



## EDITORIAL

## Inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9). Los nuevos de la clase en el tratamiento de la hipercolesterolemia



### Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. A new drug class for the treatment of hypercholesterolemia

Emilio Ortega Martínez de Victoria<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona (UB), Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

Disponible en Internet el 3 de junio de 2017

Los nuevos inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) son fármacos dirigidos a la reducción del colesterol LDL (cLDL). Los actualmente comercializados (alirocumab-Praluent® y evolocumab-Repatha®) son anticuerpos monoclonales 100% humanos que se unen en plasma selectivamente a PCSK9 e impiden que esta proteína se una al receptor de las lipoproteínas LDL. Esto permite que este receptor, una vez internalizado en la célula unido a su ligando, se recicle y vuelva a la membrana celular donde podrá seguir captando LDL<sup>1</sup>. Los iPCSK9 son fruto de la investigación traslacional en hipercolesterolemia familiar (HF)<sup>2</sup>, y la velocidad con la que se han comercializado, apenas 11-12 años después de la identificación de su diana terapéutica (PCSK9) en el año 2003<sup>2</sup>, ha sido destacable. Es también sorprendente el poco tiempo en el que se han desarrollado amplios programas de ensayos preclínicos (ODYSSEY para alirocumab, y PROFICIO para evolocumab) para demostrar su eficacia (reducción media de cLDL de 55-65%) y seguridad en distintas poblaciones y situaciones clínicas<sup>3</sup>.

La llegada de estos fármacos ha sido una *noticia positiva*, en especial, para ciertos grupos de pacientes. Destacamos en el primer lugar de la lista a las personas con HF, para

muchas de las cuales la potencia de tratamiento era insuficiente. Ahora, en ausencia de intolerancia farmacológica, podríamos llegar a objetivos de control en casi todos los pacientes con formas heterocigotas (HFHe) de la enfermedad mediante la combinación secuencial de cambios de estilo de vida, estatinas de alta potencia ± ezetimiba, e iPCSK9<sup>4</sup>. Hasta un 60% de pacientes con HFHe en tratamiento con aféresis de LDL podrían dejar este último recurso hipocolesterolemizante que resulta caro para el sistema (coste mínimo de 15.000 a 20.000 euros/año), e incómodo para el paciente por su cadencia bisemanal y la necesidad de accesos vasculares<sup>5</sup>. Las formas de HF homocigota seguirán precisando de técnicas de aféresis de LDL para conseguir un control tan solo parcial de la enfermedad. También los pacientes que en *prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular* no llegan a objetivos de control podrán beneficiarse de los iPCSK9. El riesgo residual en estos pacientes es objeto continuo de análisis y debate. Ciertamente, las concentraciones de colesterol LDL contribuyen a este riesgo<sup>6</sup>, y era lógico pensar que su reducción con iPCSK9 ayudaría a reducirlo, pero no eliminarlo. El tratamiento con evolocumab, frente a placebo, añadido a un tratamiento con estatinas mayoritariamente de alta intensidad y elevada protección multifactorial, ha demostrado una reducción de riesgo cardiovascular relativa media de un 15-20% (resultado

Correo electrónico: eortega1@clinic.ub.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.04.005>

2530-0164/© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

primario-secundario) durante un seguimiento de 2 años<sup>7</sup>. Esta protección, como cabía esperar, se incrementa tras el primer año de tratamiento y es independiente del cLDL basal<sup>7</sup>. Se espera que en 2018 estos resultados se confirmen en un nuevo estudio de eventos en una población de alto riesgo diferente y con otro iPCSK9, alirocumab<sup>8</sup>. Finalmente, las personas que precisan de tratamiento hipolipemiante, en especial las que pertenecen a los dos grupos anteriores, y presentan *intolerancia a las estatinas*, tienen ahora una opción terapéutica para reducir su riesgo. En estas personas los iPCSK9 han demostrado tener una potencia superior con una tolerancia similar al comparador, y único recurso terapéutico hasta ahora en monoterapia, al que se recurre en ocasiones en estos pacientes: ezetimibe<sup>9</sup>.

