

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia

IPT, 12/2020. V2

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2020¹

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. Con respecto a la prevalencia global de HF en España, se calcula que la padecen aproximadamente 92.200 sujetos (4). En cuanto a la HF Homocigota, recientemente se han publicado los datos de 90 pacientes detectados en España (7).

Aunque la Hipercolesterolemia Familiar heterocigota (HFHe) comporta un riesgo vascular muy elevado comparado con la población general libre de enfermedad, el riesgo no es homogéneo para todos los pacientes con HFHe, siendo mucho mayor en hombres, cLDL > 250 mg/dL sin tratamiento, coexistencia de hipertensión arterial, diabetes, obesidad, tabaquismo y Lp(a) > 50 mg/dL (6).

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 (8-10). 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 cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) 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) (8,9). En muchos casos de HFHo y casos graves de HFHe, los fármacos disponibles no son suficientes para conseguir un control adecuado del C-LDL y la aféresis de LDL es un tratamiento adicional a considerar, aunque presenta limitaciones prácticas (8,9). 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 (12).

EVOLOCUMAB (REPETHA®) (13)

Evolocumab (AMG 145) es el primer principio activo autorizado de una nueva clase de hipolipemiantes, los inhibidores de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/ kexina tipo 9).

Fue inicialmente autorizado en 2015 para el tratamiento de 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 hipolipemiante 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. También fue autorizado inicialmente en pacientes a partir de 12 años de edad para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica, en combinación con otros hipolipemiantes.

En 2018 obtuvo la indicación adicional en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica) para reducir el riesgo cardiovascular disminuyendo los niveles de C-LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo, en combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes, o solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Se presenta en forma de solución inyectable en pluma precargada para administración por vía subcutánea. La pluma precargada administra una dosis fija de 140 mg de evolocumab.

La pauta posológica en hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta, así como en enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes. En hipercolesterolemia familiar homocigótica la dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes, que se puede aumentar a 420 mg cada 2 semanas si al cabo de 12 semanas no se ha obtenido respuesta. Los pacientes que están recibiendo aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada 2 semanas para coincidir con el programa de aféresis.

Farmacología

Evolocumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 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.

¹ Fecha de adopción de la actualización de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020

Eficacia

Hipercolesterolemia primaria (poligénica y familiar heterocigótica) o hiperlipemia mixta primaria:

La evaluación de la eficacia de evolocumab para disminuir el C-LDL se basó en cuatro ensayos clínicos de fase 3 de 12 semanas de duración y en un ensayo clínico a más largo plazo (52 semanas). Además, se presentaron los resultados de análisis intermedios de tres estudios de extensión abiertos que se estaban llevando a cabo en el momento de la solicitud inicial de la autorización de comercialización (14).

Los cuatro estudios de 12 semanas de duración (MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2 y RUTHERFORD-2) fueron estudios aleatorizados, doble ciego, comparados con placebo y/o ezetimiba. Las variables co-primarias fueron el porcentaje de cambio en C-LDL respecto al nivel basal en la semana 12 y la media del porcentaje de cambio en C-LDL respecto al nivel basal en las semanas 10 y 12. En los cuatro estudios se investigaron dos pautas posológicas de evolocumab: 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes.

El estudio MENDEL-2 evaluó la eficacia y seguridad de evolocumab en ausencia de una estatina comparado con placebo y con ezetimiba, en sujetos con bajo riesgo cardiovascular (menor del 10% a los 10 años, según la ecuación del estudio de Framingham) (14,15).

En el estudio LAPLACE-2 se evaluó la eficacia y seguridad de evolocumab comparado con placebo y ezetimiba, cuando se utilizan en combinación con una estatina (atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina) (14,16). Se realizó una primera aleatorización a 5 grupos de estatinas: atorvastatina 10 mg, atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 5 mg, rosuvastatina 40 mg y simvastatina 40 mg. Tras un período abierto de estabilización lipídica de 4 semanas, los pacientes en tratamiento con simvastatina o rosuvastatina fueron aleatorizados a evolocumab 140 mg cada dos semanas, evolocumab 420 mg una vez al mes o placebo. En los grupos de atorvastatina, además de las dos dosis de evolocumab y el placebo, hubo un cuarto brazo de comparación con ezetimiba.

El estudio RUTHERFORD-2 evaluó la eficacia y seguridad de evolocumab comparado con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que estaban en tratamiento con una dosis estable de estatina con o sin ezetimiba (14,17).

En el estudio GAUSS-2 se evaluó la eficacia y seguridad de evolocumab comparado con ezetimiba en pacientes con intolerancia a estatinas, definida como incapacidad para tolerar al menos dos estatinas, debido a miopatía intolerable que mejoró o se resolvió disminuyendo la dosis de estatina o suspendiendo el tratamiento (14,18).

En la tabla 1 se muestran algunas características basales relevantes de los pacientes incluidos en cada estudio (14). Entre otros, se excluyeron pacientes con: niveles de triglicéridos en ayunas superiores a 400 mg/dL, eventos cardiovasculares graves recientes, insuficiencia cardíaca grados III y IV, enfermedad renal o hepática grave, diabetes tipo I.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características basales	20110114 Mendel-2	20110115 Laplace-2	20110117 Rutherford-2	20110116 Gauss-2
Edad (años) Media (SD)	53(12)	60 (10)	51 (13)	62 (10)
Cardiopatía isquémica	<1%	23%	31%	29%
DM2	<1%	16%	7%	20%
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica	10%	20%	59%	32%
Riesgo según guía ESC/EAS (%)				
Muy elevado	8%	43%	42%	56%
Elevado	2%	5%	58%	9%
Moderado	57%	43%	0%	29%
Bajo	33%	9%	0%	6%
LDL-C (mg/dL) Media (SD)	142,9 (22,9)	109,1 (41,1)	155,5 (44,9)	193,1 (58,5)

En la tabla 2 (al final del documento) se presentan los resultados de eficacia de evolocumab en la reducción de C-LDL, frente a placebo y frente a ezetimiba, de los ensayos clínicos de fase 3 de 12 semanas de duración, en pacientes con hipercolesterolemia poligénica, hipercolesterolemia familiar heterocigótica e hiperlipemia mixta (14).

