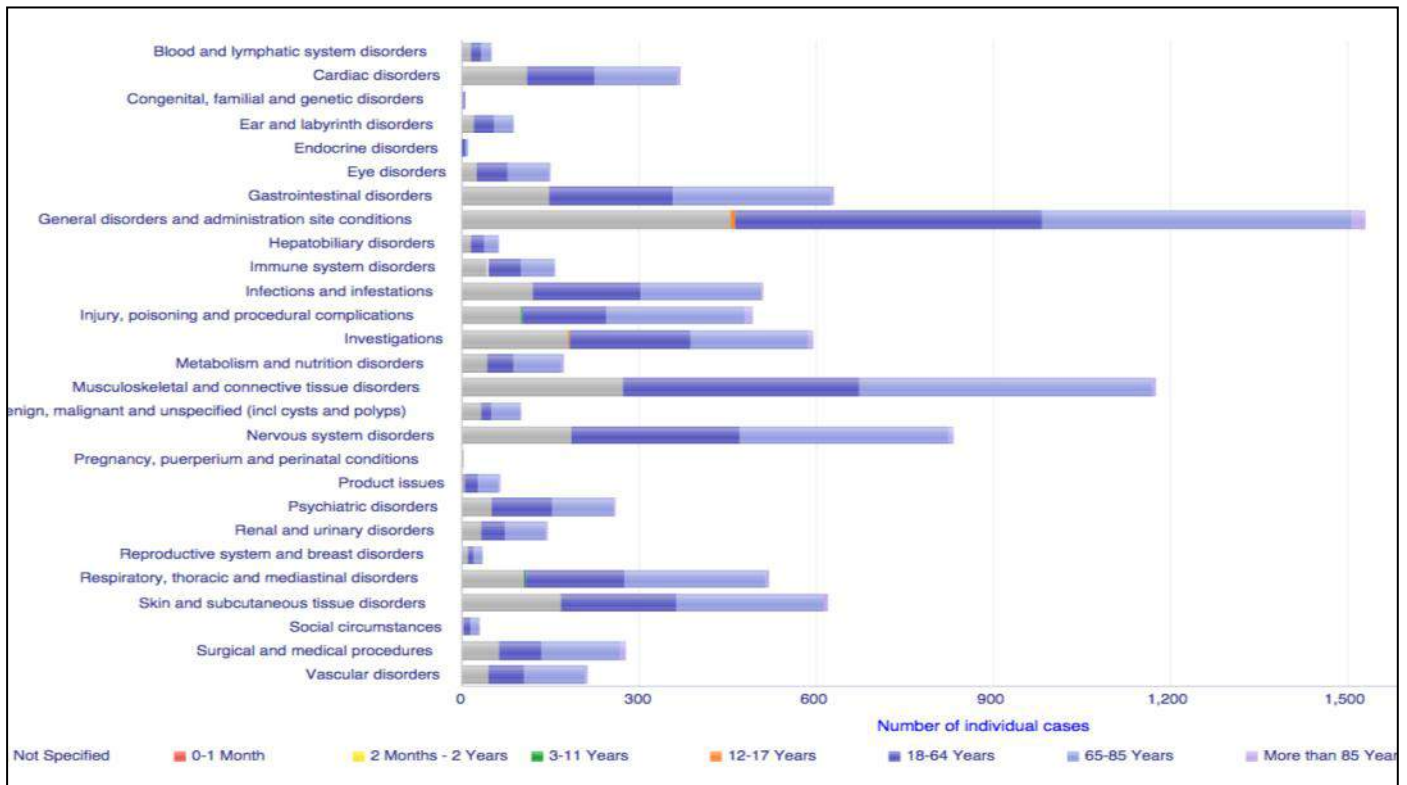
Anexo 2. Figura 1. Subgrupos ensayo FOURIER



Anexo 3. Figura 2. Subgrupos ODYSSEY OUTCOMES



Anexo 4. Figura 3. Sospecha de reacciones adversas notificadas con evolocumab



Anexo 5. Figura 4. sospecha de reacciones adversas notificadas con alirocumab

