

Anticossos monoclonals en el tractament de les dislipèmies

Núm. 24 | Setembre de 2019

ISSN: 1988-4184

Índex

Introducció

- Hipercolesterolèmia
- Colesterol i malaltia cardiovascular
- Tractament actual de les dislipèmies

Alirocumab i evolocumab

- Mecanisme d'acció
- Indicacions aprovades i finançament
- Eficàcia clínica
- Efecte sobre la morbimortalitat cardiovascular
- Efectes sobre la placa d'ateroma
- Valen el que costen?

Seguretat dels inhibidors PCSK9

Conclusions

Referències

Annexos

Introducció

Hipercolesterolèmia

Les dades de l'última enquesta nacional de salut publicada en 2017, indiquen que aproximadament un 18% dels adults majors de 15 anys manifesten tenir el colesterol elevat, sent aquest identificat com un dels principals problemes de salut de la població espanyola, juntament amb la hipertensió arterial (20,13%)¹. La consciència de tenir el colesterol elevat ha mostrat una tendència ascendent en els últims anys d'acord amb les dades publicades per les successives enquestes nacionals de salut, passant d'una prevalença del 8,2% en el 1997 al 18% en l'última enquesta¹⁻², si bé no es tracta de dades ajustades per edat.

La dislipèmia consisteix en l'alteració dels nivells de lípids plasmàtics com a colesterol, triglicèrids o tots dos³. La hipercolesterolèmia és l'alteració lipídica més freqüent⁴⁻⁵, dins de la qual podem distingir entre hipercolesterolèmia primària, deguda a factors genètics i ambientals, i la hipercolesterolèmia secundària, produïda com a conseqüència d'altres malalties o medicaments⁶.

Les hipercolesterolèmia primària sol estar associada a causes genètiques. Si l'alteració genètica és deguda a un defecte aïllat, es denomina hipercolesterolèmia familiar; si es produeix com a conseqüència de l'alteració de diversos

gens, unida a altres factors com la dieta, el tabac o un estil de vida sedentari, es denomina hipercolesterolèmia poligènica o no familiar⁴⁻⁵.

La hipercolesterolèmia familiar (HF) és una malaltia hereditària de transmissió autosòmica dominant deguda fonamentalment a alteracions del gen que codifica el receptor de les lipoproteïnes de baixa densitat de colesterol⁷. En aquest cas es reconeixen dues variants:

Hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica (HFHe):

només un dels al·lels presenta mutació, per la qual cosa només el 50% dels receptors de LDL del pacient funcionen de manera adequada; aquests pacients presenten nivells elevats de colesterol LDL en sang des del naixement.

Hipercolesterolèmia familiar homozigòtica (HFHo):

els dos al·lels estan afectats, per la qual cosa els receptors LDL funcionals són pràcticament inexistents. Els pacients també presenten nivells elevats de colesterol LDL. No obstant això, en la HFHo la malaltia cardiovascular pot aparèixer ja en la primera dècada de la vida, mentre que en la HFHe se sol presentar a partir dels 25 anys.

Colesterol i malaltia cardiovascular

La malaltia cardiovascular, igual que la dislipèmia, està fortament relacionada amb l'estil de vida dels pacients, per la qual cosa el tractament d'aquesta implica una sèrie de canvis en l'estil de vida, com l'exercici regular adaptat a les capacitats del pacient i una dieta saludable, mesures que tenen un significatiu impacte positiu en el perfil lipídic^{3,6}.

El colesterol plasmàtic i els seus transportadors lipoproteics, especialment els nivells plasmàtics del colesterol unit a la lipoproteïna de baixa densitat (C-LDL), constitueix un dels principals factors de risc de malaltia cardiovascular⁸, per la qual cosa el tractament de la dislipèmia ha constituït una de les pedres angulars de la prevenció de malaltia cardiovascular, principal causa de mort a Espanya en el 2017⁹.

Un metanàlisi recent va avaluar l'associació entre la reducció dels nivells plasmàtics de C-LDL mitjançant estatines i altres teràpies (ezetimiba, fibrats), i la reducció del risc cardiovascular. Majors reduccions dels nivells de C-LDL es van relacionar amb majors reduccions del risc relatiu per a esdeveniments cardiovasculars majors¹⁰. Aquest i altres metanàlisis juntament amb estudis epidemiològics suggereixen que, en pacients amb risc cardiovascular elevat, existeix una relació biològica entre la reducció dels nivells de lípids plasmàtics i les taxes d'esdeveniments cardiovasculars, motiu pel qual els nivells de C-LDL s'han utilitzat com una variable subrogada en la majoria dels assajos clínics amb hipolipemiant¹¹.

Un aspecte a tenir en compte és que, encara que el C-LDL sigui un factor determinant en el desenvolupament de malalties cardiovasculars (MCV), hi ha altres factors importants com la hipertensió, el tabaquisme, la diabetis, l'edat, el sexe, etc. Per tant l'inici del tractament farmacològic de la hipercolesterolèmia no ha de basar-se únicament en la interpretació aïllada del C-LDL, sinó que ha d'interpretar conjuntament els nivells de C-LDL i el risc cardiovascular de cada pacient^{3,12}.

L'inici del tractament farmacològic de la hipercolesterolèmia no ha de basar-se únicament en la interpretació aïllada del C-LDL, sinó que ha d'interpretar conjuntament els nivells de C-LDL i el risc cardiovascular de cada pacient.

Tractament actual de les dislipèmies

Les estatines, juntament amb els canvis de l'estil de vida, constitueixen el tractament d'elecció de les hipercolesterolèmies, per la seva capacitat per reduir els nivells de colesterol, així com el risc d'esdeveniments cardiovasculars^{3,12}.

No obstant això, alguns pacients no aconsegueixen els objectius terapèutics malgrat el tractament hipolipemiant amb estatines, bé perquè presenten intolerància o contraindicació a aquestes, o bé perquè el tractament amb estatines a les dosis màximes tolerades resulta insuficient per a aconseguir aquests objectius. S'estima que un 10-15% dels pacients són intolerants a les estatines, fonamentalment per la toxicitat muscular d'aquestes¹³.

En aquests contextos poden resultar d'utilitat altres fàrmacs hipolipemiant, en combinació amb les estatines³. L'ezetimiba és el fàrmac més utilitzat en aquestes situacions, produint un descens addicional de C-LDL d'entre un 13-20%, segons les dades de l'estudi IMPROVE-IT¹⁴. No obstant això, aquesta reducció addicional de C-LDL produïda per l'ezetimiba es veu acompanyada, en paraules dels autors de l'estudi, d'uns beneficis molt modestos (i probablement clínicament irrelevants) quant a morbidimortalitat cardiovascular. El resultat de la variable principal de l'estudi IMPROVE-IT (variable composta de mortalitat cardiovascular, infart agut de miocardi (IAM) no fatal, ictus no fatal, hospitalització per angina inestable, i revascularització coronària als 7 anys de seguiment) va ser de HR = 0,936 [IC 95%: 0,89 -0,99]¹⁴. La significació estadística d'aquesta variable s'aconsegueix gràcies a la contribució de les components de IAM i ictus isquèmics no fatals al resultat global. Per tant l'addició d'ezetimiba al tractament amb estatina disminueix la incidència d'esdeveniments cardiovasculars no fatals, però no mostra cap impacte en la mortalitat¹⁴.

Amb els fàrmacs abans esmentats, una sèrie de pacients no arriben a assolir els nivells-objectiu de C-LDL que es proposaven per al tractament, així doncs cabria la possibilitat que nous fàrmacs poguessin fer una aportació relevant en aquest aspecte de la prevenció cardiovascular.

Alirocumab i evolocumab

Alirocumab i evolocumab són dos nous anticossos monoclonals (IgG1 i IgG2 respectivament) que podrien ocupar aquest nínxol terapèutic, constituint un nou graó en el tractament de les dislipèmies. Tots dos fàrmacs pertanyen a una nova classe d'hipolipemians, els inhibidors de la proteïna convertidora de subtilisina/kexina tipus 9 (PCSK9).

