



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ALIROCUMAB/V1/22042016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia

Fecha de publicación: 22 de abril de 2016

La hipercolesterolemia es la alteración lipídica más frecuente y constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, la primera causa de muerte en la población española (1,2).

Aproximadamente un 25 % de adultos que acuden a las consultas de atención primaria o especializada presentan dislipemia (alteración en los niveles de lípidos plasmáticos) (3). Aproximadamente el 70 % son hipercolesterolemias puras y el 25 % dislipemias mixtas, en las que también están elevados los niveles de triglicéridos (4).

Entre las hipercolesterolemias primarias podemos distinguir la hipercolesterolemia poligénica (HP; no familiar), que representa el 80 % de las hipercolesterolemias primarias, y la hipercolesterolemia familiar (HF). En la HP intervienen factores poligénicos en interacción con factores ambientales, especialmente la dieta (5).

La HF es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante, debida en la mayoría de los casos a mutaciones en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La HF se manifiesta desde el nacimiento y causa un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), xantomas y enfermedad coronaria prematura (6). Históricamente, la prevalencia de la forma heterocigota (HFHe) se ha estimado en una de cada 500 personas y la frecuencia de la forma homocigota (HFHo) en una de cada 1.000.000 personas, aunque estos valores históricos podrían estar infraestimados (7,8). Con respecto a la prevalencia global de HF en España, se calcula que la padecen aproximadamente 92.200 sujetos (4). En España se han identificado al menos 44 casos de HFHo confirmados genéticamente (8).

Actualmente se considera que las decisiones sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia se deben basar en una evaluación conjunta de los niveles de C-LDL y en la valoración global del riesgo cardiovascular de cada individuo (9, 10). Hay un debate abierto sobre cuál debería ser el objetivo de reducción de C-LDL, si estableciendo unos valores concretos a alcanzar o recomendando porcentajes de reducción respecto al basal en función del riesgo cardiovascular. En cualquier caso, el objetivo último del tratamiento es la reducción de los acontecimientos cardiovasculares, más allá del control de los parámetros lipídicos, siendo los acontecimientos cardiovasculares mayores (MACE: muerte por cualquier causa, infarto de miocardio e ictus) la variable compuesta más adecuada para evaluar la eficacia de tratamientos hipolipemiantes en ensayos clínicos (11).

Se ha demostrado que la reducción de los niveles de C-LDL con estatinas en pacientes con factores de riesgo cardiovascular disminuye el riesgo de presentar acontecimientos cardiovasculares y disminuye la mortalidad, por lo que, junto con la intervención en el estilo de vida, las estatinas constituyen el tratamiento farmacológico de elección de las hipercolesterolemias (11).

En pacientes con HF, el tratamiento se basa en una combinación de estilo de vida y tratamiento farmacológico intensivo de la hipercolesterolemia con estatinas, con o sin otros fármacos hipolipemiantes (ej.: ezetimiba, resinas). La aféresis de LDL es un tratamiento adicional a considerar en los pacientes homocigotos y en los heterocigotos graves resistentes al tratamiento, aunque presenta limitaciones prácticas (6, 7, 8). En muchos casos de HFHo y de HFHe los fármacos disponibles no son suficientes para conseguir un control adecuado del C-LDL (8,12). Asimismo, un porcentaje significativo de pacientes (entre un 10-15 % en datos de práctica clínica) presentan intolerancia a estatinas, principalmente por mialgia acompañada de elevaciones significativas de creatina kinasa (CK), que pueden llegar a miositis y rabdomiolisis en los casos más severos (13).

ALIROCUMAB (PRALUENT®) (14)

Alirocumab (SAR236553/ REGN727) es un anticuerpo monoclonal que pertenece a la nueva clase de hipolipemiantes inhibidores de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/ kexina tipo 9).

Ha sido autorizado en adultos con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia no familiar e hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipemia mixta primaria, como adyuvante a la dieta, en combinación con una estatina o con una estatina y otro hipolipemiente en pacientes que no alcanzan el objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatinas, o en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes en pacientes con intolerancia o contraindicación a estatinas.

Se presenta en forma de solución inyectable en pluma precargada o jeringa precargada para administración por vía subcutánea. Las plumas y jeringas precargadas administran una dosis fija de 75 mg ó 150 mg de alirocumab.

