

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia

IPT, 13/2020. V2

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2020<sup>1</sup>

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).

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 (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 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). 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 rhabdomiolisis 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).

La autorización inicial de 2015 fue en la indicación 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 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.

En 2018 se autorizó una segunda indicación en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida 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 una estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes, o solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a estatinas o a los que se les ha contraindicado una estatina.

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 o 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 o 300 mg una vez cada 4 semanas por vía subcutánea. La dosis se puede ajustar según la respuesta obtenida.

### 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.

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

## Eficacia

### Indicación de hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia no familiar e hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipemia mixta primaria:

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  $\geq 70$  mg/dL en pacientes con enfermedad cardiovascular o  $\geq 100$  mg/dL en pacientes sin enfermedad cardiovascular (15,16). En el estudio HIGH FH se incluyeron pacientes con C-LDL  $\geq 160$  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  $\geq 70$  mg/dL en pacientes con enfermedad cardiovascular o  $\geq 100$  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 estatinas<sup>15</sup>. 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 períodos: 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  $\geq 1\%$  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  $\geq 70$  mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular muy elevado o  $\geq 100$  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 o 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 III 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%)
<b>FH I (EFC12492) N=485</b>				
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	
<b>FH II (R727-CL-1112) N=247</b>				
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	
<b>High FH (EFC12732) N=106</b>				
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	
<b>COMBO I (EFC11568) N=311</b>				
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	
<b>COMBO II (EFC11569) N=707</b>				
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	
<b>ALTERNATIVE (R727-CL-1119) N=248</b>				
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	
<b>MONO (EFC11716) N=103</b>				
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	
<b>LONG TERM (LTS11717) N=2310</b>				
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 hipolipemiante 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).

### Indicación de reducción del riesgo cardiovascular en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (16)

La eficacia clínica y seguridad de alirocumab en esta indicación se evaluó en el estudio *ODYSSEY OUTCOMES* (16), que fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 18.924 pacientes adultos (9.462 con alirocumab; 9.462 con placebo) con seguimiento de hasta 5 años. Los pacientes habían experimentado un episodio de síndrome coronario agudo (SCA), 4 a 52 semanas antes de la aleatorización y debían tener cifras de LDL colesterol >70 mg/dl pese a estar en tratamiento hipolipemiante (THL) intensivo con estatinas (definido como atorvastatina 40 ó 80 mg, o rosuvastatina 20 ó 40 mg) o a la dosis máxima tolerada de esas estatinas, con o sin otro THL) que se inició en la fase de prealeatorización del estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir Praluent® 75 mg una vez cada dos semanas o placebo cada dos semanas. En el segundo mes, si se requería una reducción adicional de C-LDL basada en los criterios de C-LDL preespecificados (C-LDL  $\geq$ 50 mg/dl o 1,29 mmol/dL), alirocumab se ajustó a 150 mg cada dos semanas. Para los pacientes con su dosis ajustada a 150 mg cada dos semanas y con dos valores de C-LDL consecutivos por debajo de 25 mg/dL (0,65 mmol/l), se realizó un descenso de dosis de 150 mg cada dos semanas a 75 mg cada dos semanas. Los pacientes con 75 mg cada dos semanas con dos valores de C-LDL consecutivos por debajo de 15 mg/dL (0,39 mmol/l) se cambiaron de forma ciega a placebo. Aproximadamente 2615 (27,7%) de 9451 pacientes tratados con alirocumab requirieron un ajuste de dosis a 150 mg cada dos semanas. De estos 2615 pacientes, a 805 (30,8%) se les redujo la dosis a 75 mg cada dos semanas. En total, 730 (7,7%) de 9451 pacientes cambiaron a placebo. Un total del 99,5% de los pacientes estuvieron en seguimiento de supervivencia hasta el final del ensayo. La mediana de seguimiento fue de 33 meses.