Mecanisme d'acció

La funció principal que té la PCSK9 és unir-se als receptors de LDL hepàtics, estímulant la degradació d'aquests. Els receptors hepàtics del C-LDL constitueixen el principal mecanisme per eliminar el C-LDL circulant; per tant, la disminució del nombre de receptors de LDL comporta un increment de la concentració plasmàtica de C-LDL.

Alirocumab i evolocumab s'uneixen selectivament a la PCSK9, bloquejant la unió d'aquesta als receptors de LDL, inhibint així la degradació d'aquests, incrementant la seva disponibilitat i augmentant la capacitat hepàtica per captar C-LDL, la qual cosa porta aparellat el descens dels seus nivells plasmàtics.

Indicacions aprovades i finançament

Tots dos fàrmacs estan indicats en¹⁶⁻¹⁷:

Adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar i no familiar) o dislipèmia mixta, com a complement a mesures dietètiques, en combinació amb estatina i/o altres hipolipemians, en pacients que no aconsegueixen objectius terapèutics de C-LDL amb la dosi màxima tolerada de estatina, o bé en monoteràpia en pacients en els quals no es pugui utilitzar una estatina.

Adults amb malaltia cardiovascular ateroscleròtica establerta, en combinació amb estatina i/o altres hipolipemians; o bé en monoteràpia o en combinació amb altres hipolipemians en pacients en els quals no es pugui utilitzar una estatina.

A més, evolocumab està indicat:

Adults i adolescents a partir de 12 anys amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica en combinació amb altres tractaments hipolipemians.

A l'efecte de prescripció i dispensació en l'àmbit del Sistema Nacional de Salut, tots dos fàrmacs estan finançats en⁴⁻⁵:

Pacients amb hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica no controlats (C-LDL > 100mg/dl) a dosi màxima tolerada d'estatines.

Pacients amb malaltia cardiovascular establerta (cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular isquèmica i malaltia arterial perifèrica) no controlats (C-LDL > 100mg/dl) a dosi màxima tolerada d'estatines.

Qualsevol dels pacients dels grups anteriors, que siguin intolerants a les estatines o en els quals les estatines estan contraindicades i presentin un C-LDL superior a 100mg/dl.

Evolocumab disposa a més de finançament en:

Pacients amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica no controlats (C-LDL > 100 mg/dl) amb la dosi màxima tolerada d'estatines.

Eficàcia clínica

Tots dos fàrmacs van ser aprovats al llarg de l'any 2015 per part de l'Agència Europea del Medicament, i són el resultat d'extensos programes de desenvolupament clínic, anomenats ODYSSEY en el cas d'alirocumab i PROFICIO en el cas d'evolocumab.

Aquests programes han inclòs un nombre notable d'assajos clínics en els quals es van incloure múltiples poblacions, que en principi són candidates a rebre'ls en la pràctica clínica, tal com es recull en l'informe EPAR de tots dos fàrmacs: pacients amb hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica i homozigòtica, pacients amb hipercolesterolèmia primària o dislipèmia mixta i pacients amb intolerància a estatines^{15,18}.

La intolerància a les estatines es defineix com una síndrome clínica caracteritzada per a alguna o diverses de les següents situacions:

- Incapacitat per tolerar almenys 2 estatines diferents, una d'elles a la dosi més baixa recomanada d'inici i una altra a qualsevol dosi.
- Associada amb efectes adversos intolerables associats a l'e-a o anormalitats de laboratori significatives.
- Resolució de símptomes o de les anormalitats de laboratori després de la reducció de dosi o interrupció d'aquestes.
- Símptomes o anormalitats de laboratori no atribuïbles a altres causes, tals com a interaccions farmacològiques o altres situacions que augmentin el risc d'intolerància a estatines.

Les avaluacions inicials d'evolucumab i d'alirocumab realitzades per les agències reguladores, es van basar principalment en l'efecte d'aquests fàrmacs sobre les concentracions plasmàtiques de C-LDL a curt termini. El C-LDL és una variable subrogada que, com hem comentat anteriorment, es relaciona amb la taxa d'esdeveniments cardiovasculars en el cas de les estatines i altres hipolipemians com l'ezetimiba en diversos escenaris clínics, però aquesta relació no havia estat establerta en el cas dels inhibidors PCSK9 i en els escenaris clínics específicament considerats per aquests hipolipemians¹⁰.

La relació entre el descens de C-LDL i el descens d'esdeveniments cardiovasculars no sempre és certa. Torcetrapib, un inhibidor de la proteïna de transferència d'èster de colesterol, modifica el perfil lipídic dels pacients, incrementant els nivells de C-HDL i disminuint els nivells de C-LDL en aproximadament un 25%, la qual cosa per analogia podria traduir-se en un efecte beneficiós sobre la morbidimortalitat cardiovascular. Contra tot pronòstic, torcetrapib va incrementar el risc de sofrir algun dels esdeveniments de la variable principal composta de mort per malaltia coronària, IAM no fatal, ictus i hospitalització per angina inestable; HR 1,25 (IC95% 1,09–1,44), i la mortalitat per qualsevol causa; HR 1,58 (IC95% 1,14–2,19)¹⁹. Ja abans s'havien produït resultats insatisfactoris o paradoxals amb altres fàrmacs, com clofibrat²⁰, i en altres àrees de la prevenció cardiovascular, com les diferències entre metformina i les sulfonilurees en la morbidimortalitat de la diabetis malgrat el seu similar control glucèmic en l'estudi UK-PDS²¹, o entre l'alfa-blocador doxazosina i altres antihi-

pertensius en l'estudi ALLHAT²². Consideracions d'aquest tipus van portar al fet que es precisàs confirmar l'efecte de les estatines en variables clíniques de morbidimortalitat cardiovascular en diversos escenaris clínics²³, i a emfatitzar la diferència conceptual entre variables orientades a la malaltia, com els nivells de C-LDL, i variables orientades al pacient, com l'aparició d'infart de miocardi o la mortalitat cardiovascular²⁴.

Les principals característiques dels estudis pivots d'evolucumab i d'alirocumab es recullen en la taula 1 de l'annex. La variable principal d'eficàcia en tots els estudis va estar relacionada el percentatge de reducció de C-LDL a diferents temps en funció de la durada de l'estudi. En els assajos amb alicumab, la variable principal d'eficàcia de

tots els estudis va ser el % de reducció de C-LDL en la setmana 24. Per evolucumab, la variable principal van ser dues variables co-primàries: % de canvi de C-LDL respecte al basal en la setmana 12 i la mitjana de % de canvi de C-LDL respecte al nivell basal en les setmanes 10 i 12, excepte per a l'estudi DESCARTES, en el qual la variable principal va consistir en el % de canvi de C-LDL pel que fa al

basal en la setmana 52.

El percentatge de reducció de C-LDL en les diferents poblacions estudiades en els assajos clínics amb inhibidors PCSK9 es recull en la taula 2.

Les avaluacions inicials d'evolucumab i d'alirocumab realitzades per les agències reguladores, es van basar principalment en l'efecte d'aquests fàrmacs sobre les concentracions plasmàtiques de C-LDL a curt termini.

Taula 2. Efecte d'alirocumab i evolucumab sobre el C-LDL en diferents grups de pacients

			Diferència inhibidor PCSK9 enfront del Control en el % de canvi de C-LDL				
Inhibidor PCSK9	Dosi	Control	Monoteràpia	En combinació amb estatines	Intolerants a estatines	Hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica	Hipercolesterolèmia familiar homozigòtica
Alirocumab	75/150 mg cada/2 setmanes	Placebo	/	-45,9	/	-57,9	/
		ezetimiba	-31,6	-29,8	-30,4	/	/
	150 mg cada/2 setmanes	Placebo	/	-61,9	/	-39,1	/
		ezetimiba	/	/	/	/	/
Evolucumab	140 mg cada/2 setmanes	Placebo	-59	-73	/	-61	/
		ezetimiba	-40	-43	-39	/	/
	420 mg cada/4 setmanes	Placebo	-57	-64	/	-60	-30,9
		ezetimiba	-38	-42	-38	/	/

Tant alirocumab com evolocumab van mostrar un marcat efecte en la reducció de C-LDL en pacients amb hipercolesterolèmia familiar i no familiar. Alirocumab en combinació amb estatines va reduir els nivells de C-LDL entre un 39-62% en comparació de placebo, i aproximadament un 30% en comparació d'ezetimiba, tant en combinació amb estatines com en monoteràpia. Evolocumab per la seva banda, va reduir el C-LDL en un 60-73% respecte a placebo i entorn del 40% en comparació d'ezetimiba, sigui en combinació o no amb estatines.

