

## Nova xeración de hipolipemiantes: alirocumab, evolocumab

### De que falamos?

Existen evidencias epidemiolóxicas que demostran unha correlación entre o colesterol sérico lipoproteico de baixa densidade (C-LDL) e o risco de enfermidade cardiovascular (ECV). A relación entre os niveis de C-LDL alterado e o risco de evento cardiovascular está presente nunha ampla gama de niveis de C-LDL. Os datos epidemiolóxicos mostran que o risco de ECV é crecente, non habendo hoxe un nivel mínimo óptimo<sup>1,2</sup>.

Entre as intervencións farmacolóxicas para o control do C-LDL, destacan as estatinas pola súa elevada capacidade de reducir os

niveis de colesterol, demostrando ademais a súa capacidade para diminuír o risco de sufrir un evento cardiovascular. Existen outras terapias que, mesmo presentando unha modesta eficacia, teñen tamén cabida, como son a ezetimiba e as resinas de intercambio iónico. En ocasións, estes tratamentos poden non ser suficientes ou ben o seu uso pode estar limitado por toxicidade ou intolerancia; iso fai que exista unha necesidade médica de novos tratamentos que sexan eficaces e ben tolerados<sup>1</sup>.

O alirocumab e o evolocumab son dous anticorpos monoclonais que poderían dar resposta, polo menos en parte, a esta necesidade, ao abriren unha nova vía terapéutica para a redución dos niveis de colesterol e, con iso, para a prevención da enfermidade aterotrombótica, especialmente en pacientes de alto risco.

O mecanismo de acción destes anticorpos fundaméntase na súa **capacidade de unión á** proproteína convertase **humana subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)**.

A PCSK9 únese ao receptor do LDL (R-LDL) dos hepatocitos, estimulando a degradación dos R-LDL no fígado. O R-LDL é o principal receptor que elimina o C-LDL circulante; polo tanto, a diminución dos niveis de R-LDL por medio de PCSK9 ten como resultado maiores niveis sanguíneos de C-LDL.

O alirocumab e o evolocumab, ao bloquearen a unión da PCSK9 ao R-LDL, evitan a súa degradación e, por conseguinte, aumenta o número de R-LDL dispoñibles para eliminar o C-LDL, reducindo os seus niveis no plasma. (Figura 1)

O R-LDL tamén se une ás lipoproteínas de moi baixa densidade (VLDL) residuais ricas en triglicéridos e á lipoproteína de densidade intermedia (IDL). Por conseguinte, poden reducir os niveis de lipoproteínas residuais [apolipoproteína B (Apo B), lipoproteínas de colesterol distintas das de alta densidade (C-non-HDL) e de triglicéridos (TG)]<sup>3</sup>.

O alirocumab e o evolocumab están incluídos na prestación farmacéutica do Sistema Nacional de Saúde en pacientes que cumpran os seguintes criterios<sup>4,5</sup>:

a) Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) non controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) coa dose máxima tolerada de estatinas.

b) Pacientes con enfermidade cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermidade cerebrovascular isquémica e enfermidade arterial periférica) non controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) coa dose máxima tolerada de estatinas.

c) Calquera dos pacientes dos grupos anteriores que sexan intolerantes ás estatinas ou nos cales as estatinas están contraindicadas e cuxo C-LDL sexa superior a 100 mg/dl.

Ademais diso, o evolocumab foi financiado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) non controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) coa dose máxima tolerada de estatinas.

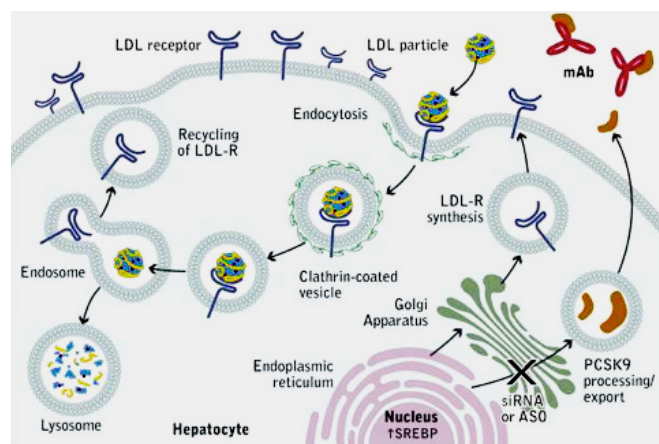


Figura 1. PCSK9 inhibition. Lambert *et al.*, 2012<sup>2</sup>.

## Que eficacia demostraron os inhibidores da PCSK9 para a súa autorización?

Os ensaios clínicos pivotais que serviron para que as autoridades reguladoras permitisen a autorización do alirocumab e do evolocumab como hipolipemiantes foron deseñados para demostrar a súa eficacia na redución de niveis de C-LDL. Pero non debemos esquecer o valor limitado da variable intermedia ou subrogada C-LDL fronte a variables clínicas finais, como son a morbilidade ou a mortalidade cardiovascular.

