

Editorial

Los inhibidores de PCSK9, de la innovación a la aplicación clínica sostenible

PCSK9 Inhibitors: From Innovation to Sustainable Clinical Application



Iñaki Lekuona*

Servicio Cardiología, Hospital Galdakao-Usansolo OSI Barrualde, Galdácano, Vizcaya, España

Historia del artículo:

On-line el 9 de julio de 2018

INNOVACIÓN, APLICACIÓN CLÍNICA Y SOSTENIBILIDAD DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (iPCSK9) suponen una innovación terapéutica en el campo del tratamiento de las enfermedades ligadas al exceso de colesterol plasmático y están revolucionando el campo del conocimiento del metabolismo del colesterol¹.

Los iPCSK9 son anticuerpos monoclonales que se unen a la PCSK9, un importante regulador del metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), e impiden en parte la degradación de los receptores de LDL y por lo tanto aumentan la expresión de estos. Con ello, se consigue reducir la concentración plasmática de LDL en un 60% cuando se utilizan con estatinas de alta intensidad, así como la morbilidad cardiovascular en torno a un 20% a los 2 años de tratamiento.

Tras diferentes estudios en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF), los iPCSK9 se han estudiado en prevención secundaria, en concreto en pacientes con alto riesgo residual, y en pacientes que no toleran las estatinas. En este contexto se ha demostrado su eficacia y su seguridad en el estudio FOURIER con evolocumab² y en el ODYSSEY Outcomes con alirocumab (este último está pendiente de publicación, pero se ha presentado en el ACC 2018; NCT01663402). Ambos ensayos, que incluyeron objetivos de morbilidad cardiovascular para cerca de 50.000 pacientes en total, han mostrado beneficio clínico significativo en eventos cardiovasculares. Además, en el segundo ensayo, se documentó un beneficio adicional significativo en todas las causas de mortalidad y una tendencia a la disminución de la muerte cardiovascular.

Tanto evolocumab como alirocumab han sido aprobados en un tiempo récord por las agencias reguladoras *European Medicines Agency* y *Food and Drug Administration*, después de que se demostrara la eficacia, la seguridad y el efecto protector contra la enfermedad cardiovascular de estos anticuerpos monoclonales. Desde las primeras investigaciones sobre el papel de la proteína hasta su comercialización, solo han transcurrido 10 años. El mayor problema al que se enfrenta la aplicación en la práctica clínica de

estos fármacos es su elevado coste, de ahí que los diferentes sistemas sanitarios los financien con condiciones y con el aval y las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas.

En nuestro país, el informe de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios^{3,4} es el documento base aceptado para financiar estos fármacos por las diferentes comunidades autónomas, con algunas disposiciones diferenciales. Con base en los criterios de ese y otros documentos, la estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento, sobre todo con fármacos de elevado coste, tiene indudable interés para conocer el impacto en el gasto sanitario de un país.

En un artículo recientemente publicado en *Revista Española de Cardiología*, Zamora et al.⁵ presentan un interesante trabajo en el que tratan de estimar el número de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 en la práctica clínica real analizando los datos de 2,5 millones de participantes de la población española mayor de 18 años. La utilización de una base de datos bien avalada, como lo es la del Sistema de Información para la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP)⁶ del *Institut Català de la Salut*, el tamaño de la muestra y los datos de práctica clínica avalan la fortaleza de la aproximación. Aunque los autores del trabajo señalan algunas limitaciones, las conclusiones son fiables. Zamora et al.⁵ estiman que el número de candidatos mayores de 18 años a recibir iPCSK9 en condiciones de práctica clínica es muy alto, con oscilaciones entre el 0,1 y el 1,7% en función de los criterios empleados por las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas, en este caso la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Arterioesclerosis, la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* y las directrices del *National Institute for Health and Care Excellence*. Estas grandes diferencias se explican por la cifra de LDL exigida para cada uno de los grupos de riesgo en cada una de las sociedades, no siempre coincidente. El trabajo no analiza el subgrupo de pacientes que no toleran las estatinas, dada la complejidad de su abordaje y la falta de datos fiables.

Además, de este estudio se deduce la necesidad de que el tratamiento de los pacientes en riesgo sea óptimo, tanto en medidas higiénico-dietéticas como farmacológicas (estatinas de alta intensidad y ezetimiba que reduzcan el LDL al menos un 50%) y que la adherencia a los fármacos sea superior al 80%. Los sistemas de información de las diferentes comunidades autónomas, a través de la historia electrónica, pueden comprobar estos extremos tan importantes.