Los resultados fueron consistentes en todos los estudios, mostrando que evolocumab (a las dos pautas posológicas estudiadas) dio lugar a disminuciones de C-LDL en la semana 12 estadísticamente significativas, frente a placebo y frente a ezetimiba. La reducción en C-LDL con evolocumab fue un 57%-74% mayor que con placebo y un 38%-46% mayor que con ezetimiba. Los resultados también fueron consistentes en todos los subgrupos analizados (raza, sexo, edad, región, riesgo cardiovascular basal, intensidad del tratamiento con estatina, etc.)

Evolocumab 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), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL), triglicéridos (TG) y aumentó los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL).

La persistencia del efecto y la tolerabilidad a más largo plazo se evaluó en el estudio DESCARTES (20110109), de 52 semanas de duración, en pacientes que recibían tratamiento hipolipemiente optimizado pero no habían alcanzado su objetivo de C-LDL (14,19). Los sujetos fueron aleatorizados a evolocumab 420 mg una vez al mes o placebo. La variable principal fue el porcentaje de cambio en C-LDL respecto al nivel basal en la semana 52. Evolocumab dio lugar a una disminución significativa en C-LDL en la semana 12 que se mantuvo hasta la semana 52. La diferencia frente al tratamiento estándar en la semana 52 fue de un -59% (IC 95% -64% a -55%).

Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios de extensión abiertos: el estudio OSLER-1 (20110110) (14,20), de 5 años de duración, en el que podían participar los pacientes que hubieran completado alguno de los estudios de fase II, y el estudio OSLER-2 (20120138), de 2 años de duración, que incluyeron sujetos que completaron alguno de los estudios de fase III. Los dos estudios constaban de una primera fase con grupo control de un año de

duración y de una segunda fase en la que todos los pacientes recibieron evolocumab.

Los análisis de los estudios OSLER-1 y OSLER-2 mostraron reducciones significativas de C-LDL con evolocumab respecto al valor basal en comparación con el tratamiento estándar a la semana 12, que se mantuvieron a lo largo de 260 semanas del estudio de extensión abierto en el OSLER-1 y 104 semanas del estudio de extensión abierto en el OSLER-2 (13).

El estudio TAUSSIG (20110271) fue un estudio de extensión abierto de 5 años de duración que se llevó a cabo en pacientes con HF severa, incluyendo HFHo. El estudio constaba de un único brazo de tratamiento con evolocumab. El estudio incluyó 300 pacientes, 106 con HFHo y 194 con HF severa (13). En el grupo de pacientes con HF severa el uso a largo plazo de evolocumab tuvo un efecto continuado en la reducción del C-LDL a lo largo de los 5 años del estudio (13).

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo):

La evaluación de la eficacia en HFHo se basa en un ensayo clínico de fase 2/3 de 12 semanas de duración (TESLA) y en un análisis intermedio de un estudio de extensión abierto (TAUSSIG).

El estudio TESLA (20110233), de fase 2/3, consta de una primera parte de fase 2 abierta en la que 8 sujetos recibieron evolocumab 420 mg una vez al mes durante 12 semanas y una segunda parte de fase 3 aleatorizada, doble ciego, en la que 49 sujetos fueron aleatorizados a evolocumab 420 mg una vez al mes (33 sujetos) o placebo (16 sujetos) durante 12 semanas (21,22). Los sujetos estaban en tratamiento intensivo con estatinas, con o sin ezetimiba, y no estaban recibiendo aféresis. La variable principal de la segunda parte del estudio fue el porcentaje de cambio en C-LDL respecto al nivel basal en la semana 12. El tratamiento con evolocumab dio lugar a una reducción estadísticamente significativa en C-LDL comparado con placebo de un 32%.

El estudio de extensión abierto TAUSSIG se llevó a cabo con sujetos con HFHo que completaron el estudio TESLA y con otros sujetos con HFHo, incluyendo pacientes que recibían aféresis. Además se incluyeron otros pacientes con HF severa no HFHo. Los sujetos con HFHo que no estaban recibiendo aféresis iniciaron tratamiento con una dosis de 420 mg una vez al mes y los sujetos que estaban recibiendo aféresis iniciaron tratamiento con 420 mg cada dos semanas para coincidir con el programa de aféresis. Evolocumab se administra después de la aféresis pero el mismo día. El estudio incluyó 300 pacientes, 106 con HFHo y 194 con HF severa. En la tabla 3 (al final del documento) se presentan los resultados de eficacia de evolocumab en la reducción de C-LDL en el grupo de pacientes con HFHo del estudio TAUSSIG (13).