La media de edad de los pacientes incluidos fue de 58 años. El evento SCA inicial fue un infarto de miocardio (IM) en el 83,2% de los pacientes (34,6% IAMCEST, 48,6% SCASEST) y un episodio de angina inestable (AI) en el 16,8% de los pacientes, la mediana del tiempo desde el SCA hasta la aleatorización fue de 2.6 meses. La mayoría de los pacientes (88,8%) estaban recibiendo estatinas de alta intensidad con o sin otro THL en la aleatorización. El valor medio de C-LDL al inicio fue de 92,4 mg/dL y alirocumab redujo en un 55% en términos relativos los valores de C-LDL en comparación con placebo. Esto se tradujo en una reducción relativa del 15% y una reducción absoluta del 1,6% del riesgo de MACE+ [variable combinada de muerte por enfermedad coronaria, IM no mortal, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico mortal y no mortal, o angina inestable que requiera hospitalización] (Tabla 3). En los análisis de subgrupos, el beneficio en MACE+ fue consistente en los diversos subgrupos, salvo posibles diferencias según la raza y LDL basal, a favor de pacientes con c-LDL  $\geq$  100 mg/dL con  $p = 0,09$  tanto en la distribución por razas como por niveles de LDL (16). La RAR para MACE+ fue de 1,6% para la población global. 1,2% para pacientes con LDL <80mg/mL, 0,3% para 80-<100 mg/mL y 3,4% para  $\geq$ 100 mg/mL.

Alirocumab también redujo significativamente el riesgo de evento coronario, evento coronario mayor, y evento cardiovascular la variable compuesta de mortalidad por cualquier causa, IM no mortal y ACV isquémico no mortal. Las diferencias en muerte por cardiopatía isquémica y muerte cardiovascular no fueron significativas. Debido al análisis jerarquizado, conseguir una reducción significativa de mortalidad total estaba condicionado a conseguirla previamente en mortalidad cardiovascular. Al no ser así, no se puede considerar estadísticamente significativa aunque  $p < 0,05$  (Tabla 3).

**Tabla 3. Eficacia de Alirocumab en ODYSSEY OUTCOMES (Población total)**

Variable	Número de eventos		Hazard ratio (95% IC) valor p
	Alirocumab N=9462 n (%)	Placebo N=9462 n (%)	
<b>Variable primaria (MACE+)<sup>a</sup></b>	903 (9,5%)	1052 (11,1%)	0,85 (0,78, 0,93) 0,0003
Muerte por enfermedad coronaria	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,38
IM no mortal	626 (6,6%)	722 (7,6%)	0,86 (0,77, 0,96) 0,006 <sup>f</sup>
ACV isquémico	111 (1,2%)	152 (1,6%)	0,73 (0,57, 0,93) 0,01 <sup>f</sup>
Angina inestable <sup>b</sup>	37 (0,4%)	60 (0,6%)	0,61 (0,41, 0,92) 0,02 <sup>f</sup>
<b>Variables secundarias</b>			
Evento coronario <sup>c</sup>	1199 (12,7%)	1349 (14,3%)	0,88 (0,81, 0,95) 0,0013
Evento coronario mayor <sup>d</sup>	793 (8,4%)	899 (9,5%)	0,88 (0,80, 0,96) 0,0060
Evento cardiovascular <sup>e</sup>	1301 (13,7%)	1474 (15,6%)	0,87 (0,81, 0,94) 0,0003
Mortalidad por cualquier causa, IM no mortal, ACV isquémico no mortal	973 (10,3%)	1126 (11,9%)	0,86 (0,79, 0,93) 0,0003
Muerte por cardiopatía isquémica	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,3824
Muerte cardiovascular	240 (2,5%)	271 (2,9%)	0,88 (0,74, 1,05) 0,1528
Mortalidad por cualquier causa	334 (3,5%)	392 (4,1%)	0,85 (0,73, 0,98) 0,0261 <sup>f</sup>

ACV = accidente cerebrovascular; AI = angina inestable; CV = cardiovascular; IM = infarto de miocardio;

a MACE+ se define como: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio (IM) no mortal, accidente cerebrovascular isquémico mortal y no mortal, o angina inestable (AI) que requiere hospitalización.

b Angina inestable que requiere hospitalización.

c Evento de enfermedad coronaria definida como: evento grave de enfermedad coronaria<sup>d</sup>, angina inestable que requiere hospitalización, procedimiento de revascularización coronaria inducida por isquemia.

d Evento grave de enfermedad coronaria definido como: muerte por enfermedad coronaria, IM no mortal.

e Evento cardiovascular definido como: muerte CV, cualquier evento de enfermedad coronaria no mortal, y ACV isquémico no mortal.

f Significación nominal. No se considera que haya cumplido la significación estadística debido a que el análisis jerarquizado no mostró previamente significación de la mortalidad cardiovascular.