Un primer aspecte que es pot considerar sobre aquests estudis és el de la selecció de pacients. En un primer moment, es van considerar candidats a participar en els assajos amb inhibidors PCSK9 10.067 pacients en el cas d'alirocumab i 7.236 pacients en el cas d'evolocumab; no obstant això, només van anar finalment aleatoritzats 5.392 pacients en els assajos amb alirocumab i 3.968 en els d'evolocumab, la qual cosa en la pràctica suposa que aproximadament un de cada dos pacients que en la pràctica clínica real es podrien considerar candidats a tractament amb inhibidors PCSK9 no van ser inclosos en els assajos clínics amb aquests fàrmacs, la qual cosa incrementava la incertesa sobre els resultats clínics dels inhibidors PCSK9²⁰. Per exemple, els diabètics, un grup de pacients bastant nombrós i freqüent en la pràctica clínica, i en principi candidats a tractament amb aquests fàrmacs pel seu major risc cardiovascular, van estar pobrament representats en els assajos clínics pivots, en els quals només van aconseguir el 15% dels pacients en els assajos amb alirocumab i un 6% en els d'evolocumab²⁵.

En el moment de l'aprovació d'aquests medicaments es mancava d'una sòlida informació sobre l'impacte d'aquests fàrmacs en la morbiditat i mortalitat cardiovascular, aspectes que haurien de conèixer-se, ja que són l'objectiu final del tractament de la dislipèmia, tal com es recull en la guia per al disseny d'assajos clínics amb fàrmacs hipolipèmians de l'Agència Europea del Medicament²⁶.

Llavors es trobaven en marxa dos grans assajos clínics, ODYSSEY OUTCOMES i FOURIER, destinats a confirmar

l'impacte d'aquests fàrmacs sobre la morbimortalitat cardiovascular. L'evidència disponible prèviament es limitava a anàlisis exploratòries realitzades sobre el global de dades dels estudis fase 3, que van avaluar els efectes adversos cardíacs majors (MACE, per les seves sigles en Anglès), i anàlisis post hoc^{11,27-28}. Aquests estudis van contribuir a elevar les expectatives, ja que plantejaven reduccions en el risc d'esdeveniments cardiovasculars de fins al 50%²⁷⁻²⁸ malgrat les seves importants limitacions, la seva curta durada, i que no estaven dissenyats per avaluar resultats cardiovasculars.

Efectes sobre la morbimortalitat-cardiovascular

Com hem comentat, els assajos ODYSSEY OUTCOMES i FOURIER, avaluen l'impacte d'evolocumab i alirocumab sobre variables clíniques²⁹⁻³⁰.

Assaig FOURIER²⁹

Aquest assaig va incloure 27.564 pacients, amb una edat mitjana de 63 anys, que presentaven antecedents de malaltia cardiovascular: un 81,1% presentaven antecedents de IAM, el 19,4% havien sofert un ictus isquèmic, i el 13,2% presentaven malaltia arterial perifèrica simptomàtica. Els pacients a més havien de presentar valors de C-LDL > 70 mg/dl o colesterol no HDL >100mg/dl.

Els nivells basals de C-LDL van ser de 92 mg/dl malgrat el que el 69,3% d'ells es trobaven en tractament amb règims d'estatines d'alta intensitat, el 30,4% amb estatines de moderada intensitat i un 5,2% dels pacients estaven en tractament amb ezetimiba. La mitjana de seguiment de l'estudi va ser de 26 mesos.

La variable primària d'eficàcia va ser una variable composta per mort cardiovascular, IAM, ictus, hospitalització per angina inestable o revascularitzacions coronària. La variable secundària va consistir en la variable composta per mort cardiovascular, IAM i ictus. Altres variables d'eficàcia es mostren en la TAULA 3, juntament amb els resultats obtinguts.

En el moment de l'aprovació d'aquests medicaments es mancava d'una sòlida informació sobre l'impacte d'aquests fàrmacs en la morbiditat i mortalitat cardiovascular.

Taula 3. Variables d'eficàcia FOURIER

Variable	Evolocumab n(%)	Placebo n(%)	HR (IC95%)	NNT
Variable primària: mort CV, IAM, ictus, hospitalització per angina inestable, o revascularització coronària	1.344 (9,8)	1.563 (11,3)	0,85 (0,79-0,92)	67
Variable secundària: Mort CV, IAM, ictus	816 (5,9)	1.013 (7,4)	0,80 (0,73-0,88)	67
Mort cardiovascular	251 (1,8)	240 (1,7)	1,05 (0,88-1,25)	NS
Mort per qualsevol 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
Hospitalització per 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
Revascularització coronària	759 (5,5)	965 (7,0)	0,78 (0,71-0,86)	67

Quant als resultats, durant 26 mesos de seguiment mitjà, 1.344 (9,8%) pacients en el braç d'evolocumab i 1.563 (11,3%) pacients en el braç de placebo van experimentar algun dels esdeveniments que componien la variable principal composta per mort cardiovascular, IAM, ictus, hospitalització per angina inestable o revascularitzacions coronària. L'anàlisi de Kaplan-Meier va obtenir un HR de 0,85 (IC95% 0,79-0,92). La perspectiva en termes absoluts indica que la magnitud de la reducció produïda per evolocumab enfront de placebo va ser modesta, amb una diferència absoluta d'un 1,5%, la qual cosa suposa un NNT de 67, i per tant s'haurien de tractar a 67 pacients durant 26 mesos per evitar que un d'ells sofri els esdeveniments de la variable principal per acció del tractament.

La variable secundària de mort cardiovascular, IAM o ictus va obtenir un HR de 0,80 (IC95% 0,73-0,88).

Un aspecte que crida l'atenció dels resultats de l'estudi FOURIER és que, desgraciadament, les reduccions del risc produïdes per evolocumab no es van veure acompanyades d'un descens estadísticament significatiu en la mortalitat cardiovascular o en la mortalitat per qualsevol causa, de fet hi ha més morts en el braç d'evolocumab que en el de placebo, encara que sense arribar a la significació estadística.

Per tant, segons aquest estudi, el benefici clínic que podem esperar d'evolocumab se centra en la reducció de IAM, ictus isquèmics i revascularitzacions coronàries, en els quals les reduccions absolutes del risc van del 0,4% de l'ictus isquèmic a l'1,4% del IAM o l'1,5% de les revascularitzacions coronàries, però manquem d'evidència per assumir una reducció de mortalitat.

L'optimització de la teràpia amb estatinas podria ser millorable en l'estudi, tal com indica el fet que el 30% dels pacients que van participar en l'assaig estaven en tractament amb estatinas de moderada intensitat.

Quant a l'anàlisi de subgrups duit a terme en l'assaig, l'efecte d'evolocumab no va ser consistent en alguns d'ells figura 1 (annex 2). En relació amb la regió geogràfica, la possible diferència que s'observa entre Amèrica del Nord i Europa es posa de manifest amb una interacció significativa en la variable secundària d'esdeveniments clau (mort cardiovascular, IAM o ictus). En conseqüència, l'eficàcia en centres europeus (HR 0,90; IC95% 0,80-1,01 en la variable secundària) podria ser menor. També existeix interacció en la raça caucàsica vs. no caucàsica, amb una possible menor eficàcia en la primera. No obstant això, les debilitats metodològiques d'aquestes anàlisis de subgrups en un estudi solament impedeixen emetre conclusions sòlides.

Assaig ODYSSEY OUTCOMES³⁰

En aquest estudi van participar un total de 18.924 pacients amb una edat mitjana de 59 anys que van sofrir en els 12 mesos previs a l'aleatorització un episodi de IAM (83%) o angina inestable (16,8%), que a més presentaven valors de C-LDL >70 mg/dl, valors de colesterol no HDL >100mg/dl o un valor de apolipoproteïna B > 80mg/dl.