Reducción del riesgo cardiovascular en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida

El estudio de eventos cardiovasculares con Repatha® (FOURIER) (13,23) fue un estudio aleatorizado, dirigido por eventos, doble ciego de 27.564 pacientes, de edades comprendidas entre 40 y 86 años (edad media 62,5 años), con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida; el 81% había sufrido un infarto de miocardio previo, el 19% había sufrido un ictus previo y el 13% padecía enfermedad arterial periférica sintomática con algún factor que incrementara el riesgo de nuevos eventos y asociada a C-LDL \geq 70 mg/dL. Más del 99% de los pacientes recibía tratamiento con estatinas de moderada o alta intensidad y al menos un tratamiento cardiovascular adicional como agentes antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la ECA o bloqueantes del receptor de angiotensina; la mediana (Q1,Q3) del nivel basal de C-LDL fue 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). El riesgo cardiovascular absoluto estaba balanceado entre los grupos de tratamiento, además del índice de

eventos todos los pacientes tenían al menos 1 factor de riesgo cardiovascular mayor o 2 menores; el 80% tenía hipertensión, el 36% tenía diabetes mellitus, y el 28% eran fumadores diarios. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir Repatha® (140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes) o placebo; los pacientes se siguieron durante una media de 26 meses.

Se observó una reducción sustancial del C-LDL a lo largo del estudio, alcanzando una mediana de rangos de C-LDL de 0,8 a 0,9 mmol/l en cada evaluación; el 25% de los pacientes alcanzaron concentraciones de C-LDL por debajo de 0,5 mmol/L. A pesar de los niveles muy bajos de C-LDL alcanzados, no se observaron nuevos problemas de seguridad. Las frecuencias de diabetes de nueva aparición y de eventos cognitivos fueron comparables en pacientes que alcanzaron niveles de C-LDL $<$ 0,65 mmol/L y aquellos con niveles más altos de C-LDL (13,23).

Repatha® redujo de forma significativa el riesgo de eventos cardiovasculares definido como la variable compuesta de tiempo hasta muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable, que ocurrió en 1.344 pacientes (9,8%) con evolocumab y 1.563 pacientes (11,3%) con placebo (RAR 1,5%, NNT=67) (HR: 0,85; IC95%: 0,79 a 0,92; $p <$ 0,001) (ver tabla 4). La variable combinada secundaria (MACE: muerte CV, IM o ictus) ocurrió en 816 pacientes (5,9%) con evolocumab y 1013 pacientes (7,4%) con placebo (HR: 0,80; IC95%: 0,73 a 0,88; $p <$ 0,001). La mortalidad fue similar en ambos grupos de tratamiento (Tabla 4).

Tabla 4. Efecto de Repatha® en los eventos cardiovasculares mayores

	Repatha (N=13.784)	Placebo (N=13.780)	Hazard ratio ^a
	n (%)	n (%)	(IC 95%)
MACE plus (MACE+ revascularización coronaria, u hospitalización por angina inestable)	1.344 (9,8)	1.563 (11,3)	0,85 (0,79;0,92)
MACE (muerte cardiovascular + infarto de miocardio y/o ictus)	816 (5,9)	1.013 (7,4)	0,80 (0,73;0,88)
Muerte cardiovascular	251 (1,8)	240 (1,7)	1,05 (0,88;1,25)
Mortalidad por cualquier causa	444 (3,2)	426 (3,1)	1,04 (0,91;1,19)
Infarto de miocardio (mortal/no mortal)	468 (3,4)	639 (4,6)	0,73 (0,65;0,82) b
Ictus mortal/no mortal ^c	207 (1,50)	262 (1,90)	0,79 (0,66; 0,95) b
Revascularización coronaria	759 (5,5)	965 (7,0)	0,78 (0,71;0,86) b
Hospitalización por angina inestable ^d	236 (1,7)	239 (1,7)	0,99 (0,82;1,18)

a Basado en un modelo de Cox estratificado según los factores de estratificación en la aleatorización recogidos vía IVRS.

b Significación nominal.

c El efecto del tratamiento sobre el ictus fue debido a una reducción del riesgo del ictus isquémico; no hubo efecto sobre el ictus hemorrágico o el ictus indeterminado.

d La evaluación del tiempo hasta hospitalización por angina inestable se realizó "ad-hoc".

Seguridad

Durante el desarrollo clínico un total de 24.385 pacientes recibieron alguna dosis de evolocumab representando una exposición de 49.755 años-paciente. En el estudio de eventos cardiovasculares de fase 3 (estudio 20110118 [FOURIER] y su estudio de extensión abierto 20130295), 16.234 sujetos recibieron una dosis de evolocumab de 140 mg cada dos semanas o de 420 mg una vez al mes representando una exposición de 31.583 años-paciente. En el estudio de imagen sobre la afectación aterosclerótica de fase 3 (estudio 20120153 [GLAGOV] y su estudio de extensión abierto 20140128), 864 pacientes recibieron una dosis de evolocumab de 420 mg una vez al mes representando una exposición de 1.604 años-paciente. A fecha de 17 de enero 2017, se estima que 61.600 pacientes han sido expuestos a evolocumab en el ámbito poscomercialización.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con las dosis recomendadas son nasofaringitis (7,4%), infección del tracto respiratorio superior (4,6%), dolor de espalda (4,4%), artralgia (3,9%), gripe (3,2%) y reacciones en el lugar de la inyección (2,2%). El perfil de seguridad de la población con hipercolesterolemia familiar homocigótica coincidía con el que presentaba la población con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (13).

Un análisis combinado de los estudios OSLER-1 y 2 mostró un aumento de efectos adversos neurocognitivos (confusión, amnesia, demencia) (0,9% vs. 0,3%) (24).

Evolocumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe usar con precaución en esta población. En pacientes con insuficiencia hepática moderada se ha observado una disminución en la exposición a evolocumab que podría dar lugar a un menor efecto en la disminución de los niveles de C-LDL.