### Datos de acontecimientos cardiovasculares y mortalidad de otros estudios:

También existen datos disponibles sobre acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) de los demás estudios previos de fase III (15) y un análisis *post hoc* de MACE en el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM (17). En el análisis exploratorio de MACE (incluye muerte por cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, ictus isquémico y hospitalización por angina inestable) que se realizó con todos los datos de los estudios previos 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 control<sup>15</sup> 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)] (17). Dichos análisis son consistentes con los resultados del estudio *ODYSSEY OUTCOMES* y apoyan que alirocumab (más terapia habitual) reduce

la morbimortalidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola en pacientes en riesgo.

Además de los datos procedentes del estudio *ODYSSEY OUTCOMES*, en el cual se observó una menor mortalidad por cualquier causa con alirocumab (Tabla 3), existen datos previos de mortalidad de un análisis descriptivo conjunto de los demás estudios fase 3, en el cual se notificó 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 (17).

## Seguridad

### Indicación de hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia no familiar e hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipemia mixta primaria:

La información sobre seguridad de alirocumab en esta indicación se basa en 3340 sujetos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria reclutados en 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 7,0%), 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 m<sup>2</sup>), 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).

### Indicación de reducción del riesgo cardiovascular en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (16)

Los datos de seguridad provienen de los 18.924 pacientes adultos (9.462 con alirocumab; 9.462 con placebo) reclutados en el estudio ODYSSEY OUTCOMES durante una mediana de seguimiento de 33 meses. El perfil de seguridad en ODYSSEY OUTCOMES fue consistente con el perfil de seguridad global descrito en los ensayos controlados fase 3. La única reacción adversa identificada en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES (16) fue reacción en el lugar de inyección, la cual se notificó con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab, que en pacientes tratados con placebo (3,8% de alirocumab versus 2,1% de placebo).

Las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% con alirocumab, 7,8% con placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Con respecto a valores de C-LDL <25 mg/dL (<0,65 mmol/L), en el estudio ODYSSEY OUTCOMES, el 54,8% de los pacientes con CLDL basal <100 mg/dl y el 24,2% de los pacientes con C-LDL basal ≥100 mg/dl tratados con alirocumab, tuvieron dos valores consecutivos de C-LDL <25 mg/dL (<0,65 mmol/l). Aunque no se identificaron consecuencias adversas de presentar niveles de C-LDL muy bajos en los ensayos con alirocumab, se desconocen los efectos a largo plazo de niveles muy bajos de C-LDL. En estudios genéticos publicados, así como en ensayos clínicos y observacionales de tratamientos hipolipemiantes, se ha asociado un aumento del riesgo de aparición de diabetes con niveles más bajos de C-LDL.

En cuanto a inmunogenicidad, en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron anticuerpos antifármaco después de iniciar el tratamiento en el 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas, en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de éstos fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de AAF en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (AcN) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con

placebo. Las respuestas de anticuerpos antifármaco, incluido AcN, fueron en valores bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por una tasa mayor de reacciones en el lugar de la inyección en los pacientes que presentaron AAF durante el tratamiento, en comparación con los pacientes que fueron AAF negativo (7,5% vs 3,6%). En un grupo de diez ensayos controlados con placebo y con comparador activo en pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada dos semanas, así como en un estudio clínico separado de pacientes tratados con alirocumab 75 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas (incluyendo algunos pacientes con ajuste de dosis a 150 mg cada dos semanas), la incidencia de detección de AAF y AcN fue similar a los resultados del ensayo ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de continuar el tratamiento con alirocumab en presencia de AAF.