### Alirocumab<sup>5</sup>

A avaliación da eficacia do alirocumab baséase en **10 ensaios clínicos** enmarcados no **programa ODYSSEY**. Todos eles foron EC de fase 3, controlados con placebo e/ou ezetimiba, cunha duración de 6 ou 24 meses. Estudouse o efecto hipolipemiante de 2 doses de alirocumab (75 e 150 mg cada 2 semanas) asociado a estatinas ou en monoterapia, tanto en pacientes con hipercolesterolemia primaria (polixénica e HFHe) como con hiperlipemia mixta primaria, e que presentaban un elevado ou moi elevado risco cardiovascular.

**A variable principal de eficacia foi a redución do C-LDL.** O alirocumab reduciu os niveis de C-LDL fronte ao placebo nun 50% (intervalo: 39%-62%) e fronte á ezetimiba nun 30%; coa dose de 150 mg, a redución de C-LDL foi un 14% maior que coa dose de 75 mg cando se administraron xunto a estatinas, pero só foi un 3% cando o alirocumab se administrou non asociado a estatinas. Tamén se reduciron outros parámetros lipídicos como C-non-HDL, colesterol total (CT), Lp(a), Apo B e un aumento do C-HDL.

**O resultado global do estudo é coherente nos distintos subgrupos estudados.**

**O efecto aparece de xeito temperán, mantense no tempo e non presenta efecto rebote unha vez retirado o tratamento.**

Non se estableceu aínda o efecto do alirocumab sobre a morbilidade e a mortalidade cardiovascular. Haberá que agardar aos resultados cardiovasculares do estudo en marcha ODYSSEY OUTCOMES,

onde se inclúe unha poboación de maior risco cardiovascular con infarto de miocardio no ano previo á aleatorización.

### Evolocumab<sup>6</sup>

A avaliación da eficacia baséase en 4 EC fase 3, controlados con placebo e/ou ezetimiba, de 12 semanas de duración e 1 EC de 52 semanas fronte a placebo (DESCARTES).

**Nos 4 EC fase 3 (MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2 e RUTHERFORD-2)** estudouse o efecto hipolipemiante de dúas doses de evolocumab (140 mg cada 2 semanas e 420 unha vez ao mes) asociado ou non con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia primaria (polixénica e HFHe) ou hiperlipemia mixta primaria, e con diferentes niveis de RCV: baixo, moderado, elevado e moi elevado.

**A variable principal de eficacia foi a redución do C-LDL.** O evolocumab mostrou superioridade estatística fronte ao placebo e á ezetimiba, con reducións de C-LDL que oscilaron entre un 57% e un 74% fronte ao placebo, e entre un 38% e un 46% fronte á ezetimiba. Os resultados foron similares coas dúas pautas estudadas, polo que se consideran "doses clinicamente equivalentes".

**O resultado global do estudo é coherente nos distintos subgrupos estudados.**

**No EC DESCARTES** de 52 semanas avaliouese o evolocumab (420 mg ao mes) en pacientes con tratamento hipolipemiante óptimo que non alcanzaran o seu obxectivo de C-LDL fronte ao placebo. A redución de C-LDL foi do 59% (IC95%: 64%-55%). **O efecto aparece de xeito temperán, mantense no tempo e non presenta efecto rebote unha vez retirado o tratamento.**

O evolocumab tamén se avaliou en pacientes con HFHo no **EC TESLA** (12 semanas de duración), onde se comparou a dose de 420 mg/mes fronte ao placebo en combinación con outros tratamentos hipolipemiantes (estatinas, sequestradores de ácidos biliares). A redución media de C-LDL foi do 32% (19%-55%).

Nos 5 estudos anteriores, igual que nos estudos do alirocumab, non hai resultados en variables finais de morbilidade e mortalidade cardiovascular.

## Reducen os inhibidores da PCSK9 a morbilidade e a mortalidade cardiovascular?

O obxectivo do tratamento das dislipemias é previr a morbilidade e a mortalidade cardiovascular, e este efecto debiera demostrarse antes da aprobación de calquera novo hipolipemiante. A asociación entre a redución do C-LDL e a prevención da morbimortalidade foi ben establecida para as estatinas; non obstante, tanto para o alirocumab como para o evolocumab descoñécese en que medida a redución dos niveis de C-LDL observada nos ensaios mostrados no apartado anterior se asocian a reducións de morbimortalidade cardiovascular. Aínda que nunha análise *post hoc* do estudo a longo prazo LONG-TERM se suxire que a redución en C-LDL con alirocumab podería asociarse a unha redución dos eventos cardiovasculares, non é posible sacar conclusións ao respecto debido á limitación dos datos en variables de morbimortalidade e a que o estudo non foi deseñado para concluír en variables finais<sup>5,6</sup>. No caso do evolocumab, Sabatine *et al.*<sup>6</sup> (marzo de 2017) publican os resultados en saúde do **EC FOURIER** en pacientes con enfermidade cardiovascular evidente co obxectivo de mostrar resultados sobre estas variables clínicas.