Los estudios con iPCSK9 (eficacia hipolipemiante<sup>3</sup>, reducción/ausencia de progresión de la aterosclerosis<sup>10</sup>, y reducción de eventos clínicos<sup>7</sup>), la nueva fisiología desmascarada de la homeostasis del cLDL, y los resultados de estudios en personas con variantes genéticas asociadas a disminución de función de PCSK9<sup>11</sup> reafirman que el cLDL es un factor causal de enfermedad. Ratifican además, que la reducción del cLDL, cuanto antes mejor en la historia natural de la aterosclerosis y por cualquier medio<sup>7,12</sup>, disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares. Ahora bien, en estas verdades, han de buscarse también *oportunidades para identificar a los mejores pacientes candidatos* a tratamiento con iPCSK9<sup>13</sup>. La edad del paciente, el beneficio sobre eventos clínicos, el riesgo absoluto y cLDL iniciales, y la reducción absoluta esperada del cLDL, más allá del potente efecto hipolipemiante de los iPCSK9 o de que el paciente no haya alcanzado los objetivos de control, han de tenerse presentes. Se hace cada vez más necesario evaluar el número de pacientes a tratar para evitar un evento (número de pacientes que es necesario tratar o *NNT*) y la realización de *análisis coste/beneficio* que permitan identificar, y seguir perfilando (factores añadidos como diabetes, historia familiar, Lpa, etc.), los mejores candidatos. Es evidente que este análisis no debe evaluarse a corto plazo, puesto que no es a corto plazo como establecemos el riesgo de los pacientes. El beneficio clínico innegable mostrado por evolocumab, incluso en pacientes con LDL medio de 73 mg/dl<sup>7</sup>, no puede trasladarse tal cual a la práctica clínica. No al menos al precio actual. Precisaríamos tratar a 74 de estos pacientes («paciente FOURIER medio») en prevención secundaria con cLDL medio 92 mg/dl) durante 2 años para prevenir un evento cardiovascular<sup>7</sup>. En espera de estos análisis, las sociedades científicas se han posicionado sobre el perfil de riesgo y LDL mínimo necesario (> 100 mg/dl)<sup>14</sup>, y las autoridades sanitarias nacionales<sup>15</sup> y de algunas comunidades autónomas<sup>16</sup> están dispuestas a asumir a cargo de las arcas públicas.

Los iPCSK9 nos han hecho en general reflexionar, más aún, sobre el coste de la prevención cardiovascular, uno de cuyos factores es el dinero que destinamos a los fármacos. Sin duda, esta prevención mejoraría con la adopción de políticas sanitarias de prevención primordial, y otras políticas proactivas que resultarían rentables si tenemos presente el coste de los nuevos fármacos en el horizonte de la prevención cardiovascular. Es preciso encontrar *oportunidades* para mejorar el equilibrio entre una medicina pública y poblacional sostenible y la nueva medicina más personalizada en prevención cardiovascular necesaria en un momento

donde lo raro es tener una salud cardiovascular, al menos, buena<sup>17</sup>. Entre estas, y en el campo del que hablamos, podríamos destacar:

1. Mejorar *el infradiagnóstico sistemático* de los pacientes con hipercolesterolemia familiar, una patología en la que la prevención del primer evento es posible si la identificación se hace suficientemente pronto<sup>18</sup>. Tras el primer evento cardiovascular, que en estos pacientes ocurre entre 10-20 años antes que en la población general, la mayoría, o todos ellos, precisarían de iPCSK9 para conseguir los nuevos objetivos de control, LDL < 70 mg/dl, o como mínimo, inferior a 100 mg/dl. Solo en tratamiento con estatinas un 40% de estos pacientes tendrán otro evento cardiovascular mayor<sup>19</sup>.
2. Mejorar en general la *prevención secundaria* de la enfermedad cardiovascular, la situación de mayor riesgo cardiovascular conocida en la práctica clínica mediante una intervención multifactorial. Menos de un 50% de pacientes en prevención secundaria en España tienen, al menos, un cLDL < 100 mg/dl, siendo la inadecuada potencia de tratamiento empleada de la teóricamente disponible antes de los iPCSK9 uno de los factores determinantes.
3. Mejorar la adherencia a los tratamientos actuales (estatinas y/o ezetimiba) en quienes realmente los necesitan. Se ha estimado que un 20% de pacientes dejan de tomar estatinas<sup>20</sup> por sospecha (no confirmada en la mayoría de los casos) de efectos secundarios, lo que causa ascenso del colesterol y puede desencadenar eventos cardiovasculares<sup>21</sup>. La discusión de la indicación, la decisión compartida, la necesidad de mantener el tratamiento, la confianza en el profesional sanitario (y su formación continuada), y la educación terapéutica son imprescindibles para mejorar la adherencia a los fármacos por parte de los pacientes. Los iPCSK9 no son una alternativa más, sino, mayoritariamente, un último escalón terapéutico. Antes de pensar en iPCSK9, es necesario evaluar la adherencia a las estatinas, fármacos potentes, seguros, con un balance riesgo/beneficio excelente, y sobre los cuales existe una experiencia de más de 20 años en muchos tipos distintos de pacientes<sup>22</sup>.