Los médicos debemos considerar al paciente en su totalidad, teniendo en cuenta su perfil de riesgo, para poder tomar las mejores decisiones en cuanto al tratamiento. Los beneficios del

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Galdakao Osakidetza, B.o Labeaga s/n, 48960 Galdácano, Vizcaya, España.

Correo electrónico: inaki.lekuonagoya@osakidetza.eus

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.06.005>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

tratamiento dependerán del nivel de riesgo multiplicado por la reducción del riesgo asociado con el fármaco. Además, es de sobra conocido que múltiples factores más allá del LDL afectan a la posibilidad de acontecimientos posteriores. Entre otros, la edad, el adecuado control de la presión arterial y de la diabetes y el grado de afección no solo coronaria, sino de múltiples territorios de la economía. Por lo tanto, los pacientes con mayor riesgo pueden obtener grandes reducciones del riesgo absoluto. Incluso los pacientes con cifras de LDL más bajas también pueden beneficiarse. Como ejemplo de la necesidad de un abordaje holístico del llamado riesgo residual, los estudios de referencia de intervención con iPCSK9 (FOURIER y ODYSSEY Outcomes) constatan que el 28 y el 24% de los pacientes con enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico son fumadores activos. Por lo tanto, el abordaje de un factor de riesgo tan bien conocido y perjudicial es imprescindible.

Dado el potencial volumen de pacientes candidatos a tratamiento con iPCSK9, es necesario definir bien el perfil de aquellos que más se beneficiarán. Incluso en los grupos de mayor riesgo — como los afectados de HF en sus múltiples formas, la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y la intolerancia a las estatinas—, es importante determinar si estos fármacos pueden ser coste-efectivos mediante los estudios correspondientes.

¿HAY DATOS PARA IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MUY ALTO RIESGO QUE PUEDAN BENEFICIARSE MÁS DEL TRATAMIENTO?

Los pacientes con HF tienen hasta 4 veces más riesgo de eventos cardiovasculares que aquellos sin HF. Los investigadores del registro SAFEHEART han desarrollado la primera ecuación que puede ayudar a la predicción del riesgo de eventos cardiovasculares en la HF, basada en predictores clínicos fáciles de obtener⁷. La edad, el sexo masculino, el antecedente de enfermedad cardiovascular, el índice de masa corporal, el tabaquismo activo y las concentraciones plasmáticas de LDL y lipoproteína(a) fueron predictores independientes de eventos cardiovasculares. En este registro prospectivo no se incluyeron algunos de los factores de riesgo esperados porque no mejoraban la precisión en el modelo predictivo final. El valor de LDL alcanzado es más importante que el fármaco utilizado para tratar la HF^{8,9}. La presencia de diabetes no fue predictora de eventos cardiovasculares, probablemente por su baja prevalencia; tampoco el tipo de mutación se seleccionó en el modelo como factor predictor, lo que implica de nuevo que para predecir la evolución las cifras de LDL son más importantes que el tipo de defecto molecular. Esto refuerza el concepto de que el fenotipo es más importante que el genotipo en pacientes con HF.

En un análisis del ensayo IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), se testó la hipótesis de que la estratificación del riesgo aterotrombótico podría ser de utilidad para identificar a los pacientes con mayor riesgo tras un síndrome coronario agudo¹⁰. Se aplicó la escala de estimación de riesgo *Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Score for Secondary Prevention*, un sencillo instrumento con 9 parámetros clínicos (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, ictus previo, cirugía de revascularización coronaria previa, enfermedad arterial periférica, filtrado glomerular < 60 ml/min y tabaquismo activo). La hipótesis fue que la identificación de los pacientes con mayor riesgo y la aplicación del tratamiento en este subgrupo obtenían el mayor beneficio. Atribuyendo a cada variable 1 punto, se identificó a los pacientes con riesgo bajo (0-1 puntos), intermedio (2 puntos) o alto (≥ 3 puntos).

En un subestudio del ensayo FOURIER, se caracterizó a 22.351 pacientes que ya habían sufrido infarto de miocardio por

el tiempo transcurrido desde el infarto más reciente, el número de infartos previos y la presencia de enfermedad multivascular residual (estenosis ≥ 40% en al menos 2 vasos)¹¹. Analizando la reducción absoluta y relativa de los eventos incluidos en los objetivos primario y secundario del ensayo en estos subgrupos, se llegó a la conclusión de que los pacientes con el infarto más reciente, con múltiples infartos previos o con enfermedad multivascular residual tenían un mayor riesgo de eventos cardiovasculares de más gravedad y experimentaban las mayores reducciones de LDL con evolocumab. En relación con la enfermedad arterial periférica, que son pacientes en alto riesgo de eventos cardiovasculares, en el estudio FOURIER, los que tenían esta entidad¹² y se trataron con evolocumab tuvieron las mayores reducciones del riesgo absoluto de complicaciones (isquemia aguda, amputaciones mayores o revascularización periférica urgente por isquemia de las extremidades).