La dosis inicial es de 75 mg cada 2 semanas. En pacientes que requieran una reducción mayor en el C-LDL (>60 %) se puede considerar una dosis inicial de 150 mg cada 2 semanas. La dosis se ajustará según la respuesta obtenida. Se debe utilizar la mínima dosis necesaria para obtener la reducción deseada en el C-LDL.

Farmacología

Alirocumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une selectivamente a la PCSK9 circulante y evita la degradación de los receptores de LDL mediada por PCSK9. Como consecuencia se produce una disminución en los niveles de C-LDL en plasma.

Eficacia

La evaluación de la eficacia de alirocumab para disminuir el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (poligénica y familiar heterocigótica) o hiperlipemia mixta primaria se basa en 10 ensayos clínicos del programa ODYSSEY. Son estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo, con una duración de tratamiento entre 6 y 24 meses (15).

Tres de los estudios fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes con HFHe que no estaban controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes. En los estudios FH I y FH II el control inadecuado se definió como un C-LDL ≥ 70 mg/dL en pacientes con enfermedad cardiovascular o ≥ 100 mg/dL en pacientes sin enfermedad cardiovascular (15,16). En el estudio HIGH FH se incluyeron pacientes con C-LDL ≥ 160 mg/dL. La duración de los tres estudios es de 18 meses y el comparador placebo (15).

Los estudios COMBO I (15, 17) y COMBO II (15,18) fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes sin HF (con hipercolesterolemia primaria poligénica o dislipemia mixta primaria) con elevado riesgo cardiovascular que no estaban controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de estatina. El control inadecuado se definió como un C-LDL ≥ 70 mg/dL en pacientes con enfermedad cardiovascular o ≥ 100 mg/dL en pacientes con factores que confieren un riesgo cardiovascular muy elevado pero sin enfermedad cardiovascular. El estudio COMBO I fue de 52 semanas de duración, controlado con placebo. La duración del estudio COMBO II es de 104 semanas y el comparador es ezetimiba.

El estudio ALTERNATIVE fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia primaria (no familiar o HFHe) y con riesgo cardiovascular moderado, elevado o muy elevado, con intolerancia a estatinas¹⁵. La intolerancia a estatinas fue definida como la imposibilidad de tolerar al menos dos estatinas: una a la dosis menor diaria de inicio y otra a cualquier dosis, debido a síntomas musculares que aparecieron o aumentaron durante el tratamiento con la estatina y desaparecieron al interrumpir el tratamiento. Este estudio consta de 6 periodos: screening, lavado, placebo run-in, tratamiento doble ciego de 24 semanas de duración, seguimiento y extensión abierta opcional. En el período de tratamiento doble ciego los pacientes fueron aleatorizados (2:2:1) a alirocumab, ezetimiba o atorvastatina 20 mg (brazo de reexposición a estatinas).

El estudio MONO fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en monoterapia, en pacientes con hipercolesterolemia primaria poligénica o dislipemia mixta primaria y riesgo cardiovascular moderado (15,19,20). Se incluyeron pacientes con C-LDL entre 100 mg/dL y 190 mg/dL. La definición de riesgo cardiovascular moderado fue riesgo de enfermedad cardiovascular mortal a los 10 años ≥ 1 % y < 5 % usando SCORE. La duración del tratamiento fue de 24 semanas y el comparador fue ezetimiba.

El estudio OPTIONS I, de 24 semanas de duración, evaluó la eficacia y seguridad de añadir alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia primaria (poligénica o HFHe) que no estaban adecuadamente controlados con dosis moderadas de atorvastatina (20 mg o 40 mg) (15,21). El control inadecuado se definió como un C-LDL ≥ 70 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular muy elevado o ≥ 100 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Los comparadores fueron tres estrategias terapéuticas: añadir ezetimiba, doblar la dosis de atorvastatina o cambiar de atorvastatina a rosuvastatina 40 mg (sólo para los pacientes que estaban con atorvastatina 40 mg). El diseño del estudio OPTIONS II fue similar, con la diferencia de que la estatina de base era rosuvastatina (10 mg ó 20 mg) y los comparadores fueron únicamente añadir ezetimiba o doblar la dosis de rosuvastatina.

