



Govern d'Andorra

PROTOCOL DE TRACTAMENT DE LA HIPERCOLESTEROLÈMIA AMB INHIBIDORS PCSK₉

Ministeri de Salut
Andorra la Vella, 13 de març del 2019

PROTOCOL ELABORAT PER LA COMISSIÓ DE MEDICAMENTS D'ALTA COMPLEXITAT AMB LA COL·LABORACIÓ DE METGES ESPECIALISTES EN CARDIOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA I MEDICINA INTERNA.

PROTOCOL APROVAT PEL MINISTERI DE SALUT EN DATA 13/03/2019.

I. INTRODUCCIÓ

La hipercolesterolèmia es caracteritza per un augment de les concentracions de colesterol en plasma, especialment en forma de lipoproteïnes de baixa densitat o cLDL. Aquestes lipoproteïnes poden afavorir el desenvolupament d'aterosclerosi i augmenten el risc cardiovascular. Les formes familiars són més precoces, greus i resistents als tractaments habituals.

Alirocumab i evolocumab són dos anticossos monoclonals inhibidors de l'enzim PCSK9 (proteïna convertasa subtilisina/kexina tipus 9) aprovats per l'Agència Europea del Medicament per al tractament de la hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigota i no familiar) i la dislipidèmia mixta. Evolocumab, a més, té indicació per al tractament de la hipercolesterolèmia familiar homozigòtica.

Aquests fàrmacs s'utilitzen en segona o tercera línia del tractament de la hipercolesterolèmia quan la dieta i el tractament farmacològic amb estatines o estatines amb altres fàrmacs hipolipemians no funcionen, no es toleren o estan contraindicats.

Les estatines són actualment la base del tractament de la hipercolesterolèmia ja que han demostrat reduccions de la morbimortalitat cardiovascular, mentre que l'evidència disponible per als altres tractaments és més limitada.

II. ABORDATGE TERAPÈUTIC DE LA HIPERCOLESTEROLÈMIA^{1, 2, 3, 4}

1. Modificació dels estils de vida

La primera intervenció terapèutica per reduir els valors de colesterol LDL (cLDL) és la modificació de l'estil de vida del pacient amb l'aplicació de mesures higienicodietètiques per reduir els factors de risc cardiovascular modificables (dieta, reducció de pes, exercici físic i abandonament de l'hàbit tabàquic).

2. Teràpia farmacològica

Primera línia de tractament: estatines

En cas que l'aplicació de mesures higienicodietètiques no sigui suficient per assolir els objectius de cLDL, les **estatines** són els fàrmacs de primera elecció en el tractament de les hipercolesterolèmies.

El principal mecanisme d'acció de les estatines és la inhibició de l'enzim HMG-CoA-reductasa, que és un enzim clau en la síntesi de colesterol.

Els pacients amb alt risc o molt alt risc cardiovascular requereixen un tractament intensiu amb estatines a dosis altes amb o sense altres fàrmacs hipolipemians.

És molt important fer un bon maneig del tractament i haver valorat acuradament el pacient abans de considerar que el tractament no és suficient per assolir els objectius terapèutics o que el pacient és intolerant a l'estatina.

Intolerància a estatines⁵

- Incapacitat de tolerar almenys dos estatines diferents, una de les quals a la dosi més baixa recomanada d'inici i l'altra a qualsevol dosi, per presentar **efectes adversos intolerables associats a l'estatina o anormalitats de laboratori significatives** (elevació sostinguda de nivells plasmàtics de CPK i/o elevació de les transaminases tres vegades el límit superior de la normalitat) i,
- Resolució o millora significativa de símptomes o d'anormalitats de laboratori (després de la reducció de la dosi o discontinuació de l'estatina), i
- Símptomes o anormalitats de laboratori no atribuïbles o altres causes, com les interaccions farmacològiques o altres situacions que augmentin el risc d'intolerància a estatines.

Segona línia de tractament: ezetimiba

L'**ezetimiba** inhibeix l'absorció del colesterol exogen i la reabsorció del colesterol endogen.