El aspecto inflamatorio¹³ del riesgo residual tras el tratamiento con estatinas de alta intensidad se ha clasificado en varias categorías; los que tienen un alto riesgo residual lipídico por LDL ≥ 70 mg/dl a pesar del tratamiento, los que tienen riesgo residual inflamatorio con proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) ≥ 2 mg/l, los que reúnen ambas condiciones o quienes no cumplen ninguna. Tanto en el ensayo PROVE-IT (pravastatina 40 mg frente a atorvastatina 80 mg) como en el IMPROVE-IT (simvastatina frente a ezetimiba), se comprobó que en torno a un 50% de los pacientes tenían riesgo residual inflamatorio y que, incluso reduciendo el LDL a 50 mg/dl, la mitad de los tratados todavía tenían la PCR-hs ≥ 2 mg/l¹⁴.

No se conoce si la eficacia de los iPCSK9 está influida por el riesgo inflamatorio basal de los pacientes. De nuevo, en un subestudio del FOURIER¹⁵ se comprobó que la reducción de los niveles de LDL con evolocumab añadido a estatinas redujo los eventos cardiovasculares de forma más importante en los pacientes con mayores niveles de PCR-hs. La reducción de eventos fue mayor en los pacientes con los niveles más bajos de PCR-hs y LDL.

A la espera de la publicación de los resultados del estudio ODYSSEY Outcomes y el análisis de los datos, parece necesario hacer un esfuerzo para el uso de puntuaciones de riesgo que, mediante parámetros clínicos sencillos y fáciles de obtener, como los ya apuntados u otros, ya sea complementando esta información con biomarcadores o sin ellos, permitan identificar a los pacientes candidatos a recibir un iPCSK9. Es importante destacar que son 3 los factores primordiales: la concentración basal de LDL, el riesgo absoluto del paciente y la reducción del riesgo relativo que se obtiene con el tratamiento.

¿LOS IPCSK9 PUEDEN O DEBEN SER COSTE-EFECTIVOS?

La literatura respecto al coste-efectividad de los iPCSK9 es completamente heterogénea. Los diferentes estudios utilizan el modelo de Markov y realizan diferentes simulaciones con distintos precios e imputando diferentes costes a los eventos y en distintos tipos de pacientes. Bien es cierto que fundamentalmente son pacientes con HF, pacientes en prevención secundaria tras un infarto o ictus, pacientes con enfermedad polivascular y diabéticos, y los resultados se expresan en QALY (años de vida ganados con calidad) e ICER (relación incremental de coste-efectividad). En los estudios estadounidenses, dado el coste inicial de los iPCSK9 en aquel país, los estudios de coste-efectividad son negativos para los iPCSK9 en todos los escenarios, con dudas en la HF. Algunos estudios sí llegan a la conclusión de que es absolutamente necesario mejorar la adherencia. De hecho, en un estudio como el de Viran et al.¹⁶ se señala que aproximadamente una cuarta parte de los veteranos estadounidenses de 40-85 años con enfermedad

cardiovascular de origen aterosclerótico serían candidatos al tratamiento con evolocumab según los criterios del ensayo FOURIER. En ese contexto, la utilización de estatinas de alta intensidad combinadas con ezetimiba podría disminuir la necesidad de utilización de evolocumab en un 60%. También se señala que, para que estos fármacos sean coste-efectivos, su coste debería reducirse en torno a un 70%.

En Europa los estudios son similares, pero con diferentes simulaciones. Un estudio realizado en Noruega¹⁷ estimó que los iPCSK9 son coste-efectivos solo en la población de edad avanzada con muy alto riesgo. Por otro lado, un trabajo holandés reciente¹⁸ ha estudiado el coste-efectividad de los iPCSK9 añadidos al tratamiento hipolipemiante estándar de pacientes con alto riesgo de enfermedad vascular, HF, pacientes con enfermedad vascular con alto riesgo de recurrencias y pacientes con enfermedad vascular con y sin diabetes mediante un modelo que calcula los ICER de los iPCSK9 para diferentes efectos del tratamiento, asumiendo diferentes costes, desde 6.000 hasta 3.000 euros. Los resultados de ese estudio pueden ser de utilidad para los financiadores en la toma de decisiones.

