



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia

Fecha de publicación: 3 de marzo de 2016

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

Alrededor de 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). La Fundación Hipercolesterolemia Familiar estima en 34 los casos de HF homocigótica (HFHo) con diagnóstico genético existentes en España, aunque la prevalencia de HFHo podría estar infraestimada (7,8).

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

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

En pacientes con HF, el tratamiento se basa en una combinación de estilo de vida y tratamiento farmacológico intensivo de la

hipercolesterolemia con estatinas, con o sin otros fármacos hipolipemiantes (por ejemplo, ezetimiba, resinas) (7,8). 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). 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 (REPATHA®) (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).

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

También ha sido autorizado en pacientes a partir de 12 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en combinación con otros hipolipemiantes.

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 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.

## Eficacia

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

La evaluación de la eficacia de evolocumab para disminuir el C-LDL se basa 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 han presentado los resultados de análisis intermedios de tres estudios de extensión abiertos que se están llevando a cabo (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 ó 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
<b>Edad (años). Media (SD)</b>				
	53(12)	60 (10)	51 (13)	62 (10)
<b>Cardiopatía isquémica</b>				
	<1%	23%	31%	29%
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>				
	<1%	16%	7%	20%
<b>Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica</b>				
	10%	20%	59%	32%
<b>Riesgo según guía ESC/EAS (%)</b>				
Muy elevado	8%	43%	42%	56%
Elevado	2%	5%	58%	9%
Moderado	57%	43%	0%	29%
Bajo	33%	9%	0%	6%
<b>LDL-C (mg/dL). Media (SD)</b>				
	142,9 (22,9)	109,1 (41,1)	155,5 (44,9)	193,1 (58,5)

En la tabla 2 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, etcétera).

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%).

Se están llevando 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 se está llevando a cabo con sujetos que completaron alguno de los estudios de fase III. Los dos estudios constan de una primera fase con grupo control de un año de duración y de una segunda fase en la que todos los pacientes reciben evolocumab.

Los análisis intermedios de los estudios OSLER-1 y OSLER-2 (fecha de corte 1 de abril de 2014) muestran una reducción significativa de C-LDL con evolocumab de un 55% y un 64% mayor que con el tratamiento estándar a la semana 12, que se mantiene a lo largo de 112 semanas en el OSLER-1 y 24 semanas en el OSLER-2 (14).

El estudio TAUSSIG (20110271) es un estudio de extensión abierto que se está llevando a cabo en pacientes con HF severa, incluyendo HFHo. El estudio consta de un único brazo de tratamiento con evolocumab. Un análisis intermedio realizado con fecha de corte 1 de abril de 2014 incluye 198 pacientes, 96 con HFHo y 102 con HF severa (14). En el grupo de pacientes con HF severa el efecto se mantuvo entre la semana 12 (47% de reducción de C-LDL) y la semana 36 (48% de reducción de C-LDL) (14).

#### 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 y en un análisis intermedio de un estudio de extensión abierto que actualmente está en curso.

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).

**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
<b>20110114 MENDEL-2 (Monoterapia) N= 614</b>	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)
<b>20110115 LAPLACE-2 (Combinación con estatina)* N=1896</b>	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
<b>20110117 RUTHERFORD-2 (HFHe) N= 329</b>	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
<b>20110116 GAUSS-2 (Intolerancia a estatinas) N= 307</b>	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.

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%.

**Tabla 3. Efecto de evolocumab en C-LDL en el grupo de pacientes con HFHo. Estudio de extensión abierto TAUSSIG**

Población	% de cambio en C-LDL <sup>a</sup> Media (SE)	
	Semana 24	Semana 36
<b>HFHo (N=96)</b>	-23 (4) (n=46)	-24 (5) (n=30)
<b>No aféresis (N=65)</b>	-24 (5) (n=33)	-24 (4) (n=27)
<b>Aféresis (N=31)</b>	-20 (8) (n=13)	-21 (23) (n=3)

HFHo: Hipercolesterolemia familiar homocigótica. N: Número de pacientes incluidos. n: número de pacientes con valores de C-LDL. a: Concentraciones de C-LDL calculadas

El estudio de extensión abierto TAUSSIG se está llevando a cabo con sujetos con HFHo que completaron el estudio TESLA y con otros sujetos con HFHo, incluyendo pacientes que reciben aféresis. Además se han incluido otros pacientes con HF severa. 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 análisis intermedio (fecha de corte 1 de abril de 2014) incluye 198 pacientes, 96 con HFHo y 102 con FH severa. En la tabla 3 se presentan los resultados de eficacia de evolocumab en los pacientes con HFHo (14).

## Seguridad

La información sobre seguridad se basa en 6.026 sujetos con hipercolesterolemia primaria (HP o HFHe) o dislipemia mixta primaria que han recibido evolocumab durante el desarrollo clínico, que representa una exposición de 5246 pacientes-año (fecha de corte, 1 de julio de 2014) (14). El número de sujetos que recibieron evolocumab durante al menos 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, y 30 meses es de 3549, 2458, 1124, 709 y 491 sujetos, respectivamente. El número de pacientes con HF severa o HFHo es más limitado, 102 y 96 pacientes respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipemia mixta primaria fueron nasofaringitis (4,8%), infección del tracto respiratorio superior (3,2%), dolor de espalda (3,1%), artralgia (2,2%), gripe (2,3%) y náuseas (2,1%). El perfil de seguridad en los pacientes con HFHo fue similar (13). Un análisis combinado de los estudios OSLER-1 y 2 mostró un aumento de efectos adversos neurocognitivos (confusión, amnesia, demencia) (0,9% frente a 0,3%) (23).

Evolocumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe usar con precaución en estas poblaciones. 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 dislipemia mixta primaria.

La información del tratamiento con evolocumab en pacientes mayores de 75 años es limitada, aunque no se han detectado problemas de seguridad en esta población. De los 6026 pacientes incluidos en los ensayos clínicos de evolocumab, 1.779 (30%) tenían edad igual o superior a 65 años y 223 (4%) tenían edad igual o superior a 75 años (13).

#### Acontecimientos cardiovasculares

No se dispone de resultados de estudios específicos de morbi-mortalidad CV con evolocumab. Los datos disponibles se limitan a un análisis exploratorio de acontecimientos adversos cardiovasculares (incluye muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, ictus o accidente isquémico transitorio, revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable y hospitalización por insuficiencia cardíaca) que tuvieron lugar durante los estudios de seguridad OSLER-1 y 2 (fecha de corte 1 de julio de 2014) y que fueron adjudicados por un comité independiente de Adjudicación de eventos, con el objetivo de excluir un posible daño cardiovascular con evolocumab. El análisis excluye razonablemente un posible riesgo de daño cardiovascular con evolocumab [Hazard Ratio (IC95%): 0,50 (0,29 a 0,86)].

## 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 aproximadamente un 24% en pacientes que no están recibiendo aféresis y un 20% en pacientes que reciben aféresis de LDL, 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 es la falta de datos de eficacia en ensayos clínicos que utilicen como variable principal una variable de morbimortalidad. Esta asociación entre la reducción del C-LDL y la prevención de la morbi-mortalidad ha sido bien establecida para fármacos como las estatinas en diferentes poblaciones, por lo cual éstas siguen siendo el tratamiento de elección. Sin embargo, debido a que evolocumab es un hipolipemiente con un nuevo mecanismo de acción, se desconoce en qué medida la reducción de los niveles de C-LDL observada se correlaciona con una disminución del riesgo CV. En ausencia de estos datos, es difícil establecer la relevancia clínica del efecto hipolipemiente observado. Se está realizando un ensayo clínico de resultados cardiovasculares (estudio FOURIER) que ya ha completado el reclutamiento (n=27.564) en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular evidente (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01764633). Los resultados se esperan para 2018.

Un análisis exploratorio de los estudios OSLER-1 y 2 descarta razonablemente que evolocumab tenga un efecto negativo sobre la morbi-mortalidad cardiovascular, y sugiere que la reducción en C-LDL con evolocumab podría asociarse a una reducción en eventos cardiovasculares. No obstante, debido a que los datos disponibles son limitados, no podemos realizar una conclusión definitiva al respecto.

La duración de la exposición a evolocumab todavía es limitada, por lo que, aunque no se han detectado problemas de seguridad importantes en los estudios disponibles, no hay suficiente información para establecer el perfil de seguridad a largo plazo. Dentro del estudio FOURIER, hay en marcha un subestudio (n=4.000 pacientes) orientado a evaluar los efectos de evolocumab a largo plazo sobre la función neurocognitiva (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02207634).

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

## CONCLUSIÓN

Evolocumab ha mostrado una reducción sustancial de los niveles de C-LDL en diversas poblaciones. No obstante, dada la ausencia de estudios de morbi-mortalidad en el momento actual y la limitada información sobre la seguridad a largo plazo, su uso se considerará preferentemente en las siguientes situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de C-LDL en las cuales existen opciones de tratamiento muy limitadas, siempre asociado a una dieta baja en grasas y a la dosis máxima tolerada de estatinas:

- Pacientes  $\geq 12$  años de edad con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigótica (8) que tengan mutación de receptor LDL defectuoso o mutación del gen PCSK9, en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.
- Pacientes adultos con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigótica (6) en los que:
  - o existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas (12);
  - o en los que un tratamiento hipolipemiente intensivo con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otros hipolipemiantes) ha sido insuficiente, una vez descartada falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.
- Pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria no familiar o dislipemia mixta primaria que presenten enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) clínica en los que:
  - o existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas (12);
  - o en los que un tratamiento hipolipemiente intensivo con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otros hipolipemiantes) ha sido insuficiente, una vez descartada falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*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.
- 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 (1): 30.e1-30.e13.
- Pedro-Botet J, Masana L y Carmena R. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. En Farreras-Rozman. Medicina Interna. Metabolismo y Nutrición. Endocrinología. Decimoséptima edición. 2014. Elsevier España, S.L.
- Mata, P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Aten Primaria 2015; 47 (1): 56-65.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection

and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014; 35: 2146.

- Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF). Clin Invest Arterioscl 2015; 27 (2): 80-96.
- Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012; 33: 1635-1701.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769-1818.
- 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)
- Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015;11(1):1-23.
- Ficha Técnica de Evolocumab. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf)
- 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)
- 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 (23): 2531-40.
- 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 (18): 1870-82.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385 (9965): 331-340.
- 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 (23): 2541-8.

19. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370 (19):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 (2): 234-243.
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: 2113-2120.
22. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9965): 341-350.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372 (16): 1500-1509.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**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](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 y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.