La experiencia con evolocumab en población pediátrica es muy limitada. Solamente se dispone de información de 14 adolescentes con HFHo con edades a partir de 12 años. No se han observado diferencias en el perfil de seguridad de evolocumab entre los adultos y los adolescentes con HFHo estudiados. No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con evolocumab en niños con HFHo menores de 12 años. Tampoco se dispone de información sobre la seguridad y eficacia de evolocumab en niños menores de 18 años con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta primaria.

De los 18.546 pacientes tratados con evolocumab en los estudios clínicos doble ciego, 7.656 (41,3%) tenían ≥ 65 años y 1.500 (8,1%) ≥ 75 años. En general, no se observaron diferencias en la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes (13).

DISCUSIÓN

Evolocumab ha demostrado disminuir sustancialmente el C-LDL (52-66% respecto al nivel basal) en varias poblaciones de 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 (12 semanas) ha sido un 57%-74% mayor que con placebo y un 38%-46% mayor que con ezetimiba, con un perfil de seguridad similar al grupo comparador. Asimismo, evolocumab produce un efecto consistente en parámetros lipídicos como C-VLDL, CT, Lp (a) y un aumento del C-HDL. La eficacia de evolocumab en la mejora del perfil lipídico se considera elevada y convincentemente establecida.

En pacientes con HFHo, evolocumab produce una disminución de C-LDL adicional al tratamiento habitual de entre aproximadamente el 20 y el 30% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica no sometidos a aféresis y de entre aproximadamente el 10 y el 30% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica sometidos a aféresis (13).

Sin embargo, evolocumab fue muy poco eficaz en pacientes con receptor LDL negativo. Evolocumab es una alternativa como terapia complementaria en pacientes con mutaciones de receptor LDL defectuoso o mutaciones de ganancia de función de PCSK9.

Debido a que el objetivo del tratamiento de las dislipemias es prevenir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad, una importante limitación de la información disponible sobre evolocumab en el momento de la autorización fue la falta de datos de eficacia en ensayos clínicos que utilicen como variable principal una variable de morbimortalidad. Un análisis exploratorio de los estudios OSLER-1 y 2, evaluado durante el procedimiento de autorización, descartó razonablemente que evolocumab tenga un efecto negativo sobre la morbi-mortalidad cardiovascular, y sugería que la reducción en C-LDL con evolocumab podría asociarse a una reducción en eventos cardiovasculares.

En abril de 2017 se publicaron los resultados del estudio FOURIER (23), en el cual se investigó el efecto de añadir evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes) o placebo al tratamiento basal con estatinas a dosis efectivas (\geq atorvastatina 20 mg o equivalente) del paciente. Se realizó en 27.564 pacientes con historia de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio previo en 81% de los pacientes y/o ictus no hemorrágico en el 19% de los pacientes y/o enfermedad arterial periférica sintomática en el 13% de los casos) con algún factor que incrementara el riesgo de nuevos eventos y asociada a C-LDL ≥ 70 mg/dL (23). El tiempo medio desde el último evento de infarto o ictus hasta la aleatorización fue de 3,3 años. Durante un periodo de seguimiento de 2,2 años, la variable combinada principal (muerte CV, IM, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) ocurrió en 1344 pacientes (9,8%) con evolocumab y 1563 pacientes (11,3%) con placebo (HR: 0,85; IC95%: 0,79 a 0,92; $p < 0,001$). La variable combinada secundaria (MACE: muerte CV, IM o ictus) ocurrió en 816 pacientes (5,9%) con evolocumab y 1013 pacientes (7,4%) con placebo (HR: 0,80; IC95%: 0,73 a 0,88; $p < 0,001$). Esta variable secundaria, que incluye eventos cardiovasculares mayores, y excluye otros más subjetivos, como la decisión de hospitalizar al paciente por angina inestable o la decisión de revascularización coronaria, es la recomendada en la guía de estudios en dislipemia de la EMA, por ser una variable más robusta (11). El beneficio de evolocumab se obtuvo a expensas de eventos no fatales, dado que no se observaron diferencias significativas frente a placebo en las variables secundarias de mortalidad cardiovascular (1,8% vs. 1,7%) o mortalidad global (3,2% vs. 3,1%).

El cálculo del tamaño muestral del estudio FOURIER se basó en un tamaño del efecto de un 15% de reducción relativa del riesgo de la variable secundaria de eventos cardiovasculares mayores con evolocumab con respecto a placebo. Un meta-análisis reciente estimaba que la reducción relativa del riesgo de IM y mortalidad cardiovascular con los iPCSK9 podría llegar hasta el 50% (25). La reducción relativa del riesgo finalmente lograda por evolocumab fue consistente con la utilizada para el cálculo del tamaño muestral del estudio. Mientras que el estudio FOURIER muestra un resultado estadísticamente significativo en la reducción de eventos cardiovasculares en prevención secundaria, los cuales son relativamente consistentes con la reducción del riesgo observada con otros hipolipemiantes con efecto reductor en los niveles de C-LDL como las estatinas y en menor medida ezetimiba (26-28), el efecto de evolocumab añadido a estatinas en la variable principal y secundaria fue modesto en términos de riesgo absoluto (1,5% tras 2,2 años de tratamiento), en el contexto de una población con un riesgo anual de eventos MACE en el mismo periodo de 7,4%. Solo el 5% de pacientes estaba en tratamiento concomitante con ezetimiba (23), por lo que no pueden extraerse conclusiones robustas de los análisis de subgrupos correspondientes.

Las posibles alteraciones neurocognitivas fueron específicamente analizadas de forma aleatorizada y controlada en el estudio EBBINGHAUS, que fue un subestudio anidado en el estudio FOURIER (29). Según los datos finales de este estudio, no se detectaron las alteraciones neurocognitivas asociadas al tratamiento que sí se habían detectado en los estudios previos OSLER I y II (23). Una limitación importante es que el seguimiento actual es todavía insuficiente para descartar deterioro cognitivo a largo plazo.