Un 88,8% dels pacients es trobava en tractament amb un règim d'estatinas d'alta intensitat, i el valor basal de C-LDL va ser de 92mg/ml. La mitjana de seguiment de l'assaig va ser de 34 mesos.

La variable principal d'eficàcia va ser una variable composta de mort cardiovascular, IAM no fatal, ictus isquèmic fatal o no, o angina inestable que requereix ingrés. Els

resultats de les variables de l'estudi es mostren en la següent taula:

Taula 4. Variables d'eficàcia ODYSSEY OUTCOMES

Variable	Alirocumab n(%)	Placebo n(%)	HR (IC95%)	NNT
Variable primària: mort per malaltia coronària, IAM no fatal, ictus isquèmic, o hospitalització per angina inestable	903 (9,5)	1.052 (11,1)	0,85 (0,78-0,93)	63
Mort per malaltia coronària, IAM no fatal, hospitalització per angina inestable, revascularització coronària	1.199 (12,7)	1349 (14,3)	0,88 (0,81-0,95)	63
Mort per malaltia coronària, IAM no fatal	793 (8,4)	899 (9,5)	0,88 (0,80-0,96)	90
Mort per malaltia coronària, IAM no fatal, ictus isquèmic, hospitalització per angina inestable, o revascularització coronària	1.301 (13,7)	1474 (15,6)	0,87 (0,81-0,94)	53
Mort per qualsevol causa, IAM no fatal, o ictus no fatal	973 (10,3)	1126 (11,9)	0,86 (0,79-0,93)	63
Mort per malaltia coronària	205 (2,2)	222 (2,3)	0,92 (0,75-1,11)	NS
Mort CV	240 (2,5)	271 (2,9)	0,88 (0,74-1,05)	NS
Mort per qualsevol 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 isquèmic	111 (1,2)	152 (1,6)	0,73 (0,57-0,93)	250
Hospitalització per angina inestable	37 (0,4)	60 (0,6)	0,61 (0,41-0,92)	500
Revascularització coronària	731 (7,7)	828 (8,8)	0,88 (0,79-0,97)	91

*Tot i que la p per a mort per qualsevol causa seria inferior a 0,05, es tracta d'un resultat no significatiu, ja que es va preespecificar una anàlisi seqüencial condicionada, i el resultat en mortalitat cardiovascular no va ser significatiu¹⁸.

Alirocumab va reduir significativament el risc de la variable principal composta per mort per malaltia coronària, IAM no mortal, ictus mortal o no, o angina inestable que requereix hospitalització, obtenint un HR de 0,85 (IC95%:

0,78-0,93). El NNT per a la variable principal és de 63 pacients, per la qual cosa s'haurien de tractar 63 pacients durant 34 mesos per evitar un dels esdeveniments de la variable principal.

Alirocumab també va produir reduccions del risc d'altres variables secundàries. Tot i el valor de p va ser menor a 0,05 per a mortalitat per qualsevol causa, la veritat és que aquest resultat no pot considerar-se significatiu d'acord amb l'anàlisi preespecificat en l'estudi. Per estimar diferències significatives en la variable de mortalitat per qualsevol causa evitant biaixos deguts a la multiplicitat d'anàlisi, es precisava una prèvia significació estadística en les variables anteriors, la qual no es va produir¹⁸. Seria molt paradoxal assumir una millora en supervivència per qualsevol causa amb alirocumab quan aquesta no s'observa en la supervivència cardiovascular.

Quant a l'anàlisi de subgrups (figura 2 annex), les dades no confirmen les observacions realitzades en l'estudi FOURIER, ja que la interacció no és significativa per a la regió geogràfica i existeix una possible interacció dubtosa ($p=0,09$) en la raça, però en aquest cas afavoriria a l'asiàtica. Per tant, la selecció d'aquests factors per considerar diferències d'eficàcia d'aquests fàrmacs queda molt afeblida. En aquest sentit, cal tenir present que els estudis no es dissenyen amb poder estadístic per mostrar significació en cadascun dels subgrups, i que l'anàlisi d'aquests ha de centrar-se a comprovar si existeix interacció significativa que mostri diferències intergrupals. Una vegada trobada interacció significativa en un subgrup preespecificat, com és el cas de l'ètnia en l'estudi FOURIER, han de considerar-se criteris addicionals de causalitat, principalment la plausibilitat biològica i la consistència amb resultats d'estudis similars³¹, que no es dona en aquest cas.

Pot resultar interessant, en l'estudi ODYSSEY OUTCOMES, l'anàlisi de subgrups en funció del nivell basal de C-LDL a l'inici de l'estudi, amb una interacció dubtosa ($p<0,09$). Sembla que els pacients que més es beneficien del tractament amb alirocumab són els pacients amb un C-LDL a l'inici $> 100\text{mg/dl}$. Això podria tenir plausibilitat biològica per tractar-se de pacients amb un major risc cardiovascular associat al seu nivell superior de C-LDL; no obstant això, això no es va observar en l'estudi FOURIER. Existeixen diferències en l'estat basal dels pacients entre tots dos estudis, ja que els pacients amb C-LDL $\geq 100\text{mg/dl}$ en l'estudi d'alirocumab presentaven un risc cardiovascular molt superior als quals presentaven C-LDL $< 100\text{mg/dl}$, com es veu en la taxa d'esdeveniments de la branca control per a la variable principal (14,9% vs. 9,5%).

Comentaris sobre els estudis FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES

Els resultats obtinguts pels inhibidors PCSK9 sobre variables cardiovasculars són més modestes de l'esperat. Com vam comentar anteriorment, a causa de l'excel·lent efecte d'aquests fàrmacs en la reducció del C-LDL produïda per aquests fàrmacs, s'esperaven reduccions del risc d'esdeveniments cardiovasculars en pacients en tractament amb inhibidors PCSK9 de fins al 50%. Aquestes expectatives van ser calculades sobre la base de l'estudi CTT, en el qual es va reportar que per la reducció d'1 mmol de C-LDL (38,6 mg/dl)²⁷, els esdeveniments cardiovasculars es reduïen en aproximadament un 22% i per les anàlisis exploratòries dels estudis OSLER 1-2 i ODYSSEY LONG TERM²⁷⁻²⁸.

Els inhibidors PCSK9 redueixen esdeveniments cardiovasculars en un 15-20% resultats bastant per sota de les estimacions basades en el seu potent efecte sobre les concentracions de C-LDL.

Els inhibidors PCSK9 redueixen esdeveniments cardiovasculars en un 15-20% (referit al risc instantani estimat per HR en anàlisi de Kaplan-Meier), resultats bastant per sota de les estimacions basades en el seu potent efecte sobre les concentracions de C-LDL, en l'estudi FOURIER la reducció mitjana de -LDL va ser de 56 mg/dl, i la mitjana de 30 mg/dl.

Entre les possibles explicacions que s'han aportat a aquesta aparent divergència entre la reducció del C-LDL i la reducció d'esdeveniments cardiovasculars, es troba el curt període de seguiment d'aquests estudis. Els estudis realitzats amb estatines, com el CTT, tenien períodes de seguiment més llargs (5 anys). És possible que si s'allarga el temps de seguiment, s'incrementi la reducció d'esdeveniments cardiovasculars, encara que alguns autors defensen que les corbes de Kaplan-Meier a partir del primer any són molt similars, i per tant el curt període de seguiment no justificaria aquesta divergència³².

Una altra possible explicació és que existeixi un límit a partir del qual la reducció dels nivells de C-LDL no s'associa amb un benefici clínic proporcional en termes de descens d'esdeveniments cardiovasculars; és a dir, podria existir un valor a partir del qual es produeix un efecte d'estabilització i descensos addicionals de C-LDL no es traduirien en un benefici clínic proporcional. Això xocaria amb la idea que el C-LDL "millor com més baix", idea que sembla impregnar moltes guies clíniques del tractament del colesterol^{3,12,33}.

Els defensors de la idea que el C-LDL “millor com més baix” exclouen l'existència d'altres mecanismes diferents de la reducció del C-LDL, habitualment anomenats “efectes pleiotròpics” de les estatines³⁴. Un d'aquests efectes de les estatines és la reducció de la inflamació, efecte que no posseeixen els inhibidors PCSK9. La inflamació participa en la gènesi de les plaques d'ateroma i per tant, en els esdeveniments cardiovasculars³².