El estudio LONG TERM se diseñó para evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de alirocumab en pacientes con HFHe o sin HF pero con cardiopatía isquémica establecida o riesgo cardiovascular equivalente en los que no se consigue reducir adecuadamente los niveles de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otros hipolipemiantes (15,22). Uno de los objetivos secundarios fue la evaluación del efecto de alirocumab comparado con placebo en los niveles de C-LDL tras 24 semanas de tratamiento. La duración del tratamiento es de 18 meses (78 semanas).

En todos los estudios fase 3, alirocumab se añadió a la dosis máxima tolerada de estatina, excepto en los estudios MONO y ALTERNATIVE, en los que alirocumab no se añadió a una estatina,

y los estudios OPTIONS I y OPTIONS II, en los que alirocumab se añadió a una dosis subóptima de atorvastatina o rosuvastatina.

Se estudiaron dos pautas posológicas de alirocumab. En 8 estudios (que representan el 49 % de los pacientes tratados con alirocumab) se utilizó una dosis inicial de 75 mg cada dos semanas con aumento de dosis en la semana 12 a 150 mg cada dos semanas si en la semana 8 el C-LDL no había disminuido por debajo de un valor pre especificado. En 2 estudios (HIGH-FH y LONG TERM) se administró 150 mg cada dos semanas como dosis inicial y de mantenimiento.

La variable principal en todos estos estudios fue el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24 en la población ITT, excepto en el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM, cuyo objetivo principal era la descripción de la seguridad.

Aproximadamente el 96 % de los pacientes presentaban un riesgo cardiovascular elevado o muy elevado. El 64 % de los pacientes tenían cardiopatía isquémica y el 32 % tenían un riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica. El 31 % de los pacientes tenían diabetes mellitus, el 70 % hipertensión arterial y el 19 % eran fumadores (15). En la tabla 1 se presenta la edad, riesgo cardiovascular y tipo de hipercolesterolemia de los pacientes incluidos en cada estudio (15).

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Ensayo clínico/N	Edad (años) media (SD)	Riesgo cardiovascular			Tipo de hipercolesterolemia	
		Muy elevado	Elevado	Moderado	HFHe	No HFHe
FH I (N=486)	52 (13)	249 (51 %)	237 (49 %)	0	486 (100 %)	0
FH II (N=249)	52 (13)	96 (39 %)	153 (61 %)	0	249 (100 %)	0
HIGH FH (N=107)	51 (13)	61 (57 %)	46 (43 %)	0	107 (100 %)	0
COMBO I (N=316)	63 (9)	316 (100 %)	0	0	0	316 (100 %)
COMBO II (N=720)	62 (9)	720 (100 %)	0	0	0	720 (100 %)
ALTERNATIVE (N=314)	63 (10)	170 (54 %)	89 (28 %)	43 (14 %)	47 (15 %)	267 (85 %)
MONO (N=103)	60 (5)	0	0	103 (100 %)	0	103 (100 %)
LONG TERM (N=2341)	61 (10)	2141 (92 %)	200 (9 %)	0	415 (18 %)	1926 (82 %)

N: Número de pacientes aleatorizados

En la tabla 2 se presentan los resultados de eficacia de alirocumab en la reducción de C-LDL de los ensayos clínicos de fase 3 pivotaes para las indicaciones autorizadas (15).

Alirocumab redujo sustancialmente los niveles de C-LDL en la semana 24, con diferencias estadísticamente significativas frente a placebo y frente a ezetimiba. La reducción en C-LDL a las 24 semanas con alirocumab fue en torno al 50 % respecto al dato basal, a excepción del estudio LONG TERM que fue de un 61 %. Fue un 39 %-62 % mayor que con placebo y aproximadamente un 30 % mayor que con ezetimiba. No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el efecto reductor del C-LDL de alirocumab según los subgrupos analizados (incluyendo sexo, edad,

índice de masa corporal, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica moderada, intensidad del tratamiento con estatina).