## 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 SCA previo, y (c) pacientes con intolerancia a estatinas. Alirocumab 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). Existen también datos disponibles muy recientes en HFHo, pendientes de evaluación, que muestran una reducción de 36% en C-LDL en comparación con placebo (18).

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 (19). 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.

La duración de la exposición a alirocumab todavía es limitada, 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.

El objetivo del tratamiento de las hiperlipemias es prevenir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad. En este sentido la eficacia de alirocumab ha sido estudiada en pacientes que han sufrido recientemente un SCA (mediana 2 meses antes de la aleatorización) y que tienen valores de LDL colesterol > 70 mg/dL (de media 93 mg/dL) a pesar del tratamiento intensivo con estatinas +/- otros

hipolipemiantes. El beneficio obtenido en la población global para la variable principal compuesta de morbimortalidad cardiovascular (RAR 1,6%, NNT=62) con 33 meses de seguimiento medio (9,5% con alirocumab vs. 11,1% con placebo) en pacientes con SCA reciente resulta modesto, y no se ha probado una reducción de la mortalidad. La posible diferencia de efecto según diferentes niveles de C-LDL observada en el análisis preespecificado de subgrupos, presenta una interacción dudosa aunque es plausible que pacientes con niveles más elevados consigan una mayor prevención. Dicha interacción por niveles basales de C-LDL no se ha visto en el análisis de subgrupos de evolocumab (estudio FOURIER) (20).

Por otra parte, se dispone de los resultados del estudio FOURIER con evolocumab, que tiene algunas diferencias en cuanto a población estudiada, eventos que componen la variable principal compuesta y otras diferencias metodológicas respecto al ODYSSEY OUTCOMES. En este ensayo se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (el tiempo medio desde el último evento de infarto o ictus hasta la aleatorización fue de 3 años) y con algún factor que incrementara el riesgo de nuevos eventos. Al igual que en el ensayo de alirocumab, los pacientes debían tener un C-LDL  $\geq$  70 mg/dL (media 92 mg/dL) a pesar del tratamiento con intensivo con estatinas +/- otros hipolipemiantes. 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 9,8% de los pacientes con evolocumab y en 11,3% con placebo (HR: 0,85; IC95%: 0,79 a 0,92). En el estudio FOURIER se observó que una reducción de aproximadamente un 50% en C-LDL con evolocumab se traslada a una modesta reducción del riesgo absoluto del 1,5% en la variable principal y en la secundaria de 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 establecida) en el contexto de una población con un riesgo anual de eventos MACE en el mismo periodo de 7,4% .

Diversos subanálisis del estudio ODYSSEY OUTCOMES (16) con alirocumab en pacientes tras un SCA han identificado una serie de subgrupos con un riesgo de eventos cardiovasculares mayor al del grupo global, y por tanto, con un potencial mayor beneficio en la reducción absoluta de eventos, tales como pacientes con diabetes (21), con Lp(a) elevada (22), enfermedad polivascular (23) o tras cirugía de bypass coronario (24) (ver tabla A1 en el apéndice). Asimismo, nuevos subanálisis del estudio FOURIER con evolocumab (20) han permitido conocer grupos de participantes con un riesgo mayor al del grupo global (25), como es el caso de la coexistencia con diabetes mellitus (26), Lp(a) elevada (27), IRC estadio > 3 (28), dos o más IAM previos o enfermedad coronaria no revascularizable (29) y la enfermedad arterial periférica sintomática o la asociada a otros territorios (enfermedad multiterritorio) (30,31). 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 (25) (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 (25). 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 (25) (ver tabla A3 en el apéndice). Asimismo, la nueva guía de tratamiento de dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología de 2019 (32), 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) (32).

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 introducir las (32).

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 (32) 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 (33). 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 (33). Esto no encaja con la propuesta de iniciar tratamiento a partir de 55 mg/dL (32). 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 (33), 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 cardiaco, 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 (32).

En resumen, los iPCSK9, alirocumab y evolocumab, han demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en estudios de morbimortalidad CV en pacientes con enfermedad CV establecida, no habiendo datos en prevención primaria. Existen datos derivados de subanálisis de los estudios principales (ODYSSEY OUTCOMES para alirocumab y FOURIER para evolocumab) 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 (25,32).