Una altra consideració és que els inhibidors PCSK9, en ser administrats, produeixen que els nivells plasmàtics de C-LDL segueixin un patró de “dents de serra”³². Aquesta variabilitat podria desestabilitzar la placa d'ateroma i això podria actuar com a efecte facilitador dels esdeveniments cardiovasculars, tal com suggereixen dos assajos clínics amb estatines^{35,36}, implicant un benefici proporcional. Totes aquestes raons s'han adduït per explicar per què els resultats dels PCSK9 se situen per sota de les expectatives.

Un altre tema important és el de les variables clíniques seleccionades. La utilització de variables compostes és molt habitual en assajos que avaluen resultats cardiovasculars, ja que tenen importants avantatges, com incrementar la potència estadística de l'assaig en augmentar la capacitat per registrar esdeveniments, que es tradueix en una reducció del nombre de pacients necessaris. D'altra banda, també permeten avaluar millor el resultat global d'una intervenció terapèutica³⁷. No obstant això, aquestes variables compostes presenten algunes limitacions, ja que poden dificultar la interpretació dels resultats, sobretot a mesura que augmenten els seus components.

És important que tots els esdeveniments recollits en una variable composta tinguin una importància, una freqüència i una magnitud de l'efecte del tractament similar; si no, els esdeveniments amb major freqüència i majors efectes del tractament associats als components menys importants poden donar lloc a impressions enganyoses de l'impacte del tractament. Aquest aspecte pot veure's especialment en la variable principal dels estudis FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES. Si prenem com a exemple la variable principal de l'estudi FOURIER, la revascularització coronària, és probablement la component menys important de la variable, és la més freqüent (7% en el grup placebo), i és sobre la qual evolocumab presenta un major efecte (reducció absoluta d'un 1,5%). Més robusta en aquest sentit és la variable secundària d'esdeveniments

cardiovasculars majors (MACE), una variable probablement més adequada per valorar els efectes cardiovasculars dels fàrmacs²⁶.

Efectes sobre la placa d'ateroma

Estudis previs amb estatines han mostrat que aquests fàrmacs poden tenir un efecte beneficiós sobre la placa d'ateroma, estabilitzadora quant a la seva grandària i progressió, de manera que la reducció de C-LDL per sota de < 70 mg/dl amb estatines pot traduir-se fins i tot en una regressió de la placa d'ateroma³³.

Els inhibidors PCSK9 són capaços de reduir els nivells de C-LDL sols o en combinació amb estatines a l'indiar inferiors als quals podien aconseguir-se prèviament amb estatines i altres hipolipemians, i per tant podrien tenir un

marcat efecte sobre la placa d'ateroma, afavorint la seva reducció. Sobre aquest raonament s'assenta l'assaig GLAGOV d'evolocumab, assaig de 78 setmanes de durada que va incloure a 968 pacients, principalment europeus (68%), amb malaltia coronària en tractament amb estatines d'alta (59%) o moderada intensitat

(39%). La variable principal de l'estudi va ser el canvi percentual del volum de la placa d'ateroma des de l'inici del tractament amb evolocumab fins a la setmana 78, mesurat per la tècnica d'ultrasò coronari (IVUS)³⁹.

Evolocumab associat a estatines d'alta o moderada intensitat va reduir els nivells de C-LDL d'un nivell basal de 93 mg/dl a uns nivells de 36 mg/dl, la qual cosa es va traduir en una reducció del volum de la placa d'ateroma de l'1% (IC 95% -1,8 a -0,64), demostrant per tant, que evolocumab presenta un escàs efecte sobre la placa d'ateroma³⁹.

Valen el que costen?

En la literatura es poden trobar diversos estudis de cost efectivitat i impacte pressupostari dels inhibidors PCSK9. Un d'ells, basat en els resultats de l'estudi FOURIER i duit a terme des de la perspectiva del sistema sanitari públic espanyol, va establir un cost-efectivitat incremental (RCEI) d'evolocumab superior als 600.000 euros per esdeveniment cardiovascular evitat (mort cardiovascular, IAM, ictus, hospitalització per angina inestable o revascularització coronària)⁴⁴.

Els defensors de la idea que el C-LDL “millor com més baix” exclouen l'existència d'altres mecanismes diferents de la reducció del C-LDL, habitualment anomenats “efectes pleiotròpics” de les estatines.

Altres avaluacions econòmiques internacionals arriben a les mateixes conclusions, una avaluació econòmica noruega publicada d'inhibidors de PCSK9 estableix ràtios de cost eficàcia incremental d'entre 94.000-213.000 euros/AVAC en prevenció primària, i de 63.000-128.000 euros/AVAC en prevenció secundària⁴⁵. Altres avaluacions econòmiques americanes són menys optimistes i incrementen la ràtio cost efectivitat a 450.000 dòlars/AVAC, fins i tot algunes estimacions basades en els resultats de l'assaig FOURIER incrementen el cost a 1.800.000 dòlars/AVAC⁴⁶⁻⁴⁷. Cal tenir en compte que els preus en els diversos entorns poden presentar diferències importants.

Una avaluació econòmica duita a terme en els EUA l'any 2017, des de la perspectiva del sistema sanitari, suggereix que perquè els inhibidors PCSK9 s'apropin al llindar de cost efectivitat de 100.000 dòlars/AVAC (llindar superior de disponibilitat a pagar), aquests haurien de reduir el seu preu actual d'uns 14.000 dòlars anuals a 4.250 dòlars anuals. Això suposa una rebaixa en preu d'aproximadament un 70%. Des de la perspectiva de les asseguradores privades, el cost anual d'un tractament amb un inhibidor PCSK9 hauria de reduir-se a 600 dòlars anuals⁴⁸.

No obstant això, una altra avaluació econòmica realitzada des d'una perspectiva social i amb un cost anual de tractament amb evolocumab de 5.850 dòlars va concloure que evolocumab era cost efectiu, amb una ràtio cost-

efectivitat incremental comprès entre els 7.667 i els 56.655 dòlars per a diferents escenaris⁴⁹. Aquesta avaluació va ser una actualització d'una altra prèvia, en la qual el cost anual de tractament amb evolocumab va ser de 14.523 dòlars, pels quals la ràtio cost eficàcia incremental va estar compresa entre els 268.637 i els 413.579 dòlars⁵⁰.

Un altre estudi espanyol, realitzat amb pacients d'alt risc cardiovascular, concloïa que evolocumab és cost-efectiu en pacients amb hipercolesterolèmia familiar i malaltia cardiovascular establerta, amb una ràtio cost-efectivitat incremental de 30.893 euros en hipercolesterolèmia familiar i 45.340 euros en prevenció secundària. Per al càlcul de la ràtio cost-eficàcia incremental es van utilitzar

unes reduccions d'esdeveniments cardiovasculars extrapolades a partir de les reduccions de C-LDL, per exemple utilitzava estimacions de reducció de IAM del 50% per a pacients amb esdeveniment cardiovascular previ⁵¹, reduccions bastant superiors a les estimades sobre la base dels resultats de l'assaig FOURIER.

El cost dels inhibidors PCSK9 a Espanya és bastant inferior al d'altres països com els EUA, però en qualsevol cas, no sembla que els inhibidors PCSK9 resultin cost-efectius per al sistema sanitari als preus actuals.

El cost dels inhibidors PCSK9 a Espanya és bastant inferior al d'altres països com els EUA, però en qualsevol cas, no sembla que els inhibidors PCSK9 resultin cost-efectius per al sistema sanitari als preus actuals, i per tant els inhibidors PCSK9 no semblen valer el que costen.

Seguretat dels inhibidors PCSK9

Les dades de seguretat dels inhibidors PCSK9 procedeixen en la seva majoria dels pacients que van participar en els estudis sobre els resultats cardiovasculars (FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES), els assajos pivots i el subestudi EBBINGHAUS d'evolocumab.