Tabla 2. Efecto de alirocumab frente al control en la variable principal. Ensayos clínicos fase 3 en hipercolesterolemia primaria (poligénica y familiar heterocigótica) o hiperlipemia mixta primaria:

Ensayo clínico / N*	C-LDL basal (media, mg/dL)	C-LDL semana 24 (media, mg/dL)	% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	Diferencia aliro-control en el % de cambio de C-LDL (IC 95 %)
FH I (EFC12492) N=485				
Aliro 75/150mg (n= 322)	144,7	71,3	-48,8	-57,9 (-63,3 a -52,6)
Placebo (n=163)	144,4	155,6	9,1	
FH II (R727-CL-1112) N=247				
Aliro 75/150mg (n= 166)	134,6	67,7	-48,7	-51,4 (-58,1 a -44,8)
Placebo (n= 81)	134,0	136,6	2,8	
High FH (EFC12732) N=106				
Aliro 150 mg (n=71)	196,3	107,0	-45,7	-39,1 (-51,1 a -27,1)
Placebo (n=35)	201,0	182,3	-6,6	
COMBO I (EFC11568) N=311				
Aliro 75/150mg (n=205)	100,3	50,4	-48,2	-45,9 (-52,5 a -39,3)
Placebo (n=106)	104,6	100,0	-2,3	
COMBO II (EFC11569) N=707				
Aliro 75/150mg (n=467)	108,3	51,6	-50,6	-29,8 (-34,4 a -25,3)
Ezetimiba (n=240)	104,5	82,5	-20,7	
ALTERNATIVE (R727-CL-1119) N=248				
Aliro 75/150mg (n=126)	191,1	108,5	-45,0	-30,4 (-36,6 a -24,2)
Ezetimiba (n=122)	194,2	159,9	-14,6	
MONO (EFC11716) N=103				
Aliro 75/150mg (n=52)	141,1	72,9	-47,2	-31,6 (-40,2 a -23,0)
Ezetimiba (n=51)	138,3	116,8	-15,6	
LONG TERM (LTS11717) N=2310				
Aliro 150 mg (n=1530)	122,8	48,3	-61,0	-61,9 (-64,3 a -59,4)
Placebo (n=780)	122,0	118,9	+0,8	

* n: Población ITT: pacientes aleatorizados con variable principal evaluable. Aliro:alirocumab.

El aumento de dosis de alirocumab de 75 mg cada 2 semanas a 150 mg cada 2 semanas dio lugar a una reducción adicional de C-LDL de 14 % en los pacientes que estaban en tratamiento con estatinas y de un 3 % en los pacientes que no estaban en tratamiento con estatinas.

Alirocumab también mejoró otros parámetros lipídicos: redujo los niveles de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (C-no-HDL), Apo B, colesterol total (CT), Lp (a), triglicéridos (TG) y aumentó los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y Apo A-1 (15).

El efecto hipolipemiente de alirocumab se observa a los 15 días y es máximo aproximadamente a las 4 semanas. Dicho efecto persiste al menos 52 semanas y en el estudio LONG TERM se mantuvo hasta 78 semanas (15).

Seguridad

La información sobre seguridad de alirocumab se basa en 3340 sujetos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria que lo han recibido durante los estudios de fase 2/3, que representa una exposición de 3.450 pacientes-año (fecha de corte 31 de agosto de 2014). El número de sujetos que recibieron alirocumab durante al menos 6 meses, 12 meses y 18 meses, fue de 2856, 2408 y 639, respectivamente (15).

No se ha observado diferencia en el perfil de reacciones adversas entre la dosis alta y baja de alirocumab (dosis inicial y de mantenimiento de 150 mg cada dos semanas o dosis inicial de 75 mg cada dos semanas con aumento de dosis a 150 mg cada dos semanas si en la semana 8 el C-LDL no ha disminuido por debajo de un valor pre especificado) aunque no han sido comparadas dentro del mismo ensayo clínico. El perfil de seguridad de alirocumab observado en los estudios a corto plazo es similar al de los grupos control.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de administración (incluyendo eritema, picor, hinchazón, dolor), signos y síntomas en el tracto respiratorio superior (principalmente dolor orofaríngeo, rinorrea y estornudos) y prurito (14).

Se notificaron reacciones en el lugar de administración en el 6,1 % de los pacientes tratados con alirocumab frente al 4,1 % de los pacientes que recibieron placebo. En la mayoría de los casos las reacciones fueron leves y transitorias. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a esta causa fue comparable en los dos grupos (0,2 % en el grupo tratado con alirocumab frente a 0,3 % en el grupo placebo). Las reacciones alérgicas fueron más frecuentes en grupo tratado con alirocumab que en el grupo control (8,1 % frente a 7 %), principalmente debido a la diferencia en la incidencia de prurito, en general leve y transitorio. Se han notificado casos raros de reacciones alérgicas, en algunos casos graves (14).