Existe todavía ausencia de datos de morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria. El beneficio obtenido en la población global para la variable principal compuesta de morbimortalidad cardiovascular (RAR 1,5%, NNT=67 con 2,2 años de seguimiento medio (9,8% con evolocumab vs. 11,3% con placebo) en pacientes con enfermedad establecida resulta globalmente modesto, y no se ha probado una reducción de la mortalidad. El análisis preespecificado de subgrupos no muestra interacción según los niveles de C-LDL, lo que indica que el efecto es consistente independientemente de dichos niveles.

Nuevos subanálisis del estudio Fourier con evolocumab han permitido conocer grupos de participantes con un riesgo mayor al del grupo global y por tanto, con mayor beneficio en la reducción de eventos (30), como es el caso de la coexistencia con diabetes mellitus (31), Lp(a) elevada (32), IRC estadio > 3 (33), dos o más IAM previos o enfermedad coronaria no revascularizable (34) y la enfermedad arterial periférica sintomática o la asociada a otros territorios (enfermedad multiterritorio) (35,36). Como consecuencia de todo ello, los NNT estimados a 5 años son inferiores a 25 para estos pacientes, especialmente para enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable, enfermedad arterial periférica aislada o polivascular, en el síndrome coronario reciente (< 1 año) y en la IRC + 1 factor de riesgo cardiovascular (FRCV) adicional (30) (ver Tabla A1 en el apéndice). Diversos subanálisis del estudio ODYSSEY OUTCOMES (37) con alirocumab en pacientes tras un SCA, también han identificado una serie de subgrupos con un riesgo mayor al del grupo global, tales como pacientes con diabetes (38), con Lp(a) elevada (39), enfermedad polivascular (40) o tras cirugía de bypass coronario (41) (ver tabla A2 en el apéndice). Aunque estos análisis no fueron preespecificados, se consideran relevantes teniendo en cuenta la práctica clínica y las guías.

El nivel de C-LDL a partir del cual se obtiene un beneficio relevante en eventos cardiovasculares en cada situación clínica es objeto de discusión. Las recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) establece dinteles que pueden variar entre 70 mg/dL y 160 mg/dL en diversos subgrupos de pacientes, con una recomendación fuerte cuando el NNT a 5 años es < 25 (30). Por ejemplo, la SEA establece una recomendación fuerte para prevención secundaria en pacientes con LDL > 70 mg/dL con enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable, en enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática aislada o enfermedad polivascular (afectación de 2 o más territorios), mientras que la recomendación es fuerte en HFHe con menos de 4 factores de riesgo asociados solo si el LDL está por encima de 160 mg/dL (30) (ver tabla A3 en el apéndice). Asimismo, la nueva guía de tratamiento de dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología de 2019 (42), ha disminuido el dintel de niveles objetivo de cLDL en pacientes de muy alto riesgo CV en comparación con la guía de 2016 (ampliando la población diana): de un nivel objetivo de cLDL <70 mg/dL (o una reducción >50% si el cLDL basal se situaba entre 70 y 135 mg/dL) recomendado en 2016, el objetivo ha pasado en 2019 a un nivel de cLDL <55 mg/dL y una reducción >50% del cLDL basal (Clase I A). En los pacientes de alto riesgo, en las guías previas el objetivo era conseguir una concentración de cLDL <100 mg/dL (o una reducción >50% si el cLDL basal se situaba entre 100 y 200 mg/dL), mientras que en las actuales ha pasado a ser un nivel de cLDL <70 mg/dL y

una reducción >50% del cLDL basal (Clase I A). En los pacientes de riesgo moderado, el nivel objetivo ha variado de <115 mg/dL en las guías previas a <100 mg/dL en las actuales (Clase IIa A). El objetivo en los pacientes de riesgo bajo no se ha modificado (cLDL <115 mg/dL-Clase IIb A). En cuanto a las recomendaciones de tratamiento con iPCSK9 en pacientes de muy alto riesgo (prevención secundaria en pacientes con SCA, angina estable o EAP en las Guías), este se recomendaba en pacientes que no conseguían el objetivo de 55 mg/dL con estatinas más ezetimiba. Este fármaco debería ser probado en pacientes que no toleraran las dosis máximas de estatinas, incluso después de un reintento de introducirlas (42).

Es preciso hacer notar que los estudios principales de morbimortalidad con iPCSK9 incluyen pacientes con ictus isquémico, pero no ataque isquémico transitorio, y tampoco EAP subclínica basada exclusivamente en el diagnóstico por imagen. Por otra parte, establecer un objetivo de 55 mg/dL para el cLDL no ya como diana del tratamiento instaurado, sino como dintel para iniciarlo, no se adecua a los criterios de inicio de tratamiento de los ensayos clínicos FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES, cuyo dintel para iniciar tratamiento se fijó en 70 mg/dL. La justificación de tal reducción, que ampliaría considerablemente la población de sujetos candidatos al tratamiento, se atribuyó según las propias Guías (42), a consideraciones sobre el metaanálisis de la Colaboración CTT (2010), el cual incluyó resultados de 170.000 participantes en 26 ensayos clínicos sobre uso de estatinas en regímenes de alta intensidad (43). Dicho metaanálisis no aporta tal límite, sino que, postulando una hipotética linealidad de los eventos cardiovasculares respecto a las cifras de colesterol alcanzadas con las estatinas, estima el beneficio de las reducciones de cLDL en el rango de los resultados de los estudios y con dichos fármacos. Se trata, por tanto, de una estimación que no ha sido realizada ni validada con iPCSK9, ni se centra en el rango de cLDL conseguido con estos nuevos fármacos. Un estudio con estatinas de alta intensidad que se cita en el metaanálisis como ejemplo de los bajos niveles de cLDL alcanzados por algunos estudios incluidos, consiguió reducir los niveles desde 97 mg/dL (2,5 mmol/L) a 74 mg/dL (1,9 mmol/L), no 55 mg/dL (43). Esto no encaja con la propuesta de iniciar tratamiento a partir de 55 mg/dL (42). Es más, los autores del meta-análisis proponen un límite objetivo de cLDL de 100 mg/dL o, en sujetos de muy alto riesgo, de 70 mg/dL (43), que fue el usado por los ensayos clínicos de iPCSK9 como criterio de inicio del tratamiento.