## 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.

Los resultados del estudio ODDISEY OUTCOMES muestran que una reducción de aproximadamente un 55% en C-LDL con alirocumab se traslada a una modesta reducción del 1,6% en eventos cardiovasculares MACE+ (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio (IM) no mortal, accidente cerebrovascular isquémico mortal y no mortal, o angina inestable (AI) que requiere hospitalización) tras 2 años y 9 meses de seguimiento en prevención secundaria (pacientes con infarto de miocardio previo) con algún factor que incrementa el riesgo de nuevos eventos. La mayor parte del efecto se debió a una reducción de los IM no fatales. La mortalidad por cardiopatía isquémica, causa cardiovascular y por cualquier causa no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. No existen datos de morbimortalidad con alirocumab en prevención primaria.

Diversos análisis de subgrupos han permitido identificar a pacientes en prevención secundaria que obtienen un beneficio particularmente importante en la reducción de eventos cardiovasculares con los iPCSK9 (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 (25).

Los efectos adversos más frecuentes asociados a la administración de alirocumab fueron las reacciones en el lugar de inyección, las cuales ocurrieron en menos del 5% de pacientes. Sería deseable disponer de más información de seguridad a largo plazo.

Alirocumab y evolocumab son opciones alternativas, salvo para la indicación de HFHo, la cual no está aún autorizada para alirocumab, aunque ya existen datos disponibles pendientes de evaluación (18). Por el momento, no se dispone de evidencia de superioridad de uno sobre otro para la toma de decisiones clínicas.

El uso de alirocumab 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:

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

- existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas (13);
- 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) (25) (Tabla A3 del apéndice),

b) 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 (13,32), y un tratamiento con otros hipolipemiantes, incluyendo la ezetimiba, ha resultado insuficiente.
- En cualquiera de las situaciones anteriores (contraindicación, intolerancia o inefectividad), el dintel de cLDL se establecería en: a) cLDL > 70 mg/dL en caso de enfermedad recurrente multivascular no revascularizable, EAP aislada o polivascular (recomendación fuerte), o en caso de SCA < 1 año con diabetes o en pacientes con IRC  $\geq 3$  (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

*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: 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, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. Circulation. 2017; 135: 2133-44.
7. 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.
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: 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: 1635-701.
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/2014/01/WC500159540.pdf](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: 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: 1-23.
  14. Ficha Técnica de Praluent (alirocumab). Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151031008/FT\\_1151031008.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151031008/FT_1151031008.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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf)
  16. 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.
  17. 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: 1489-99.
  18. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 131-42.
  19. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf)
  20. 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.
  21. 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.
  22. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of alirocumab on Lipoprotein (a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.057.
  23. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1167-1176.
  24. Goodman SG, Aylward PE, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular events after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1177-1186.
  25. Ascaso JF, Civeira F, Guisjarro 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Charytan DM, Sabatine M, Pedersen TR, Im K, Pineda AL, Wasserman SM, et al. Efficacy and safety of evolocumab in CKD: Data from the FOURIER trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29 Suppl 68-69.52.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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: 111-188.
  33. 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**

**Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

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

## APÉNDICE:

**Tabla A1. 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 ODYSSEY 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 21 a 24.

**Tabla A2. 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 <sup>a</sup>	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	<b>21</b>
Diabetes	3,3	30	28	<b>21</b>
Lp(a) elevada	3,9	26	<b>23</b>	18
Insuficiencia renal crónica estadio $\geq 3$	4,2	<b>24</b>	22	17
Dos o más IAM previos	4,3	<b>23</b>	21	16
Enf. coronaria multivaso no revascularizable	5,7	<b>18</b>	16	12
Enf. arterial periférica sintomática aislada	5,8	<b>17</b>	16	12
Enf. arterial periférica asociada a enf. coronaria o cerebrovascular (multiterritorio)	8,0	<b>13</b>	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).

<sup>a</sup>Evento 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 (Referencia 25). Basado en la revisión de las referencias 26 a 31.

**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 multivazo 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 $\geq 3$ + 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.