No EC FOURIER (N = 27.564) avalíanse dúas doses de evolocumab (140 mg/2 semanas ou 420 mg/mes) fronte ao placebo. Todos os pacientes presentaban evidencia clínica de enfermidade asociada a aterosclerose cardiovascular e ademais debían presentar un alto risco de enfermidade cardiovascular (RCV). A variable primaria composta estaba formada por morte cardiovascular, IAM, ACV, hospitalización por anxia inestable (AI) ou revascularización coronaria. Unha das variables secundarias foi a variable composta: morte cardiovascular, IAM ou ACV. O 69% dos pacientes recibían doses intensivas de estatinas, o 30% doses de intensidade moderada e un 5% estaban tamén con ezetimiba.

A mediana de idade dos pacientes foi de 63 anos, un 25% mulleres, un 81% presentaban historia de IAM (mediana de tempo desde o infarto á aleatorización: 3 anos), un 19% de ACV (mediana de tempo: 3 anos) e un 13% enfermidade arterial periférica (mediana de tempo: 1,8 anos). A mediana de C-LDL dos pacientes foi de 92 mg/dl (rango intercuartilico: 80-109 mg/dl).

## Resultados

As reducións de C-LDL observadas son similares ás obtidas nos estudos anteriores. Os resultados en variables finais móstranse na táboa 1.

**O efecto máis destacado do evolocumab fronte ao placebo foi reducir os IAM non mortais, cunha diminución absoluta dun 1,2% durante o período de seguimento (26 meses).** O brazo tratado con evolocumab tamén foi sometido a un menor número de revascularizacións, posiblemente debido ao menor número de IAM neste brazo, xa que estes son os que máis van ser sometidos a intervencións coronarias. Tamén cómpre indicar que houbo unha redución significativa de ACV con evolocumab fronte ao placebo, aínda que a diferenza é claramente menor (0,4%) que a obtida na variable IAM. **Por último, é necesario sinalar que a redución de eventos cardiovasculares, singularmente IAM, non se viu acompañada dunha diminución de mortes por causas cardiovasculares ou por calquera causa.**

Os resultados observados nos diferentes subgrupos estudados (figura 2) son congruentes cos globais e danlle fortaleza a estes.

Non obstante, debemos comentar algo sobre os resultados obtidos no subgrupo **“rexión xeográfica”**, onde os participantes foron agrupados en catro rexións (América do Norte, América latina, Europa e Asia) e estratificados en cada unha delas para evitar nesgos. Ao analizar os resultados, obsérvase que hai unha resposta diferente para cada rexión; é dicir, existe heteroxeneidade para a variable secundaria na resposta entre as rexións (P interacción: 0,012)<sup>7</sup>. **Son especialmente relevantes os resultados da poboación europea ao non acadaren significación estatística nin para a variable primaria (HR 0,91; IC95%: 0,83-1,00) nin para a variable secundaria (HR 0,90; IC95%: 0,80-1,01), malia ser a rexión que achega con diferenza o maior número de participantes (17.335 dos 27.564 pacientes do estudo son europeos).** Unha posible explicación desta discrepancia é que haxa diferenzas de RCV entre a poboación das distintas rexións, sendo menor na poboación europea fronte á doutros lugares. Así, por exemplo, a taxa de eventos CV no grupo placebo da poboación de América do Norte foi do 10,6%, mentres que na poboación europea foi do 6,4%, o cal parece indicar que a poboación europea ten un menor risco basal de sufrir un evento CV e, como consecuencia, unha menor probabilidade de obter beneficio do uso de evolocumab, non alcanzando resultados con significación estatística, a diferenza da poboación norteamericana.

**Polo tanto, a redución de IM e ACV non mortais dun 1,6% é o beneficio neto que leva consigo o tratamento con evolocumab fronte ao placebo en pacientes con alto risco cardiovascular, pero esta redución non se viu acompañada dunha diminución de mortes cardiovasculares ou por calquera causa.**

**A recente revisión da Cochrane (Schmidt AF, 2017)<sup>7</sup> vén concluír que se necesitan ensaios grandes cun seguimento máis prolongado para avaliar a relevancia clínica dos inhibidores da PCSK9, xa que o cálculo das diferenzas de riscos indica que os inhibidores da PCSK9 só modifican modestamente os riscos absolutos (a miúdo menos do 1%).** Debido á inclusión predominante de pacientes con alto risco cardiovascular nestes estudos, a aplicabilidade dos resultados para a prevención primaria é limitada.