Un dels aspectes que més crida l'atenció quant als efectes adversos notificats en els assajos clínics amb alirocumab i evolocumab és l'elevat percentatge de pacients que experimenten algun efecte advers. Per exemple en l'assaig FOURIER, un 77,4 % dels pacients van presentar algun efecte advers, tant en el grup d'evolocumab com en el grup placebo, considerant-se com a reaccions adverses greus un 24,8% en el grup d'evolocumab i un 24,7% en el grup placebo. Les dades per ODYSSEY OUTCOMES són molt similars: un 75,8 dels pacients del braç d'alirocumab, i un 77,1% en el braç placebo van presentar algun efecte advers, dels quals van presentar reaccions adverses greus un 23,3% i un 24,9% respectivament²⁹⁻³⁰.

Aquestes dades contrasten amb el percentatge de pacients que interrompen tractament per efectes adversos, que són del voltant de l'1,5% en l'estudi FOURIER i del 3,5% en l'ODYSSEY OUTCOMES²⁹⁻³⁰.

El perfil d'efectes adversos dels inhibidors PCSK9 en els assajos clínics va ser molt similar al de placebo tant per evolocumab com para alirocumab, excepte per les reaccions en el lloc d'injecció, que van ser més freqüents en els braços d'alirocumab i d'evolocumab.

Una de les principals preocupacions arran de la comercialització d'aquests fàrmacs va ser el seu impacte sobre la funció cognitiva dels pacients. Els estudis OSLER i ODYSSEY LONG TERM van mostrar una tendència d'aquests fàrmacs a produir esdeveniments neurocognitius, especialment en els pacients amb marcats descensos en els nivells de C-LDL⁴⁰.

No obstant això, els resultats dels estudis FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES i especialment els resultats del subestudi EBBINGHAUS, que va ser dissenyat específicament per avaluar els efectes d'evolocumab sobre la fun-

ció cognitiva, no van trobar una major incidència d'esdeveniments neurocognitius en els pacients tractats amb inhibidors PCSK9⁴¹.

Un altre aspecte important és el dels anticossos neutralitzants, ja que el desenvolupament clínic de bococizumab, un tercer inhibidor PCSK9, va ser interromput prematurament a causa del desenvolupament d'altas taxes d'anticossos neutralitzants. Gairebé la meitat dels pacients van desenvolupar anticossos d'unió a bococizumab, i un 29% dels pacients van desenvolupar anticossos neutralitzants que atenuaven l'efecte del fàrmac sobre els nivells de C-LDL⁴².

Un 5,5% dels pacients tractats amb alirocumab van desenvolupar anticossos d'unió al fàrmac enfront de l'1,6% del grup placebo, si bé en la majoria dels casos els títols d'anticossos van ser baixos i transitoris. Els anticossos neutralitzants van ser detectats en el 0,5% dels pacients que van utilitzar alirocumab, enfront del <0,1% dels pacients que van utilitzar placebo¹⁸. Quant a evolocumab el 0,3% dels pacients van desenvolupar anticossos d'unió al fàrmac i <0,1% presentaven anticossos neutralitzants¹⁵.

Tant evolocumab com alirocumab porten comercialitzats des del primer semestre de 2016, per la qual cosa ja disposam d'algunes dades de la seva seguretat en la pràctica clínica real. Segons la base de dades europea d'informes de presumptes reaccions adverses, fins al 24 d'agost de 2019 s'havien notificat 4.454 reaccions adverses amb evolocumab i 3.074 reaccions adverses amb alirocumab. En les figures 3 i 4 es mostra el nombre de notificacions per grups.

En les figures 3 i 4 de l'annex, veim que el perfil de notificació de sospites de reaccions adverses és molt similar en tots dos casos, la majoria d'elles estan relacionades amb alteracions generals i reaccions en el lloc d'administració, alteracions musculoesquelètiques i alteracions nervioses^{38,43}.

El limitat nombre de pacients, així com la curta durada i l'exposició a aquests fàrmacs, limita la capacitat per detectar efectes adversos importants i poc freqüents, per la qual cosa encara disposam d'una limitada informació sobre la seguretat d'aquests fàrmacs.

Una de les principals preocupacions arran de la comercialització d'aquests fàrmacs va ser el seu impacte sobre la funció cognitiva dels pacients.

Conclusions

Alirocumab i evolocumab constitueixen una nova classe de fàrmacs capaços de reduir els nivells de C-LDL a valors mai abans vists en pacients amb hipercolesterolèmia familiar o no familiar, dislipèmia mixta i pacients amb malaltia ateroscleròtica establerta.

D'acord amb aquest potent efecte, les agències reguladores van autoritzar la seva comercialització l'any 2015. No obstant això, fins a la publicació dels assajos clínics FOURIER i ODDYSSEY OUTCOMES, no es coneixia la relació entre aquests baixos nivells de C-LDL i la morbiditat cardiovascular. Amb la publicació d'aquests assajos es posa de manifest el moderat efecte d'aquests fàrmacs sobre la morbiditat cardiovascular, amb reduccions absolutes de risc molt similars en la variable principal, d'1,5% per evolocumab i 1,6% per alirocumab, si bé els pacients inclosos en els estudis presenten diferències.

Quant a la mortalitat, cap dels estudis ha aconseguit mostrar un benefici estadísticament significatiu. Tot i que l'ODYSSEY OUTCOMES mostra una $p < 0,05$ en mortalitat per qualsevol causa, la significació estadística estava condicionada pel disseny a aconseguir una $p < 0,05$ prèviament en altres variables, com la mortalitat cardiovascular, la qual cosa no es va produir. Aquesta troballa ha de con-

siderar-se com un generador d'hipòtesi, que necessita una confirmació⁵².

Quant a la seguretat, sembla que aquests fàrmacs no tenen majors problemes de seguretat a curt-mig termini, i encara que els resultats de seguretat de l'estudi EBBINGGAUS són en certa manera tranquil·litzadors, són necessaris estudis a més llarg termini per descartar completament l'increment d'esdeveniments neurocognitius associats als inhibidors PCSK9, més si tenim en compte que els efectes adversos a nivell del sistema nerviós són el tercer motiu de notificació espontània de reaccions adverses.

Aquests fàrmacs tenen un cost elevat i, a més, considerant el modest efecte sobre la morbiditat cardiovascular, la seva utilització posa en qüestió el cost-efectivitat per al sistema sanitari. Aquesta mala relació entre cost i eficàcia emfatitza la necessitat que en la pràctica clínica hagin de seleccionar-se acuradament els pacients candidats al tractament, identificant a aquells en situacions d'alt risc cardiovascular, i per tant, més susceptibles beneficiar-se d'aquest. Pacients amb hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica i pacients amb hipercolesterolèmia no familiar o dislipèmia mixta amb malaltia vascular ateroscleròtica establerta, que presenten elevacions importants del C-LDL per intolerància/contraindicació a estatinas o bé a la insuficient eficàcia d'aquestes malgrat el tractament intensiu amb la dosi màxima tolerada, constitueixen els grups de pacients preferents per al tractament amb aquests fàrmacs⁴⁻⁵.

Ángel García Álvarez

Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària
Servei de Farmàcia. Hospital Comarcal d'Inca

✉ angelga@hcin.es

Emilio Jesús Alegre del Rey

Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària
Servei de Farmàcia. Hospital Universitario de Puerto Real

Referències

- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [Internet]. Encuesta Nacional de Salud 2017 [citad 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 [citad 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 [citad 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 [citad 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 [citad 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. Procediment núm. EMEA/H/C/003882/0000 [citad 31 ag. 2019]. Disponible en: 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 maig 2015. Procediment núm. EMEA/H/C/003766/0000 [citad 31 ag. 2019]. Disponible en: 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 [citad 31 ag. 2019]. Disponible en: 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 [citad 31 ag. 2019]. Disponible en: 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 gen. 2019. Procediment núm. EMEA/H/C/003882/II/0042 [citad 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.
- 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 Collaborative 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 juny 2016. Referencia: EMA/CHMP/748108/2013, Rev. 3 [citat 31 ag. 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en-0.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 [citat 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.recesp.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: 31166576; PubMed Central PMCID: PMC6551584.
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.

Butlletí d'informació farmacoterapèutica del Servei de Salut de les Illes Balears

Els butlletins elComprimido són una publicació periòdica dirigida als professionals sanitaris de l'IB-SALUT amb la finalitat d'oferir informació objectiva sobre medicaments i farmacoteràpia.