Además, la estimación de reducción del 22% de eventos vasculares mayores con la reducción de 1 mmol/L, en realidad es una proyección teórica del beneficio estimado, que fue del 16% para una reducción de 0,51 mmol/L. Ni la correlación ni la linealidad del efecto para la extrapolación dejan de ser una hipótesis.

Existen una serie de lagunas en el conocimiento de los iPCSK9, y se necesita más evidencia en poblaciones específicas, incluyendo pacientes con IRC severa y en diálisis, en pacientes con VIH, en niños y adolescentes con HF, tras trasplante cardíaco, y durante el embarazo. Asimismo, se necesitan más datos para establecer el momento óptimo de iniciar los iPCSK9 en pacientes con SCA o ictus agudo. Finalmente, no se ha establecido si la combinación de una estatina, ezetimiba y un iPCSK9 tras un SCA reducirá la necesidad de PCI (42).

En resumen, los iPCSK9, evolocumab y alirocumab, han demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en estudios de morbimortalidad CV en pacientes con enfermedad CV establecida (23,30,37,42), no habiendo datos en prevención primaria. Existen datos derivados de subanálisis de los estudios principales (FOURIER para evolocumab y ODYSSEY OUTCOMES para alirocumab) que permiten establecer unos grupos de pacientes prioritarios de alto riesgo CV candidatos potenciales para recibir tratamiento con iPCSK9. En cada uno de esos subgrupos, los niveles objetivo de cLDL difieren en las diversas guías disponibles (30,42).

CONCLUSIÓN

Evolocumab ha mostrado una reducción sustancial de los niveles de C-LDL en diversas poblaciones. No obstante, los resultados del estudio FOURIER muestran que una reducción de aproximadamente un 50% en C-LDL con evolocumab se traslada a una modesta reducción del 1,5% en eventos cardiovasculares mayores tras 2,2 años de seguimiento de tratamiento en prevención secundaria (pacientes con infarto de miocardio previo, ictus no hemorrágico y/o enfermedad arterial periférica sintomática) con algún factor que incremente el riesgo de nuevos eventos.

Diversos análisis de subgrupos han permitido identificar a pacientes en prevención secundaria que obtienen un beneficio particularmente importante en la reducción de eventos cardiovasculares (NNT < 25 a 5 años), tales como aquellos con enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable, enfermedad arterial periférica aislada o polivascular, síndrome coronario reciente (< 1 año) y en la IRC con al menos un FRCV adicional (30).

No existen datos de morbimortalidad con evolocumab en prevención primaria.

Los estudios disponibles no detectan problemas de seguridad importantes asociados al empleo de evolocumab. Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de espalda, artralgia, gripe y reacción en el lugar de la inyección. La nasofaringitis se observó en un 7,4% de los pacientes y el resto de reacciones adversas en menos del 5% de pacientes. En la actualidad se disponen de datos de hasta 5 años de seguimiento que confirman el perfil de seguridad de evolocumab.

El uso de evolocumab se valorará en las siguientes situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de C-LDL, definidas en función del nivel de riesgo cardiovascular 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:

- Pacientes ≥ 12 años de edad con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigótica (8) que tengan mutación de receptor LDL defectuoso o mutación del gen PCSK9.
- Pacientes adultos con diagnóstico hipercolesterolemia familiar heterocigótica definido (6) en los que:
 - exista contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas (12);
 - o en los que un tratamiento hipolipemiante intensivo con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otros hipolipemiantes, incluyendo ezetimiba) ha sido insuficiente, una vez descartada falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.
 - En cualquiera de las situaciones anteriores, el dintel de cLDL se establecería en: a) cLDL > 70 mg/dL en caso de enfermedad vascular arteriosclerótica (EVA); b) >100 mg/dL si hay diabetes; c) cLDL 130 mg/dL si hay otros FRCV; d) cLDL > 160 mg/dL si no existen otros FRCV (nivel de recomendación fuerte en todos los casos) (30) (Tabla A3 del apéndice).
- Pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria no familiar o dislipemia mixta primaria que presenten enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) clínica en los que:
 - Un tratamiento hipolipemiante intensivo con estatinas a la dosis máxima tolerada y a pesar de haber añadido otros hipolipemiantes, incluyendo ezetimiba, ha sido insuficiente, una vez descartada falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.