L'ezetimiba pot utilitzar-se en monoteràpia en cas d'intolerància o contraindicació a l'estatina o en combinació amb estatines quan amb les estatines soles no s'aconsegueix l'objectiu terapèutic. Es recomana que l'addició de l'ezetimiba es faci de forma seqüencial.

Tercera línia de tractament: inhibidors de la PCSK9

Els fàrmacs inhibidors de la PCSK9, evolocumab i alirocumab, poden complementar el maneig dels pacients que segueixen **teràpia hipolipemiant òptima** i que no assolixen els nivells objectiu de cLDL.

Es poden utilitzar en combinació amb estatines i altres hipolipemians o bé en monoteràpia en pacients que no tolerin o tinguin contraindicació a les estatines.

Teràpia hipolipemiant òptima:

Tractament amb estatines en monoteràpia o en combinació amb ezetimiba, a dosis màximes tolerades, a menys que presentin intolerància o contraindicació a les estatines. Sempre que sigui possible l'estatina ha de ser d'alta intensitat (vegeu l'annex 1).

III. FÀRMACS INHIBIDORS DE PCSK9: evolocumab (Repatha®) i alirocumab (Praluent®)

Evolocumab⁶ i alirocumab⁷ són anticossos monoclonals dirigits contra l'enzim PCSK9, implicat en la degradació dels receptors hepàtics del cLDL. Aquests fàrmacs augmenten el nombre de receptors LDL en la superfície dels hepatòcits i en conseqüència disminueixen els nivells de cLDL en sèrum.

Taula núm. 1: Resum de les característiques d'evolocumab⁶ i alirocumab⁷

Fàrmac	Evolocumab (Repatha)	Alirocumab (Praluent)
Presentacions	Repatha 140 mg xeringa o ploma precarregada. Repatha 420 mg sol. inj. en cartutx.	Praluent 75 mg xeringa o ploma precarregada. Praluent 150 mg xeringa o ploma precarregada.
Laboratori	Amgen.	Sanofi-Aventis.
Posologia	140 mg cada 2 setmanes o 420 mg cada mes. Intensificació tractament: 420 cada 2 setmanes en homozigòtic no responedor.	75 mg cada 2 setmanes. Intensificació tractament: 150 mg cada 2 setmanes o 300 mg cada mes (en pacients que requereixin reduccions c-LDL més importants).
Administració	Subcutània.	Subcutània.
Indicacions	<p>En adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta, com a tractament complementari a la dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En combinació amb una estatina o una estatina amb altres fàrmacs hipolipemians en pacients que no assoleixen els seus objectius de cLDL amb la dosi màxima tolerada d'estatina. - En monoteràpia o en combinació amb altres tractaments hipolipemians en pacients amb intolerància a estatines o en què es contraindiqui l'ús d'estatina. <p>Evolocumab, a més, té indicació en adults i adolescents > 12 anys amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica en combinació amb altres tractaments hipolipemians.</p>	
Eficàcia	<p>En assaigs clínics reduccions del cLDL \geq 30% al cap de 2 mesos de tractament.</p> <p>Reduccions de cLDL d'un 52-66% al cap de 12 setmanes.</p> <p>A diferència de les estatines, no ha demostrat reduir la mortalitat cardiovascular (estudi Fourier⁸).</p>	<p>En assaigs clínics reduccions del cLDL \geq 30% al cap de 2 mesos de tractament.</p> <p>Reduccions del cLDL d'un 36-61% al cap de 24 setmanes de tractament.</p> <p>Ha demostrat reduccions de mortalitat per totes les causes (3,5% amb alirocumab vs 4,1% amb placebo) però no reducció en la mortalitat cardiovascular (estudi Oddisey Outcomes⁹).</p>

Seguretat	Afeccions respiratòries infeccioses i grip. Lumbàlgia i artràlgia.	Reaccions locals a la zona d'injecció, signes i símptomes del tracte respiratori superior i pruija.
------------------	--	---

IV. CRITERIS CLÍNICS DE SELECCIÓ DE PACIENTS

Els pacients candidats a rebre tractament amb fàrmacs inhibidors de la PSCK9 són els que presenten **valors elevats de cLDL** (segons la taula 2) malgrat haver dut a terme **les mesures higienicodietètiques** recomanades per reduir els factors de risc cardiovascular modificables i que han seguit tractament amb una **teràpia hipolipemiant òptima** durant un temps mínim de dotze setmanes.