Es poden consultar tots els butlletins publicats en el nostre lloc web elComprimido: <http://www.elcomprimido.com>



G CONSELLERIA
O SALUT I CONSUM
I SERVEI SALUT
B ILLES BALEARS

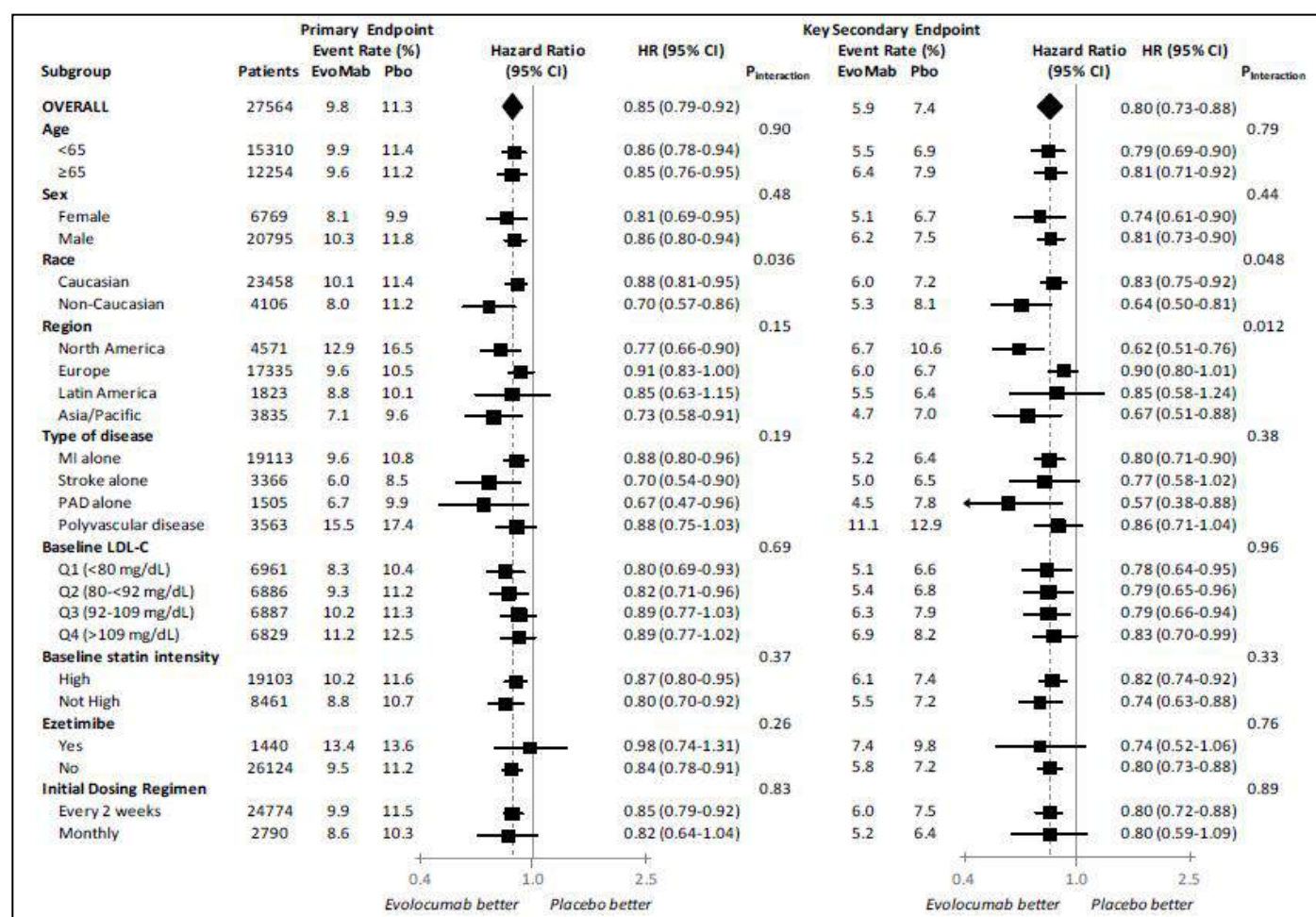


Annexos

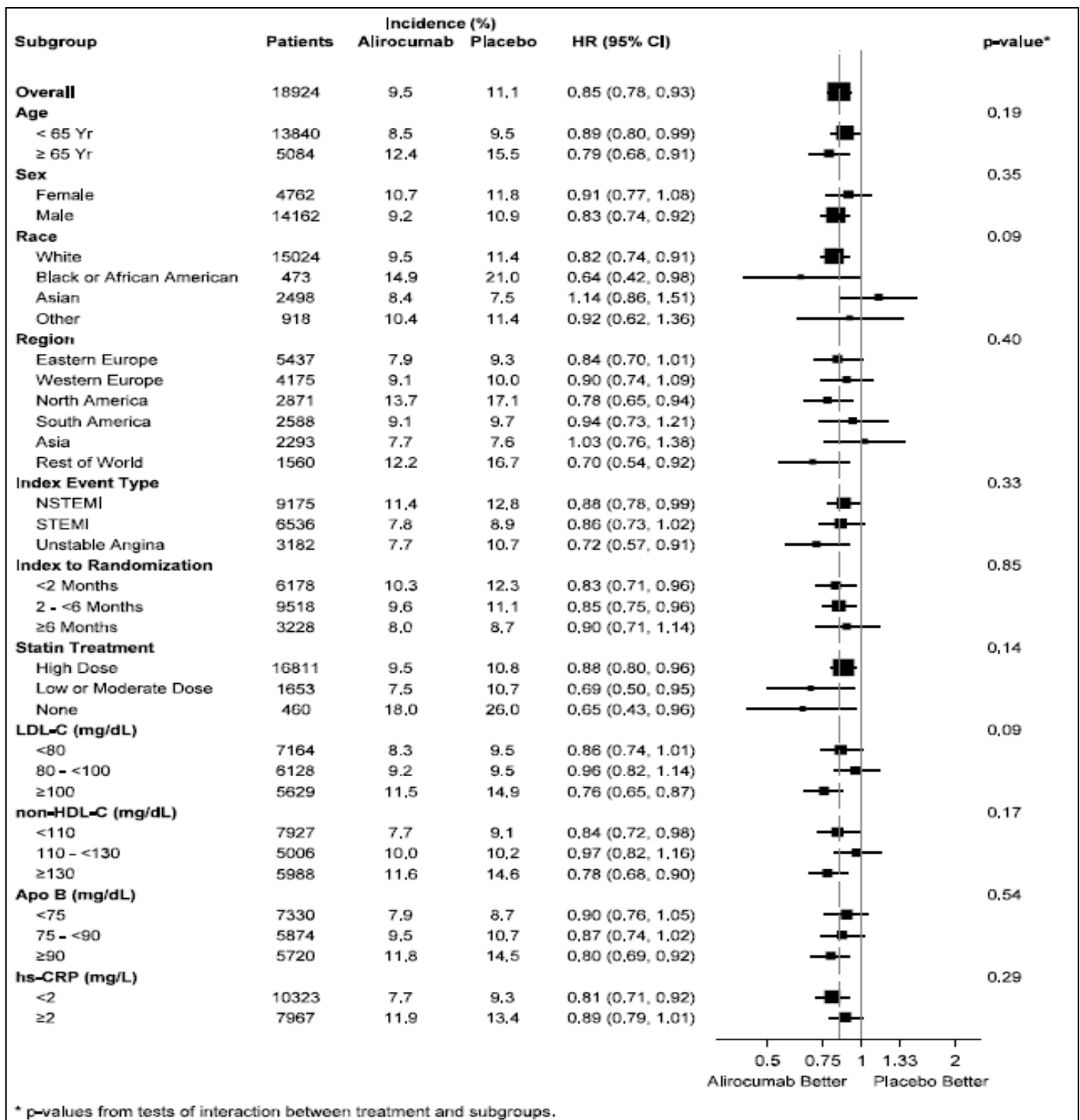
Annex 1. Taula 1. Estudis pivots d'alirocumab i d'evolocumab