Finalmente, los anticuerpos monoclonales iPCSK9 son fármacos de administración crónica, para personas con enfermedades graves, y para evitar la progresión de las mismas y mejorar su calidad de vida. Los potenciales efectos secundarios a corto y largo plazo, interacciones con otros fármacos, la forma y cadencia de administración, y el crédito o descrédito que tengan es muy importante para el paciente de hoy día, que recibe (y toma en consideración) información no solo de profesionales sanitarios. El perfil de seguridad que han mostrado hasta ahora (2-4 años de tratamiento continuado en miles de pacientes) los iPCSK9 en un ambiente controlado de ensayo clínico es francamente positivo, tanto por sus limitados efectos adversos como por la seguridad de alcanzar y mantener concentraciones medias de cLDL de 25-40 mg/dl<sup>23,24</sup>. Recientemente (congreso de la *American Heart Association* 2017, estudio EBBINGHAUS) se ha descartado que evolocumab, y/o las concentraciones de cLDL medias de 30 mg/dl a las que con él se llegaron, se asociara a alteraciones cognitivas durante el

periodo de intervención<sup>25</sup>. Está claro que como con otros fármacos, en especial los de uso crónico, es imprescindible seguir evaluando esta seguridad mediante campañas de farmacovigilancia poscomercialización.

En definitiva, la llegada de los nuevos fármacos inhibidores de PCSK9 ha sido una noticia positiva para pacientes que padecen enfermedades de muy alto riesgo cardiovascular, puesto que podrán contribuir, en una estrategia multifactorial, a reducir su riesgo y prevenir un deterioro en su calidad de vida. Con esta evidencia disponible han de usarse hoy día. Los iPCSK9 deben ser también un aviso y una oportunidad para el sistema público de salud. Un aviso sobre el alto precio de los nuevos fármacos en desarrollo para la prevención cardiovascular debido a la tecnología invertida en su desarrollo y por, teóricamente, el gran número de pacientes tributarios a los mismos. Y, una oportunidad para poner en marcha o consolidar iniciativas clínicas, y políticas sanitarias, proactivas que ayuden a identificar mejor a los pacientes en riesgo (también en prevención primaria), y prevenir eventos cardiovasculares con estrategias más sencillas, baratas, y en la medida de lo posible personalizadas. Esto evitaría una medicalización cada vez más costosa y difícil de mantener por un sistema público de salud.

## Conflicto de intereses

Emilio Ortega ha participado como investigador principal en proyectos de investigación promovidos y financiados por Amgen, Sanofi, y Pfizer. Ha recibido honorarios por consultoría y/o ponencias de Sanofi, MSD y Amgen.

## Bibliografía

- Shantha GPS, Robinson JG. Emerging innovative therapeutic approaches targeting PCSK9 to lower lipids. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(1):69–71, <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.281>.
- Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154–6, <http://dx.doi.org/10.1038/ng1161>.
- Ascaso JF. Inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in the treatment of hypercholesterolemia. *Endocrinol y Nutr (English Ed.)*. 2016;63(6):255–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endoen.2016.06.007>.
- Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Máxima reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad alcanzable con combinaciones farmacológicas. Cuando 50 más 20 suma 60. *Rev Española Cardiol.* 2016;69(3):342–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2015.11.016>.
- Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Degoma E, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial. *J Clin Lipidol.* 2016;10(3):627–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.02.003>.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Arsenault P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: A meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(5):485–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. *Am Heart J.* 2014;168(5):682–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.028>.
- Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(15):1580–90, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.3608>.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of Evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. *JAMA.* 2016;352(14):1425–35, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>.
- Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1 HMGCR, or Both: A 2 × 2 Factorial mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(15):1552–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.020>.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289–97, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.13985>.
- Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJP, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: A quantitative approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2412–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.928>.
- Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guisjarro C, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clínica e Investig en Arterioscler.* 2016;28(3):164–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.02.001>.
- AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Medicamentos de uso humano - Informes de posicionamiento terapéutico. [consultado 18 Abr 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#hiperlipemias>.
- CatSalut. Informes i dictàmens. CatSalut. Servei Català de la Salut. [consultado 18 Abr 2017]. Disponible en: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmaciamedicaments/avaluacio-harmonitzacio-farmacoterapeutica/phf-mhda/informes/>
- Graciani A, León-Muñoz LM, Gualar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Cardiovascular health in a southern mediterranean european country a nationwide population-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(1):90–8, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967893>.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478–90, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd273>.
- Rallidis LS, Triantafyllis AS, Tsirebolos G, Katsaras D, Rallidi M, Moutsatsou P, et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins.

- Atherosclerosis. 2016;249:17–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.023>.
20. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526–34, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004>.
  21. Phan K, Gomez Y-H, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Curr Pharm Des*. 2014;20(40):6314–24.
  22. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2017;388(10059):2532–61, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5).
  23. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489–99, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>.
  24. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: Results up to 4 years from the open-label osler-1 extension study. *JAMA Cardiol*. 2017.
  25. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Schneider J, Wang H, et al. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background. *Clin Cardiol*. 2017;40(2):59–65, <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22678>.