Valors de cLDL

Els valors de colesterol LDL s'han d'haver confirmat en dos mesures consecutives en pacients amb tractament amb teràpia hipolipemiant òptima.

Taula núm. 2: Valors límits de cLDL a partir dels quals indicar ús d'alirocumab¹⁰ i evolocumab^{5, 11}

	Prevenció primària	Prevenció secundària: malaltia cardiovascular establerta	
		Pacients d'alt risc ^b	Pacients de risc molt alt ^c
Hipercolesterolèmia familiar ^a heterozigòtica	Indicat en cLDL per sobre de 190 mg/dl	Indicat en cLDL per sobre de 130 mg/dl	
Hipercolesterolèmia familiar homozigòtica (només evolocumab)	Indicat en cLDL per sobre de 100 mg/dl		
Hipercolesterolèmia no familiar primària o dislipèmia mixta	No indicat	Indicat en cLDL per sobre de 150 mg/dl	Indicat en cLDL per sobre de 130 mg/dl

a. Per al diagnòstic de la hipercolesterolèmia familiar, vegeu l'annex 2.

b. Pacients amb alt risc de malaltia cardiovascular: pacients amb antecedents de síndrome coronària aguda (infart de miocardi o angina inestable que requereix hospitalització), procediments de revascularització coronària o altres artèries, patologia coronària crònica, accident vascular, malaltia vascular perifèrica.

c. Pacients de risc molt alt de malaltia cardiovascular: pacients que presenten esdeveniments cardiovasculars recurrents en més d'un llit vascular.

V. CIRCUIT DE PRESCRIPCIÓ I DISPENSACIÓ

Prescripció

La prescripció dels fàrmacs inhibidors de la PCSK9 només la poden dur a terme metges especialistes en cardiologia, endocrinologia o medicina interna emplenant el formulari de prescripció dels fàrmacs inhibidors de la PCSK9.

La renovació de la prescripció s'ha d'efectuar després de tres mesos de l'inici del tractament i després cada sis mesos.

Validació individualitzada

Els fàrmacs inhibidors de la PCSK9 requereixen per al seu finançament públic la validació individualitzada de la Comissió de Medicaments d'Alta Complexitat, que comprova que cada proposta de prescripció s'ajusti al que preveu aquest protocol.

Dispensació

La dispensació amb finançament públic dels fàrmacs inhibidors de la PCSK9 només la pot realitzar el servei de farmàcia de l'HNSM amb la validació prèvia individualitzada de la Comissió. La dispensació s'efectua per un mes de tractament.

Alirocumab i evolocumab (a excepció de la indicació d'hipercolesterolèmia familiar homozigòtica, només disponible per evolocumab) són alternatives terapèutiques similars. Per tant, el servei de farmàcia dispensarà el fàrmac que presenti millor perfil econòmic i logístic, sense perjudici de possibles excepcions justificades en pacients concrets.

Seguiment

Per renovar la prescripció cal efectuar un seguiment que inclogui els paràmetres següents:

- Anàlisi amb perfil lipídic complet, proves de funció renal i hepàtica.
- Farmacovigilància activa.
- Aparició d'esdeveniments cardiovasculars.
- Perfil d'adherència.
- Altres criteris clínics rellevants.

Criteris de retirada del fàrmac

- Manca d'adherència al tractament.
- Ineficàcia del tractament: disminució de menys del 30% del cLDL respecte als valors basals (abans de l'inici del tractament PCSK9).
- Toxicitat/intolerància inacceptable.
- Valors de cLDL inferiors a 20 mg/ml en dos determinacions consecutives després d'optimització de la teràpia amb inhibidors PCSK9.
- Aparició de condicions que contraindiquin o no recomanin el tractament amb aquests fàrmacs.