ESTUDI	DURADA (setmanes)	CONTROL	POBLACIÓ	TRACTAMENT CONCOMITANT
ODYSSEY MICO	24	ezetimiba	En monoteràpia en pacients amb hipercolesterolèmia no familiar i risc cardiovascular moderat	Cap
ODYSSEY OPTIONS I	24	ezetimiba	Pacients amb hipercolesterolèmia familiar i no familiar, i risc cardiovascular alt o molt alt, no controlats adequadament amb estatines	estatines a dosi màxima + altres hipolipemians
ODYSSEY OPTIONS II	24	ezetimiba	Pacients amb hipercolesterolèmia familiar i no familiar, i risc cardiovascular alt o molt alt, no controlats adequadament amb estatines	estatines a dosi màxima + altres hipolipemians
ODYSSEY BLEGO I	52	Placebo	Pacients amb hipercolesterolèmia no familiar RCV elevat sense control adequat de les xifres de C-LDL malgrat el tractament amb estatines a dosis màximes	estatines a dosi màxima tolerada + altres hipolipemians
ODYSSEY BLEGO II	104	ezetimiba	Pacients amb hipercolesterolèmia no familiar RCV i elevat sense control adequat de les xifres de C-LDL malgrat el tractament amb estatines a dosis màximes	estatines a dosi màxima tolerada
ODYSSEY LONG TERM	78	Placebo	Pacients amb hipercolesterolèmia familiar o amb RCV elevat (ECV estable o risc cardiovascular equivalent a cardiopatia isquèmica) sense control adequat de les xifres de C-LDL malgrat el tractament amb estatines a dosis màximes	estatines a dosi màxima + altres hipolipemians
ODYSSEY HIGH FH	24	Placebo	Pacients amb hipercolesterolèmia familiar sense control adequat de les xifres de C-LDL malgrat el tractament amb estatines a dosis màximes	estatines a dosi màxima + altres hipolipemians
ODYSSEY FH I	78	Placebo	Pacients amb hipercolesterolèmia familiar sense control adequat de les xifres de C-LDL malgrat el tractament amb estatines a dosis màximes	estatines a dosi màxima + altres hipolipemians
ODYSSEY FH II	78	Placebo	Pacients amb hipercolesterolèmia familiar sense control adequat de les xifres de C-LDL malgrat el tractament amb estatines a dosis màximes	estatines a dosi màxima + altres hipolipemians
ODYSSEY CHOICE I	24	Placebo	Pacients amb hipercolesterolèmia familiar i no familiar mal controlats amb risc cardiovascular moderat i pacients amb alt RCV en tractament amb dosis màximes tolerades de estatines	estatines a dosi màxima + altres hipolipemians
ODYSSEY CHOICE II	24	Placebo	Pacients amb hipercolesterolèmia primària (HFHe o no familiar) i moderat RCV o pacients intolerants a estatines amb alt RCV.	estatines a dosi màxima + altres hipolipemians
ODYSSEY ALTERNATIVE	24	ezetimiba	Pacients amb hipercolesterolèmia primària (HFHe o no familiar) RCV moderat, alt o molt alt i intolerància a estatines	+/- altres hipolipemians
MENDEL-2	12	Placebo i ezetimiba	Pacients amb baix RCV	Cap
RUTHERFORD-2	12	Placebo	Pacients amb hipercolesterolèmia familiar	estatines +/- ezetimiba i altres hipolipemians
LAPLACE-2	12	Placebo i ezetimiba	Pacients amb hipercolesterolèmia primària (HFHe o no familiar) i baix-moderat RCV	estatines
GAUSS-2	12	ezetimiba	Pacients amb hipercolesterolèmia primària (HFHe o no familiar) intolerància a estatines i risc cardiovascular baix, moderat o alt.	Altres hipolipemians (excepte ezetimiba)
DESCARTES	52	Placebo	Pacients amb hipercolesterolèmia primària (HFHe o no familiar) i diferents RCV	estatines +/- ezetimiba
OSLER 1 i OSLER-2	52/48	Teràpia estàndard	Pacients procedents que van participar en altres assajos clínics amb evolocumab	Teràpia estandar
TESLA	12	Placebo	Pacients amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica	+/- altres hipolipemians

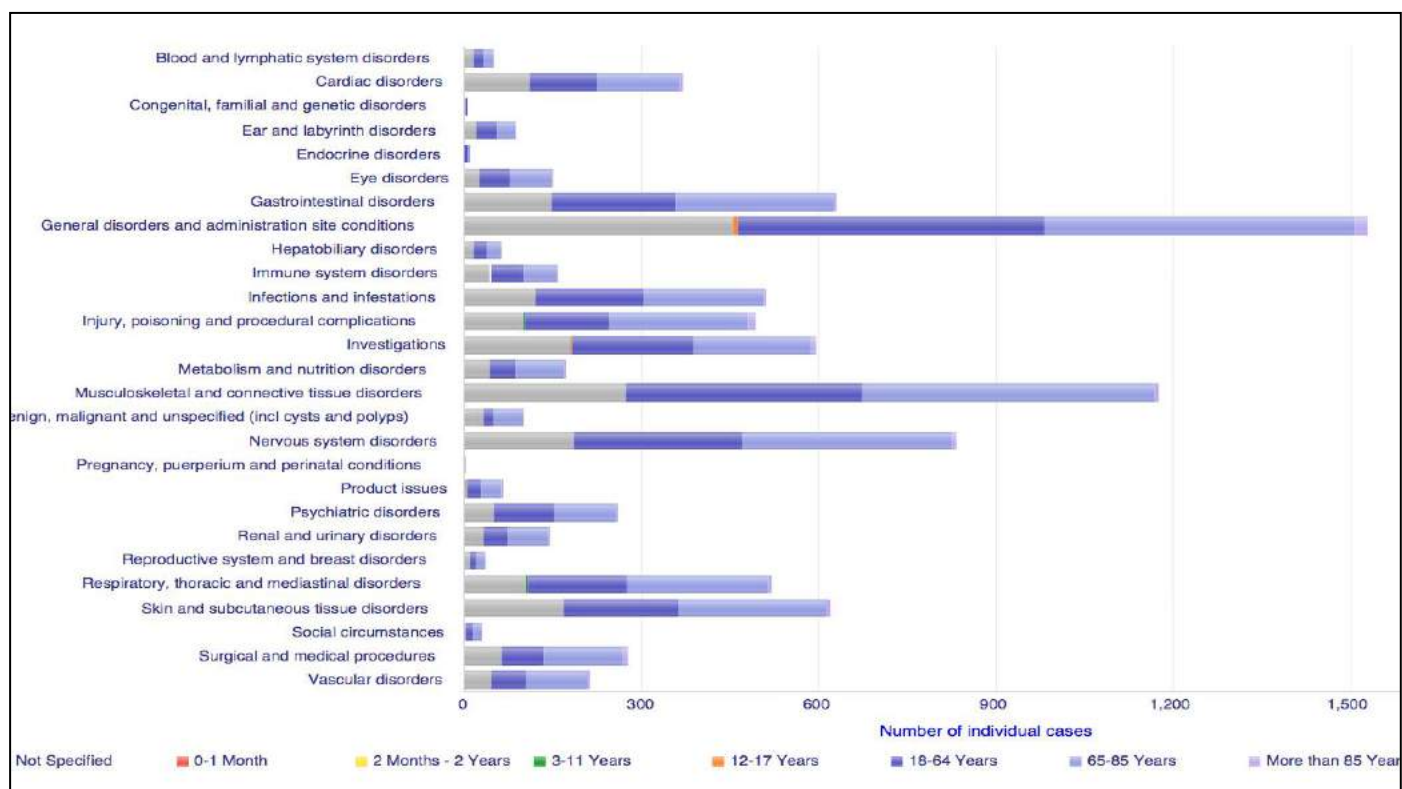
Annex 2. Figura 1. Subgrups assaig FOURIER



Annex 3. Figura 2. Subgrups ODYSSEY OUTCOMES



Annex 4. Figura 3. Sospita de reaccions adverses notificades amb evolocumab



Annex 5. Figura 4. Sospita de reaccions adverses notificades amb alirocumab