	Evolocumab n (%)	Placebo n (%)	HR (95% IC)	P
Variable primaria composta	1.344 (9,8%)	1.563 (11,3%)	0,85 (0,79-0,92)	< 0,001
Variable secundaria composta	816 (5,9%)	1.013 (7,4%)	0,80 (0,73-0,88)	< 0,001
Outros:				
Morte CV	251 (1,8%)	240 (1,7%)	1,05 (0,88-1,25)	0,62
IAM	468 (3,4%)	639 (4,6%)	0,73 (0,65-0,82)	< 0,001
ACV	207 (1,5%)	262 (1,9%)	0,75 (0,62-0,92)	0,01
Hospitalización por AI	236 (1,7%)	239 (1,7%)	0,99 (0,82-1,18)	0,89
Revascularización coronaria*	759 (5,5%)	965 (7%)	0,78 (0,71-0,86)	< 0,001

**Táboa 1. Resultados das variables principais (mediana de seguimento: 26 meses).**

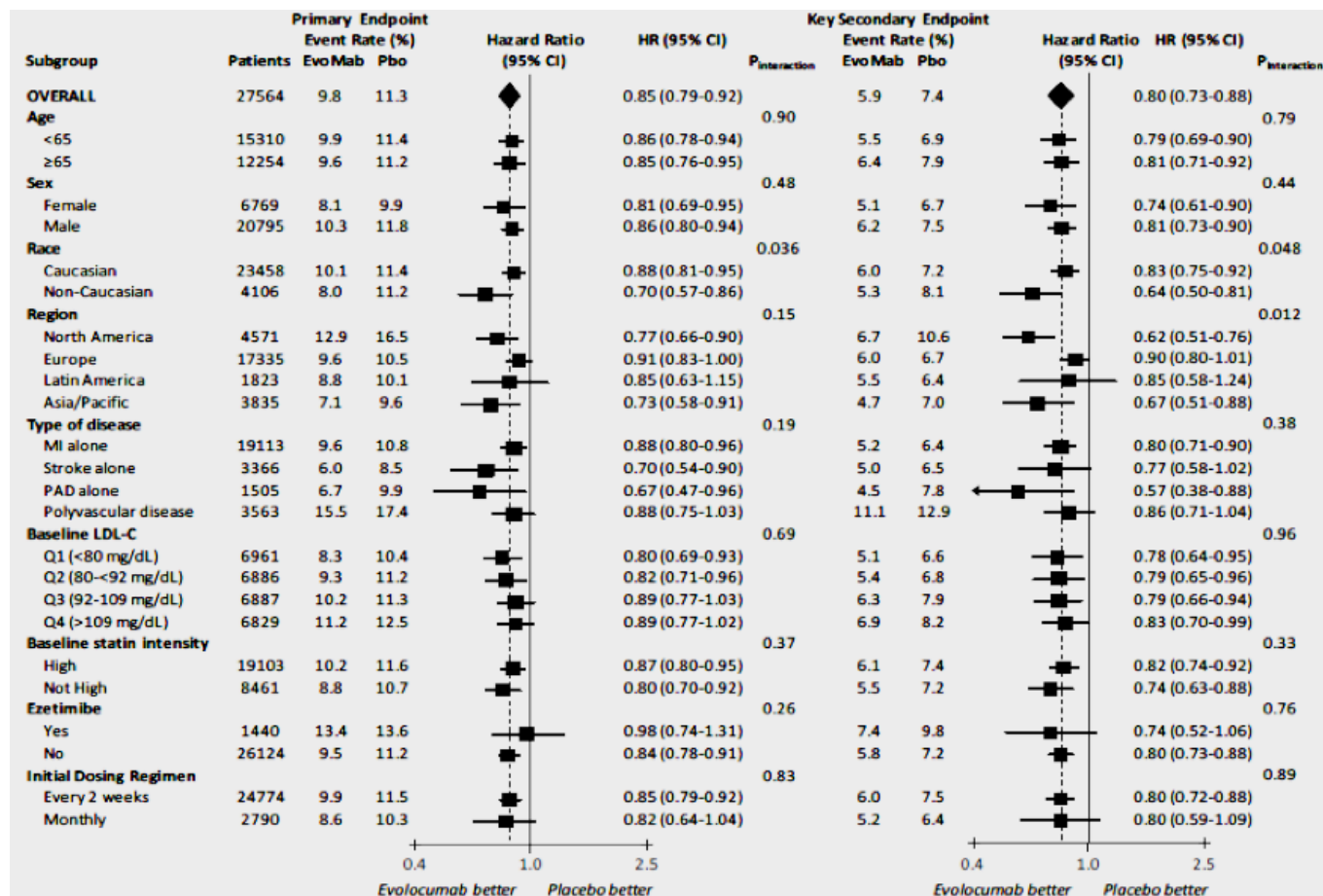


Figura 2. Análise de subgrupos<sup>7</sup>

## Son seguros os inhibidores da PCSK9?

Os datos de seguridade tanto do alirocumab como do evolocumab proveñen de pacientes que participaron nos EC que serviron para outorgarlles a indicación.