El 4,8 % (147/3033) de los pacientes tratados con alirocumab en los ensayos clínicos de fase 3 desarrollaron anticuerpos anti-alirocumab, frente al 0,6 % (10/1708) de los pacientes del grupo control. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-alirocumab tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas en el lugar de administración que los pacientes que no los desarrollaron (10,2 % frente a 5,9 %). El 1,2 % (36/3033) de los pacientes tratados con alirocumab desarrollaron anticuerpos neutralizantes. No se identificaron problemas de seguridad específicos de los pacientes que desarrollaron anticuerpos neutralizantes y en la mayoría de los casos no se asoció con pérdida de eficacia (15).

El 23,8 % de los pacientes que recibieron alirocumab tuvieron dos medidas consecutivas de C-LDL <25 mg/dL y un 8,6 % de los pacientes tuvieron dos medidas consecutivas de C-LDL <15 mg/dL, la mayoría de los cuales recibieron una dosis inicial y de mantenimiento de 150 mg. No se observaron reacciones adversas relacionadas con estos bajos niveles de C-LDL (15). Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de pocos pacientes y se desconoce el efecto a largo plazo de mantener niveles tan bajos de C-LDL.

Durante los estudios de fase 2/3 se notificaron eventos neurocognitivos en el 0,8 % (21/2476) de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,7 % (9/1276) de los pacientes tratados con placebo (15).

En el estudio LONG TERM de seguridad y tolerabilidad a largo plazo, con una exposición media de 70 semanas, la incidencia de las siguientes reacciones adversas fue mayor en el grupo de alirocumab que en el grupo placebo: reacciones en el lugar de la administración (5,9 % frente a 4,2 %), mialgia (5,4 % frente a 2,9 %), eventos

neurocognitivos (1,2 % frente a 0,5 %) y eventos oftalmológicos (2,9 % frente a 1,9 %) (22). Los eventos neurocognitivos incluyeron amnesia, alteración de la memoria y confusión.

Alirocumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y existe una experiencia muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²), por lo que se debe usar con precaución en estas poblaciones (14).

Alirocumab no se ha estudiado en niños ni adolescentes (14).

La información del tratamiento con alirocumab en pacientes mayores de 75 años es limitada, aunque no se han detectado problemas de seguridad en esta población. De los 3340 pacientes tratados con alirocumab, 1158 (34,7 %) tenían edad igual o superior a 65 años y 241 (7,2 %) tenían edad igual o superior a 75 años (14).

Acontecimientos cardiovasculares

No se dispone de resultados de estudios específicos de morbi-mortalidad CV con alirocumab. Los datos disponibles al respecto se limitan a un análisis exploratorio preespecificado de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) que se ha realizado con todos los datos de los estudios de fase III (15) y un análisis *post hoc* de MACE en el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM (22).

En el análisis exploratorio de MACE (incluye muerte por cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, ictus isquémico y hospitalización por angina inestable) que se ha realizado con todos los datos de los estudios de fase 3, el riesgo en el grupo de alirocumab fue de un 1,6 % (52/3182) frente a un 1,8 % (33/1792) en el grupo control [Hazard Ratio (IC95 %): 0,81 (0,52 a 1,25)]. La tasa de incidencia fue de 1,5 por 100 pacientes-año en el grupo de alirocumab frente a 1,8 por 100 pacientes-año en el grupo control¹⁵. El limitado número de MACE observado en los estudios de fase 3 no permite establecer si alirocumab da lugar a beneficio cardiovascular.

En el análisis *post hoc* de MACE realizado en el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM, el número de MACE confirmados por adjudicación fue 27/1550 (1,7 %) en el grupo tratado con alirocumab frente a 26/788 (3,3 %) en el grupo placebo [Hazard Ratio (IC95 %): 0,52 (0,31 a 0,90)] (22). El análisis sugiere que alirocumab (más terapia habitual) podría reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola.

Mortalidad:

En un análisis descriptivo conjunto de los estudios fase 3, se ha notificado una proporción de muertes ligeramente inferior en los pacientes tratados con alirocumab (0,6 %, 20/3182) que en los pacientes del grupo control (0,9 %, 17/1792) (15). En el estudio LONG TERM la incidencia de efectos adversos que dieron lugar a muerte fue de 0,5 % (8/1550) en el grupo de alirocumab frente a 1,3 % (10/788) en el grupo placebo (22).