- o existe contraindicación o intolerancia a estatinas, que persiste incluso tras un reintento de introducir las (12,42), y un tratamiento con otros hipolipemiantes, incluyendo la ezetimiba, ha resultado insuficiente-

En cualquiera de las situaciones anteriores (contraindicación, intolerancia o ineffectividad), el dintel de cLDL se establecería en: a) cLDL > 70 mg/dL en caso enfermedad recurrente multivaso no revascularizable, EAP aislada o polivascular (recomendación fuerte), o en caso de SCA < 1 año con diabetes o en pacientes con IRC ≥ 3 (no en diálisis) + otro FR CV (recomendación débil); b) cLDL > 100 mg/dL en caso de SCA (< 1 año) sin diabetes, Lp(a) > 50 mg/dL (recomendación fuerte), diabetes + FRCV adicional, o más de 2 FRCV adicionales no controlados (recomendación débil); c) cLDL > 130 mg/dL en caso de EVA estable (recomendación fuerte) (30) (Tabla A3 del Apéndice).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

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

a) *Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas;*

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

c) *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;*

d) *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 (12): síndrome clínico caracterizado por: 1) Incapacidad para tolerar al menos dos 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

- 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.
- 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>
- 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 CEIPC/SEA. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137: 30.e1-30.e13.
5. Pedro-Botet J, Masana L y Carmena R. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. En Ferreras-Rozman. *Medicina Interna. Metabolismo y Nutrición. Endocrinología*. Decimoséptima edición. 2014. Elsevier España, S.L.
6. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñiz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017; 135: 2133-44.
7. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016; 9: 504-10.
8. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35:2146.
9. 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: 80-96.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 252: 207-74.
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/2016/07/WC500209944.pdf
12. 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: 1-23.
13. Ficha Técnica de Evolocumab. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151016002/FT_1151016002.pdf
14. 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
15. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2531-40.
16. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311: 1870-82.
17. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 331-40.
18. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2541-8.
19. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1809-19.
20. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al. Efficacy and Safety of Longer-term Administration of Evolocumab (AMG 145) in Patients with Hypercholesterolemia: 52-week Results from the Open-label Study of Long-term Evaluation Against C-LDL (OSLER) Randomized Trial. *Circulation*. 2014; 129: 234-43.
21. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2013; 128: 2113-20.
22. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341-50.
23. 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: 1713-22.
24. 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: 1500-9.
25. Navarese EP, Kołodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 163: 40-51.
26. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316: 1289-97.
27. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E. 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: 2459-72.



28. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2387-97.
29. 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: 633-43.
30. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler.* 2019; 31: 128-39.
31. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, de Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: A prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 941-50.
32. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition and cardiovascular risk: Insights from the FOURIER trial. *Circulation.* 2018; 139: 1483-92.
33. Charytan DM, Sabatine M, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al. Efficacy and safety of evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER trial. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 73: 2961-70
34. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever PS, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Patients With Elevated Risk). *Circulation.* 2018; 138: 131-40.
35. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: An analysis from FOURIER. *Circulation.* 2018; 138: 756-66.
36. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease. *Circulation.* 2018; 137: 338-50.
37. 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: 2097-107.
38. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 618-628.
39. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of alirocumab on Lipoprotein (a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 21; 75: 133-44.
40. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74: 1167-76.
41. Goodman SG, Aylward PE, Szarek M, Chumburidze V, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular events after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74: 1177-86.
42. 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.* 2020; 41: 111-88.
43. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81



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

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

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, la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Tabla 2. Efecto de evolocumab frente al control en las variables co-primarias. Ensayos clínicos fase 3 en hipercolesterolemia primaria (poligénica y familiar heterocigótica) o hiperlipemia mixta primaria

Ensayo clínico/ Nº de pacientes que recibieron tratamiento	Pauta posológica de evolocumab	% de disminución de C-LDLa con evolocumab respecto al dato basal b (IC 95%)		Diferencia respecto a placebo en el % de disminución de C-LDLa (IC 95%)		Diferencia respecto a ezetimiba en el % de disminución de C-LDLa (IC 95%)	
		Media semanas 10 y 12	Semana 12	Media semanas 10 y 12	Semana 12	Media semanas 10 y 12	Semana 12
20110114 MENDEL-2 (Monoterapia) N= 614	140 mg Q2W (N=153)	-58 (-60, -56)	-58 (-60, -55)	-57 (-61, -54)	-59 (-63, -55)	-40 (-44, -37)	-40 (-44, -36)
	420 mg QM (N=153)	-60 (-62, -58)	-57 (-59, -55)	-60 (-63, -56)	-57 (-61, -54)	-41 (-44, -37)	-38 (-42, -35)
20110115 LAPLACE-2 (Combinación con estatina)* N=1896	140 mg Q2W (N=555) (n=219)	-64 (-66, -62)	-64 (-66, -62)	-72 (-75, -69)	-73 (-77, -70)	-43 (-50, -37)	-43
	420 mg QM (N=562) (n=220)	-65 (-67, -63)	-59 (-61, -57)	-69 (-73, -65)	-64 (-68, -61)	-46 (-51, -40)	-42
20110117 RUTHERFORD- 2 (HFHe) N= 329	140 mg Q2W (N=110)	-63 (-66, -59)	-63 (-66, -59)	-61 (-67, -55)	-61 (-67, -55)	NP	NP
	420 mg QM (n=110)	-65 (-68, -61)	-57 (-61, -52)	-66 (-72, -61)	-60 (-68, -53)	NP	NP
20110116 GAUSS-2 (Intolerancia a estatinas) N= 307	140 mg Q2W (N=103)	-57 (-61, -53)	-57 (-61, -54)	NP	NP	-38 (-44, -33)	-39 (-45, -34)
	420 mg QM (N=102)	-56 (-59, -53)	-53 (-56, -50)	NP	NP	-39 (-44, -35)	-38 (-43, -33)

Q2W: cada dos semanas. QM: una vez al mes. NP: No procede. a: Concentraciones de C-LDL calculadas. b: Least squares mean.

*Análisis combinado de todos los brazos con estatina. La diferencia respecto a ezetimiba se ha calculado en los brazos con atorvastatina.