Os efectos adversos (EA) máis relevantes para o alirocumab e para o evolocumab foron respiratorios (dor orofarínxea, rinorrea, esbirros, infección respiratoria do tracto superior), dor lumbar, prurito e manifestacións no lugar da inxección (eritema/prurito, dor e hematoma). Todos eles foron maioritariamente leves.

En ambos os dous medicamentos describiuse “unha tendencia” a sufrir eventos neurocognitivos (confusión, amnesia, demencia). No EC do alirocumab LONG-TERM (70 semanas) a taxa de eventos neurocognitivos foi do 1,2% para o alirocumab e do 0,5% no brazo control, e na análise combinada dos EC OSLER-1 e OSLER-2 foi do 0,9% para o evolocumab e do 0,3% para o control. A aparición destas reaccións adversas de baixa frecuencia nos pacientes en que a redución de C-LDL foi moi marcada (<40 mg/dl) non puideron definirse como claramente relacionados cos anti-PCSK9, o que levou á necesidade de realizar estudos de seguridade a longo prazo para analizar se existe unha relación causal.

Khan AR (2017)<sup>8</sup> realizaron unha metaanálise de ensaios controlados aleatorizados para avaliar a seguridade dos inhibidores de PCSK9. A súa análise suxire que os inhibidores de PCSK9 non están asociados cun maior risco de efectos adversos severos acumulados, efectos músculo-esqueléticos ou accidente cerebrovascular, pero si

observan un sinal cara a efectos adversos neurocognitivos cunha incidencia 2 veces maior en estudos con maior tamaño mostral e seguimento máis longo.

O 4,8% dos pacientes tratados con alirocumab desenvolveron anticorpos antifármaco (AAF) fronte ao 0,6% dos pacientes do grupo de control. Os pacientes que desenvolveron AAF tiveron unha maior incidencia de reaccións adversas no lugar de administración (10,2% fronte ao 5,9%). Non hai presenza de anticorpos ou é mínima no caso do evolocumab (0,1%). En ambos os dous medicamentos a presenza de AAF non afectou ao perfil farmacocinético nin á resposta clínica ou á seguridade.

Descoñécese se o efecto a longo prazo das reducións intensas de colesterol (<25 mg/dl e <15 mg/dl do C-LDL) que se viu nunha porcentaxe de pacientes puideron supor un problema de seguridade.

Os datos de seguridade observados no EC FOURIER foron coherentes cos observados previamente, non detectándose novos EA. En canto aos eventos neurocognitivos, non se observou diferenza fronte ao brazo control.

A duración da exposición a ambos os dous medicamentos é curta, polo que, aínda que non se detectaron EA importantes, a información que se pode extraer a día de hoxe é limitada, fundamentalmente no caso de pacientes máis fráxiles, como son aqueles con deterioración renal ou hepática grave, ou pacientes anciáns (>75 anos) por estar pouco representado nos ditos estudos.



## Que custo teñen os inhibidores da PCSK9?

Facemos unha avaliación económica dos inhibidores da PCSK9 desde a perspectiva do Sistema Nacional de Saúde. Nunha primeira análise estudamos o custo que leva consigo a redución de 1 evento final (esencialmente IAM ou ACV non mortais) con evolocumab fronte ao placebo; nun segundo, o custo que supón reducir o 1% de C-LDL con atorvastatina ou con i-PCSK9 durante 1 ano.

### 1. Análise custo-eficacia incremental (CEI) calculada a partir de variables finais de morbilidad cardiovascular.

Realízase unha análise custo-eficacia incremental usando os datos obtidos do EC FOURIER, xa que é o estudo que avalía datos de morbilidad cardiovascular.

Necesítase tratar 67 pacientes que xa tivesen sufrido un evento cardiovascular (prevención secundaria) e presenten alto RCV, durante 26 meses, para evitar un evento cardiovascular maior. Pero tamén é compatible con que se necesiten entre 48 e 125 pacientes para atopar este beneficio.

Isto supón que **hai que investir unha media de 704.000 € para conseguir evitar un evento cardiovascular maior con evolocumab en pacientes con, polo menos, 1 evento CV previo e alto RCV.**

### 2. Custo fronte a estatinas calculado a partir da variable intermedia “ % redución C-LDL ”

Para realizar a análise de custos, utilízase como comparador a atorvastatina, por ser unha estatina con alta experiencia de uso, ter demostrado reducións de morbilidad cardiovascular e conseguir a dose plena reducións do C-LDL ( $\approx$  50%) próximas ás alcanzadas cos inhibidores de PCSK9. Rango de reducións do C-LDL: atorvastatina 80 (51-54%), alirocumab (39%-62%) e evolocumab (57%-74%).