DISCUSIÓN

Alirocumab ha sido desarrollado para el tratamiento de pacientes en los que no se consigue reducir adecuadamente los niveles de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otros hipolipemiantes. Los pacientes incluidos en el programa de desarrollo clínico pertenecen principalmente a tres poblaciones de pacientes: (a) HFHe, (b) pacientes sin HF pero con elevado/muy elevado riesgo cardiovascular, y (c) pacientes con intolerancia a estatinas. El desarrollo de alirocumab se ha centrado en pacientes con hipercolesterolemia poligénica, HFHe o hiperlipemia mixta, no se ha estudiado en pacientes con HFHo.

Alirocumab ha demostrado disminuir sustancialmente el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, tanto en monoterapia como en combinación con estatinas. En HP, HFHe e hiperlipemia mixta, la reducción de C-LDL obtenida en los ensayos clínicos a corto plazo (24 semanas) ha sido un 39 %-62 % mayor que con placebo y aproximadamente un 30 % mayor que con ezetimiba, con un perfil de seguridad similar al grupo comparador. Asimismo, alirocumab redujo otros parámetros lipídicos como C-no-HDL, CT, Lp (a) y produjo un aumento del C-HDL. La eficacia de alirocumab en la mejora del perfil lipídico se considera elevada y convincentemente establecida (15).

Actualmente se encuentra autorizado también evolocumab, del mismo grupo terapéutico y con las mismas indicaciones que alirocumab, aunque incluye también el tratamiento de pacientes con HFHo (23). Análogamente a alirocumab, en HP, HFHe e hiperlipemia mixta, evolocumab mostró reducir el C-LDL en los ensayos clínicos a corto plazo (12 semanas). Las reducciones parecen ser del orden de aquellas obtenidas con alirocumab (reducciones del 57 %-74 % mayores que con placebo y del 38 %-46 % mayores que con ezetimiba), si bien deben tenerse en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas. Al igual que alirocumab, evolocumab redujo otros parámetros lipídicos como C-VLDL, CT, Lp (a) y aumentó el C-HDL.

El perfil de seguridad de evolocumab también fue similar al grupo comparador. No se dispone de estudios comparativos entre ambos fármacos y deben tenerse en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas.

Debido a que el objetivo del tratamiento de las hiperlipemias es prevenir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad, una importante limitación de la información disponible sobre alirocumab es la falta de datos de eficacia en ensayos clínicos que utilicen como variable principal una variable de morbimortalidad. Esta limitación de información se hace extensible a evolocumab. La asociación entre la reducción del C-LDL y la prevención de la morbimortalidad ha sido bien establecida para fármacos como las estatinas. Sin embargo, debido a que alirocumab y evolocumab son hipolipemiantes con un nuevo mecanismo de acción, se desconoce en qué medida la reducción de los niveles de C-LDL observada se correlaciona con una disminución del riesgo CV. En ausencia de estos datos, es difícil establecer la relevancia clínica del efecto hipolipemiente observado con ambos fármacos.

El análisis exploratorio de MACE realizado con todos los datos de los estudios de fase 3 descarta razonablemente que alirocumab tenga un efecto negativo sobre la morbi-mortalidad cardiovascular (15). El análisis *post hoc* de MACE realizado en el estudio de seguridad a largo plazo (LONG TERM) sugiere que la reducción en C-LDL con alirocumab podría asociarse a una reducción de los eventos cardiovasculares (15,22). No obstante, debido a que los datos disponibles son limitados y se trata de un estudio diseñado para describir la seguridad, no es posible realizar una conclusión definitiva al respecto. Se está realizando un ensayo clínico de resultados cardiovasculares (Estudio Odyssey Outcomes, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01663402), en pacientes con un SCA reciente. Se llega a conclusiones similares al analizar los datos de evolocumab al respecto (basados en análisis exploratorios de estudios). Para el caso de evolocumab, se está realizando un estudio en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular evidente (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01764633).

La duración de la exposición a alirocumab todavía es limitada, como ocurre con evolocumab, por lo que no hay suficiente información para establecer el perfil de seguridad a largo plazo, especialmente las consecuencias de mantener niveles extremadamente bajos de C-LDL.