Farmacovigilància

Cal notificar qualsevol sospita de reacció adversa als medicaments inhibidors de la PCSK9 al Centre de Farmacovigilància mitjançant el formulari en línia disponible a la pàgina web del ministeri encarregat de la salut (<http://www.salut.ad/RAM/>).

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Catapano, A. L.; Graham, I.; De Backer, G., *et al.* "Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias". A: *Rev Española Cardiol.* 2017;70(2):115.e1-115.e64. doi:10.1016/j.recesp.2016.11.052.
2. CatSalut-Servei Català de la Salut. *Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre alirocumab en el tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària/familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta.*
3. CatSalut-Servei Català de la Salut. *Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre evolocumab en el tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta i en el tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica.*
4. American College of Cardiology/American Heart Association. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25):2889-2934.
5. Genesis-SEFH. *Alirocumab y Evolocumab en Hipercolesterolemia. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.*; 2016.
6. CHMP. *FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO REPATHA.*
7. CHMP. *FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRALUENT.*
8. Sabatine, M. S.; Giugliano, R. P.; Keech, A. C., *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
9. Schwartz, G. G.; Steg, P. G.; Szarek, M., *et al.* Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
10. National Institute for Health and Care Excellence. *Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia dyslipidaemia.* London: National Institute for Health and Care Excellence, 2016. Disponible a: www.nice.org.uk/guidance/ta393

11. National Institute for Health and Care Excellence. *Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2016. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>
12. Mata, P.; Alonso, R.; Ruiz, A., *et al.* "Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso". A: *Atención Primaria*. 2015;47(1):56-65. doi:10.1016/J.APRIM.2013.12.015.

Annex 1: Diagnòstic d'hipercolesterolèmia familiar heterozigota o homozigota

Per al diagnòstic d'hipercolesterolèmia familiar se seguirà la taula de valoració següent:

Història familiar	Puntuació
I. Familiar de primer grau amb malaltia coronària i/o vascular prematura (homes <55 anys i dones < 60 anys)	1
II. Familiar de primer grau amb c-LDL \geq 210 mg/dl	1
III. Familiar de primer grau amb xantomes i/o arc corneal < 45 anys	2
IV. Familiar < 18 anys amb c-LDL \geq 150 mg/dl	2

Antecedents personals	Puntuació
I. Pacient amb malaltia coronària prematura (homes <55 anys i dones <60 anys)	2
II. Pacient amb malaltia cerebrovascular o arterial perifèrica prematura (homes <55 anys i dones <60 anys)	1

Examen físic	Puntuació
I. Xantomes tendinosos	6
II. Arc corneal <45 anys	4

Proves de laboratori	Puntuació
cLDL \geq 330 mg/dl	8
cLDL 250-329 mg/dl	5
cLDL 190-249 mg/dl	3
cLDL 155-189 mg/dl	1
Alteració funcional del gen r-LDL	8

Diagnòstic clínic d'hipercolesterolèmia familiar.¹²

Cert: > 8 punts; probable: 6-7 punts.

Annex 2: Intensitat de les estatines⁴

Estatina d'intensitat alta (reducció prevista del cLDL \geq 50%)	Estatina d'intensitat moderada (reducció prevista del cLDL 30- 50%)	Estatina d'intensitat baixa
Atorvastatina (40) 80 mg	Atorvastatina 10 (20) mg	Simvastatina 10 mg
Rosuvastatina 20-40 mg	Rosuvastatina (5) 10 mg	Pravastatina 10-20 mg
	Simvastatina 20-40 mg	Lovastatina 20 mg
	Pravastatina 40 (80) mg	Fluvastatina 20-40 mg
	Lovastatina 40 mg	Pitavastatina 1 mg
	Fluvastatina 40-80 mg	
	Pitavastatina 2-4 mg	

Els valors entre parèntesis compten amb dades indirectes d'estudis clínics.