O custo do tratamento por paciente/ano para os **anticorpos anti-PCSK9** é duns **5.000 €**, para a **atorvastatina** é de **480 €** e para **atorvastatina + ezetimiba** é de **1.150 €**.

**O custo para reducir un 1% de C-LDL anual é dez veces superior cos inhibidores de PCSK9 que coas estatinas.**

Custo-eficacia incremental (CEI)*						
VARIABLE avaliada	Medicamento avaliado Evolocumab	Comparador Placebo	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	Custo incremental 26 meses*	CEI (IC95%)
% Eventos CV maiores	1.344 (9,8%)	1.563 (11,3%)	1,5% (2,1 – 0,8)	67 (48 – 125)	10.506 €	703.902 € (504.288 € – 1.313.250 €)

\* Precísanse 53 doses para tratar un paciente durante 26 meses.

Principio activo	Dose habitual e forma farmacéutica	Custo dose habitual	Custo/día	Custo/ano	Custo redución dun 1% de C-LDL anual
Alirocumab	150 MG/2 semanas (1 pluma de 150 mg)	192,2 €	13,72 €	5.007 €	<b>De 80 € a 128 €</b>
	75 MG/2 semanas (1 pluma de 75 mg)	192,20 €	13,72 €	5.007 €	<b>De 80 € a 128 €</b>
Evolocumab	140 MG/2 semanas (1 pluma de 140 mg)	198,23 €	14,15 €	5.164 €	<b>De 69 € a 90 €</b>
Evolocumab*	420 MG/mes (3 plumas de 140 mg)	594,69 €	19,82 €	7.235 €	<b>De 96 € a 126 €</b>
ATORVASTATINA EFG	80 MG/día (1 comprimido 80 mg/día)	36,84 €	1,31 €	480 €	<b>De 8,8 € a 9,4 €</b>

\* A dose de evolocumab 420 mg unha vez ao mes, como se observa na táboa, é menos eficiente que a de evolocumab 140 mg/2 semanas. Custo/ano ezetimiba = 670 €.

## Que podemos concluir?

### En canto á eficacia

**O alirocumab e o evolocumab reducen eficazmente os valores de C-LDL** (cifras superiores ao 50% na maioría dos casos) independentemente do perfil do paciente e do grao de RCV, tanto en monoterapia como en terapia combinada con estatinas ± ezetimiba.

Soamente o evolocumab a día de hoxe publicou datos de eficacia en variables finais (morbimortalidade cardiovascular e mortalidade total), obtendo unhas reducións absolutas dun 1,5% nas variables compostas primaria e secundaria despois dunha mediana de tratamento de 26 meses e dun 2% aos 36 meses (curto prazo comparado cos grandes estudos de redución de C-LDL a 5 anos). **O efecto obtido en variables finais con evolocumab é modesto, xa que se necesitaría tratar unha media de 67 pacientes para previr 1 evento, e ademais a redución de eventos non mortais, especialmente IAM, non foi acompañada de reducións de mortes por causas cardiovasculares nin por mortes por calquera causa.**

### En canto á seguridade

**Non se viron problemas de seguridade importantes a curto e medio prazo, pero cómpre coñecer os datos a máis longo prazo** para ter unha información máis completa da súa seguridade en xeral e a súa posible relación con eventos neurocognitivos. Mentres tanto, **por seren medicamentos novidosos, haberá que ter precaución**, especialmente en pacientes fráxiles, en pacientes con IH ou IR graves ou en pacientes anciáns (> 75 anos).

### En canto á eficiencia

**O custo anual do tratamento é alto**, uns 5.000 € por paciente/ano, comparado cos 480 € por paciente/ano da atorvastatina ou os 1.150 € por paciente/ano da atorvastatina + ezetimiba.

Os inhibidores de PCSK9 son uns medicamentos eficaces á hora de reducir os niveis de C-LDL, pero esta redución tradúcese, coa información actual, nunha **pequena diminución de eventos cardiovasculares**.

Por seren fármacos con elevado prezo e pola súa presumible baixa eficiencia, axencias reguladoras, como a NICE, decidiron ser

exixentes coas condicións de uso do alirocumab<sup>9</sup> ou do evolocumab<sup>10</sup>, realizando as seguintes recomendacións:

O alirocumab e o evolocumab recoméndanse como unha opción para tratar hipercolesterolemia primaria ou dislipidemia mixta só se:

- A dose é de 140 mg cada 2 semanas (só para evolocumab).
- As concentracións de lipoproteínas de baixa densidade son persistentes e superiores aos limiares especificados na táboa 2. (Alcanzouse a dose máxima, ou a titulación adicional está limitada pola intolerancia, segundo se define na directriz de NICE sobre a hipercolesterolemia familiar).
- A empresa proporciona evolocumab co desconto acordado.