Dadas las incertidumbres mencionadas sobre las consecuencias clínicas de la reducción en los niveles de C-LDL obtenidas con alirocumab en términos de beneficio cardiovascular y la limitada información sobre la seguridad a largo plazo de este tratamiento crónico con un nuevo mecanismo de acción, alirocumab es una opción de tratamiento en pacientes cuyo riesgo de eventos coronarios es muy alto (por ejemplo aquellos que ya han tenido un evento) y que no pueden utilizar estatinas o que pudiendo hacerlo, no han tenido una respuesta adecuada (ya sea porque no han podido tolerar estatinas a las dosis indicadas o porque la respuesta no ha sido suficiente). En pacientes diabéticos de alto riesgo que mantengan niveles muy elevados de C-LDL y no puedan utilizar estatinas o que no puedan tolerar dosis moderadas de estas, podría considerarse la utilización de alirocumab si el resto de las alternativas terapéuticas no se consideran adecuadas.

CONCLUSIÓN

Alirocumab ha mostrado una reducción sustancial de los niveles de C-LDL en pacientes con HFHe, hipercolesterolemia poligénica e hiperlipemia mixta. No se ha estudiado en pacientes con HFHo. Alirocumab y evolocumab son opciones alternativas, salvo para la indicación de HFHo, sin que por el momento se disponga de evidencia de superioridad de uno sobre otro para la toma de decisiones clínicas. Dada la ausencia de estudios de morbimortalidad en el momento actual y la limitada información sobre la seguridad a largo plazo, su uso se considerará preferentemente en las siguientes situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de C-LDL en las cuales existen opciones de tratamiento muy limitadas, siempre asociado a una dieta baja en grasas y a la dosis máxima tolerada de estatinas:

a) Pacientes adultos con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigótica (6) en los que:

-o existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas (13)

-o en los que un tratamiento hipolipemiente intensivo con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otros hipolipemiantes) ha sido insuficiente, una vez descartada falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.

b) Pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria que presenten enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) clínica en los que:

-o existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas (13)

-o en los que un tratamiento hipolipemiente intensivo con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otros hipolipemiantes) ha sido insuficiente, una vez descartada falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Alirocumab ha sido financiado en pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- a) *Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas;*
- b) *Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas;*
- c) *Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo C-LDL sea superior a 100 mg/dl.*

Definiciones:

Intolerancia a estatinas (13): síndrome clínico caracterizado por:

- 1) Incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis;
- 2) Asociada con efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías de laboratorio significativas;
- 3) Resolución de síntomas o de las anomalías de laboratorio, o mejora significativa, tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina;
- 4) 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.

REFERENCIAS

1. Rodríguez F, Banegas JR, Guallar P, Villar F y Gutiérrez JL. Epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares. En: Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. Elsevier España, S.L. 2008.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>
3. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio HISPALIPID. Med Clin (Barc) 2006; 127:331-4.
4. Royo MA, Lobos JM, Millán J, Villar F, Brotons C, Camafort M et al. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIP/SEA. Med Clin (Barc) 2011; 137 (1): 30.e1-30.e13.
5. Pedro-Botet J, Masana L y Carmena R. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. En Farreras-Rozman. Medicina Interna. Metabolismo y Nutrición. Endocrinología. Decimoséptima edición. 2014. Elsevier España, S.L.
6. Mata, P, Alonso R, Ruiz A, González-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.
7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014; 35: 2146.

8. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF). *Clin Invest Arterioscl* 2015; 27 (2): 80-96.
9. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
10. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
11. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf.
12. Pérez de la Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muñoz O et al, for the SAFEHEART investigators. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with Familial Hypercholesterolemia. 5-year SAFEHEART Registry follow-up. *JACC* 2016; 67 (11): 1278-85.
13. 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.
14. Ficha Técnica de Alirocumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf.
15. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Praluent. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf.
16. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, Kees Hovingh G, Ceska R, Dufour R et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015 Sep 1. pii: ehv370. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26330422.
17. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169(6):906-915.
18. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al; Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36(19):1186-94.
19. Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol* 2015; 11(1):27-37.
20. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, Kastelein JJP, Colhoun HM, Robinson JG, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014; 176(1):55-61.
21. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8):3140-8.
22. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16):1489-99.
23. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Repatha. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf.



GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.