N: Número de sujetos aleatorizados y que recibieron al menos una dosis de tratamiento. n: Número de sujetos en los brazos con atorvastatina aleatorizados y que recibieron al menos una dosis de tratamiento.

Tabla 3. Efecto de evolocumab en el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 216 de la EA (e IC 95% asociado)

Población de pacientes (N)	Semana 12 de la EA	Semana 24 de la EA	Semana 36 de la EA	Semana 48 de la EA	Semana 96 de la EA	Semana 144 de la EA	Semana 192 de la EA	Semana 216 de la EA
HFho (N = 106)	-21,2 (-26,0; -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8; -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1; -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4; -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2; -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9; -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9; -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0; -14,0) (n = 68)
Sin aféresis (N = 72)	-22,7 (-28,1; -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1; -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4; -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8; -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0; -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9; -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9; -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5; -14,2) (n = 50)
Con aféresis (N = 34)	-18,1 (-28,1; -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0; 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9; -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5; -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6; -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1; -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2; 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4; 4,6) (n = 18)

Leyenda: EA = extensión abierta, N (n) = número de pacientes evaluables (N) y pacientes con valores de LDL observados en una visita programada concreta (n) del conjunto de análisis final de la HFho.

APÉNDICE:

Tabla A1. Reducción absoluta del riesgo de eventos vasculares mayores con evolocumab y el número de pacientes que se necesita tratar (NNT) estimado a 5 años para los principales subgrupos del estudio FOURIER

Evento vascular mayor ^a	Reducción de riesgo absoluto de evento vascular mayor a los 5 años	NNT a 5 años		
		FOURIER global	Estimación para c-LDL mayor de	
			100	130
Global	3,3	30	28	21
Diabetes	3,3	30	28	21
Lp(a) elevada	3,9	26	23	18
Insuficiencia renal crónica estadio ≥ 3	4,2	24	22	17
Dos o más IAM previos	4,3	23	21	16
Enf. coronaria multivaso no revascularizable	5,7	18	16	12
Enf. arterial periférica sintomática aislada	5,8	17	16	12
Enf. arterial periférica asociada a enf. coronaria o cerebrovascular (multiterritorio)	8,0	13	11	9

c-LDL = colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; IAM = infarto agudo de miocardio; NNT = *number needed to treat* (número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento vascular).

^aEvento vascular mayor definido como la variable secundaria clave: IAM, ictus o muerte cardiovascular. Las estimaciones de beneficio para distintas concentraciones de c-LDL se han realizado a partir de las diferentes reducciones del c-LDL, asumiendo una reducción del $\approx 55\%$ y que el beneficio clínico es proporcional a la reducción absoluta del c-LDL.

Se resaltan en **negrita** las combinaciones de grupos clínicos con los niveles de c-LDL a partir de los cuales el NNT a 5 años es inferior a 25.

Fuente: Ascaso et al. Clin Investig Arterioscler. 2019; 31: 128-39.

Tabla A2. Reducción relativa y absoluta del riesgo con alirocumab de eventos vasculares mayores estimado a 2,8 años (media de seguimiento) para la población global y los principales subgrupos del estudio ODISSEY OUTCOMES en pacientes con SCA*

Evento vascular mayor*	Reducción relativa del riesgo	Reducción absoluta del riesgo	NNT a 2,8 años (media de seguimiento)
Global	15%	1,6%	63
Diabetes	16%	2,3	43
Lp(a) elevada	11%	2,1%	48
Pacientes polivasculares (afectación de 3 territorios)	36%	13%	8
Cirugía de revascularización coronaria	23%	6,4%	16

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; SCA = síndrome coronario agudo.

* Pacientes después de un síndrome coronario agudo. Duración media del seguimiento: 2.8 años. Datos en relación al objetivo primario (muerte cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y angina con hospitalización).

Fuente: Referencias 37 a 41.

Tabla A3. Recomendaciones de la Sociedad Española de arteriosclerosis y nivel de evidencia para la prescripción de iPCSK9 en relación con la situación clínica del paciente y las concentraciones de c-LDL

Situaciones clínicas	Condicionantes adicionales	c-LDL	Recomendación	Nivel de evidencia
Hipercolesterolemia familiar homocigota	-	>100	Fuerte	Bajo
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	• < 4 FRCV asociados (Varones > 30 años, Mujeres > 45 años o menopausia precoz)	>160	Fuerte	Bajo
	• 4 o más FRCV asociados	>130	Fuerte	Moderado
	• Con diabetes	>100	Fuerte	Moderado
	• Con EVA	>70	Fuerte	Moderado
Prevención secundaria	• Estable	>130	Fuerte	Fuerte
	• Síndrome coronario agudo (< 1 año)	>100	Fuerte	Moderado
	• Lp(a) > 50 mg/dl	>100	Fuerte	Moderado
	• Diabetes + FRCV adicional	>100	Débil	Bajo
	• Más de 2 FRCV adicionales no controlados	>100	Débil	Bajo
	• Enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable	>70	Fuerte	Moderado
	• EAP sintomática aislada o enfermedad polivascular (afectación de 2 o más territorios)	>70	Fuerte	Moderado
	• Síndrome coronario agudo < 1 año + diabetes	>70	Débil	Bajo
• IRC estadio ≥ 3 + 1 FRCV adicional	>70	Débil	Bajo	
Prevención primaria con riesgo muy alto	• IRC $\geq 3b$ (no en diálisis) + diabetes	>130	Débil	Bajo

EAP: enfermedad arterial periférica; EVA = enfermedad vascular arteriosclerótica; FRCV = factores de riesgo cardiovascular; IRC = insuficiencia renal crónica.

Fuente: Ascaso et al. Clin Investig Arterioscler. 2019; 31: 128-39.