Outras axencias reguladoras, como o Comité Canadense de Expertos en Medicamentos, recomendan que se reembolse o evolocumab como complemento da dieta e a terapia con estatinas a dose máxima tolerada en pacientes adultos con ECV, que requiren diminución adicional do C-LDL, se se cumpren os criterios de inclusión para o ensaio FOURIER e a condición da redución do prezo de polo menos un 90%<sup>11</sup>. Tamén indica as mesmas condicións para o alirocumab<sup>12</sup>.

Unha análise económica realizada por Arrieta A (2017)<sup>13</sup> a partir do EC FOURIER conclúe que é necesaria unha redución de prezo substancial para considerar o evolocumab un medicamento eficiente.

**Estes resultados modestos en variables finais, sumados ao elevado custo do tratamento actual, fan que debamos considerarlos medicamentos con baixa eficiencia** e que, polo tanto, ou ben se aplica unha redución de prezo considerable ou ben deben ser utilizados dun xeito moi dirixido aos individuos que máis se poidan beneficiar deles.

### Hai diferenzas entre o alirocumab e o evolocumab?

Os resultados obtidos no EC FOURIER son modestos, sen que se observasen reducións de mortes cardiovasculares nin por calquera causa; co alirocumab **a día de hoxe** aínda non se publicaron resultados con variables finais.

Por presentaren ambas as dúas moléculas un mesmo mecanismo de acción, con reducións dos niveis de colesterol en porcentaxes similares, sen máis datos, **debemos considerar as dúas moléculas clinicamente equivalentes**.

**Táboa 2: Concentracións de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade por enriba das cales se recomenda alirocumab e evolocumab en NICE**

	Sen RCV	Con RCV	
		Con alto RCV <sup>1</sup>	Con moi alto RCV <sup>2</sup>
Hipercolesterolemia primaria non familiar ou dislipidemia mixta	Non se recomenda en ningunha concentración de LDL-C	Recomendado só se a concentración de LDL-C é persistente e por enriba de 154,6 mg/dl	Recomendado só se a concentración de LDL-C é persistente e por enriba de 135,3 mg/dl
Hipercolesterolemia familiar heterocigótica primaria	Recoméndase só se a concentración de LDL-C é persistente e superior a 193,3 mg/dl	Recoméndase só se a concentración de LDL-C é persistente e superior a 135,3 mg/dl	

<sup>1</sup> O risco elevado de ECV defínese como unha historia de calquera das seguintes: síndrome coronaria aguda (como infarto de miocardio ou anxina inestable que necesita hospitalización); procedementos de revascularización coronaria ou outra arteria; enfermidade coronaria; accidente cerebrovascular isquémico; enfermidade arterial periférica.

<sup>2</sup> O alto risco de ECV defínese como eventos cardiovasculares recorrentes ou eventos cardiovasculares en máis de 1 cama vascular (é dicir, enfermidade polivoxilante).

Abreviaturas: ECV, enfermidade cardiovascular; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade.

## Concretando

- 1. As estatinas son o tratamento de referencia** como hipolipemiantes, por experiencia de uso, eficacia demostrada en variables finais e a longo prazo, elevada seguridade e custos baixos, podendo asociarse coa ezetimiba ou con outros hipolipemiantes cando en monoterapia as estatinas máis potentes a dose plena non son suficientes para acadar un control axeitado dos niveis de colesterol.
- 2. Cos datos actuais, o evolocumab e, por extensión, o alirocumab\*** (ao consideralo clinicamente equivalente) **parecen medicamentos eficaces para conseguir reducións de C-LDL, pero ineficientes á hora de diminuír a morbi-mortalidade CV** (eficacia modesta do evolocumab en reducións de morbi-mortalidade cardiovascular e descoñecida para o alirocumab, cun elevado custo para ambas as dúas). **Polo tanto, deberá iniciarse i-PCSK9** co fin de alcanzar niveis de C-LDL adecuados **nunha poboación moi seleccionada, e que presentan un RCV maior que o dos pacientes medios de estudo FOURIER.**

\* Á espera dos resultados cardiovasculares en pacientes cun SCA recente, EC ODYSSEY OUTCOMES (NCT01663402).