Se han publicado 2 estudios de coste-efectividad en población española, con resultados dispares^{19,20}. El primero, con evolocumab en pacientes con alto riesgo (HF y LDL basal > 100 mg/dl) o pacientes en prevención secundaria, concluye que el tratamiento con evolocumab añadido al tratamiento estándar puede ser una opción coste-efectiva¹⁹. El otro estudio, recientemente publicado en la Revista, concluye, aunque con algunas importantes limitaciones, que el evolocumab se asocia con una menor frecuencia de eventos cardiovasculares, pero resulta ineficiente para los pacientes que pueden recibirlo del Sistema Nacional de Salud²⁰. Dada la heterogeneidad de los estudios y la notable disminución del precio de los fármacos, serán necesarios otros trabajos de coste-efectividad basados en el análisis pormenorizado del FOURIER y el ODYSSEY Outcomes con la imputación de costes adecuada y con un horizonte temporal vitalicio. Se debe perseguir un tratamiento médico óptimo según el estilo de vida, la utilización de estatinas de alta intensidad y ezetimiba, así como el control de los demás factores de riesgo, incluyendo la promoción de medidas educativas y la adherencia a los tratamientos. En este sentido, el registro EUROASPIRE V presentado en mayo de 2018 en el congreso de la *European Atherosclerosis Society*, que incluye los hallazgos en 8.261 pacientes en prevención secundaria (mediana, 64 años; mujeres, 26%) de 131 centros de 27 países europeos, indica que hay mucho que mejorar todavía para que se implemente la guía europea sobre lípidos. Mientras que la mayoría de los pacientes reciben tratamiento hipolipemiante (84%), solo 1 de cada 3 (32%) alcanza cifras de LDL < 70 mg/dl, probablemente por la todavía escasa utilización de estatinas de alta intensidad (43%) tras el alta hospitalaria. En el caso concreto de España, con la participación de 8 hospitales con y sin unidades de rehabilitación cardiaca, el objetivo de LDL se cumple en un 50%.

Finalmente, será necesario avanzar hacia sistemas de ponderación del riesgo que puedan estratificarlo mejor dentro de cada subgrupo de pacientes para identificar a los que pueden obtener el mayor beneficio clínico. Una cartera de servicios que responda a criterios científicos de coste-efectividad constituye un importante pilar de la sostenibilidad del sistema público de salud y de la componente sanitaria del estado de bienestar con el que debemos estar comprometidos todos los médicos.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res*. 2018;122:1420-1438.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-1509.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia (3/3/2016). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>. Consultado 10 May 2018.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-ALIROCUMAB/V1/22042016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia (22/4/2016). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-praluent-hipercolesterolemia.pdf>. Consultado 10 May 2018.
- Zamora A, Masana L, Comas-Cufie M, et al. Number of Patients Eligible for PCSK9 Inhibitors Based on Real-world Data From 2.5 Million Patients. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:1010-1017.
- García-Gil Mdel M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19:135-145.
- Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1278-1285.
- Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Attainment of LDL cholesterol treatment goals in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. The SAFEHEART follow-up registry. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:444-450.
- Civeira F, Plana N. Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in children and adolescents: an unsolved problem. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:423-424.
- Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:911-921.
- Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: an analysis from FOURIER. *Circulation*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309>.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137:338-350.
- Ridker PM. How common is residual inflammatory risk? *Circ Res*. 2017;120:617-619.
- Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132:1224-1233.
- Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Patients with Elevated Risk). *Circulation*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032>.
- Viran SS, Akeroyd JM, Nambi V, et al. Estimation of eligibility for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and associated costs based on the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) insights from the Department of Veterans Affairs. *Circulation*. 2017;135:2572-2574.
- Korman M, Wisloff T. Modelling the cost effectiveness PCSK9 inhibitors vs. Ezetimibe through LDL-c reductions in Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4:15-22.
- Stam-Slob MC, van der Graaf Y, de Boer A, Greving JP, Visseren FLJ. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition in addition to standard lipid-lowering therapy in patients at high risk for vascular disease. *Int J Cardiol*. 2018;253:148-154.
- Villa G, Lothgren M, Kutikova I, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in patients with high cardiovascular risk in Spain. *Clin Ther*. 2017;39:711-786.
- Olry de Labry Lima A, Gimeno Ballester V, Sierra Sánchez JF, Matas Hoces A, González-Outón J, Alegre del Rey EJ. Cost-effectiveness and Budget Impact of Treatment With Evolocumab Versus Statins and Ezetimibe for Hypercholesterolemia in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:1027-1035.