Por todo o dito, mentres non se reduza o custo dos i-PCSK9 e **considerando como un máximo os criterios indicados no Informe de Posicionamento Terapéutico<sup>5,6</sup>, parece razoable que se inicie o tratamento cos inhibidores PCSK9 na**

**poboación que máis se poida beneficiar por ter un risco especialmente elevado de ECV, sendo esta** (adaptado do Documento de consenso da Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre as indicacións dos inhibidores da PCSK9<sup>14</sup>):

- 1. Pacientes con cifras de C-LDL > 100 mg/dl cando cumplan un dos seguintes requisitos:**
  - 1.1 ECV ateromatosa clinicamente inestable, progresiva e/ou recidivante, SCA recente (< 12 meses).**
  - 1.2 ECV ateromatosa + diabetes ou Lp(a) > 100 mg/dl.**
  - 1.3 HFHe + ECV ateromatosa.**
  - 1.4 HFHo.**
- 2. Pacientes con cifras de C-LDL > 130 mg/dl cando cumplan un dos seguintes requisitos:**
  - 2.1 ECV ateromatosa estable.**
  - 2.2 HFHe.**
- 3 Pacientes con cifras de C-LDL > 160 mg/dl en pacientes con HFHe e baixo risco (idade < 40 anos, sen factores de risco, Lp(a) < 50 mg/dl, non ECV isquémica familiar...).**

Debemos lembrar que o paciente, ademais de ter esgotado todas as alternativas terapéuticas dispoñibles, deberá recibir axeitada formación sobre as medidas hixiénico-dietéticas a tomar, será non fumador ou ex-fumador e preferiblemente con normo-peso, e comprobarase que é adherente a todas as medidas fármaco-terapéuticas que se tomen.

**Santaló-Ríos, J.; Casal-Llorente, C.; Reboredo-García, S.; Pardo-Ponte, I.; Santiago-Freijanes, C.; Gonzalez-Criado Mateo, C.**

Centro de Información Farmacoterapéutica, Subdirección Xeral de Farmacia, SERGAS  
Ed. Administrativo San Lázaro, s/n. Santiago de Compostela, 15703. A Coruña. España  
Tel.: 881 540 289/881 540 288/881 540 286. Fax: 881 541 804. E-mail: infomega@sergas.es

**Os autores asinantes cumpren os requisitos de autoría e declaran ausencia de conflito de intereses na elaboración deste documento**

## Bibliografía

- 1 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)
- 2 Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJP, Hovingh GK. The PCSK9 decade: Thematic Review Series: New Lipid and Lipoprotein Targets for the Treatment of Cardiometabolic Diseases. *Journal of Lipid Research*. 2012; 53(12): 2515-2524. doi: 10.1194/jlr.R026658.
- 3 Sierra Sanchez JF, Gavira Moreno R, Robustillo Cortés A. Alirocumab y Evolocumab en hipercolesterolemia. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Xuño 2016. ISBN 978-84-608-9426-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
- 4 Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, Comunidade Autónoma de Andalucía e Grupo Técnico de Utilidade de Medicamentos da Comunidade de Madrid. Informe de Posicionamento Terapéutico de Alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. [Internet]. Madrid: Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios; 2016. [Acceso o 27/7/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>
- 5 Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, Grupo Técnico de Utilidade de Medicamentos da Comunidade de Madrid e Programa de Harmonización Farmacoterapéutica do Servizo Catalán de Saúde. Informe de Posicionamento Terapéutico de Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. [Internet]. Madrid: Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios; 2016. [Acceso o 27/7/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Evolocumab-repatha.pdf>
- 6 Sabatine SM, 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; 376:1713-1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- 7 Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2.
- 8 Khan AR, Bavishi C, Riaz H, Farid TA, Khan S, *et al*. Increased Risk of Adverse Neurocognitive Outcomes With Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10: e003153. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003153.
- 9 NICE Technology appraisal guidance [TA393]. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. June 2016. [Acceso o 27/11/2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA393/chapter/1-Recommendations>
- 10 NICE Technology appraisal guidance [TA394]. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. June 2016. [Acceso o 27/11/2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/chapter/1-Recommendations>
- 11 CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Evolocumab (Repatha — Amgen canada inc). Pan Canadian Oncology Drug Review. Ottawa; November 2017. [Acceso o 28/11/2017]. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0515\\_Repatha\\_Resubmission\\_complete\\_Nov\\_24\\_17.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0515_Repatha_Resubmission_complete_Nov_24_17.pdf)
- 12 CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Alirocumab (Praluent – Sanofi-aventis Canada Inc.) in Primary Hyperlipidemia. Pan Canadian Oncology Drug Review. Ottawa; November 2017. [Acceso o 28/11/2017]. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0469\\_complete\\_Praluent\\_Jul-20-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0469_complete_Praluent_Jul-20-16.pdf)
- 13 Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers Insights Derived From the FOURIER Trial. [published online August October 18, 2017]. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2017.3655.
- 14 Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guijarro C, *et al*. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clin Investig Arterioscler*. 2016; 28 (3): 164-165.