



NOTA CLÍNICA

Evolocumab como tratamiento de la dislipemia secundaria a lorlatinib



Laura Pérez Alonso^{a,*}, Raquel Cervera Calero^b,
María Ángeles Campos Fernández de Sevilla^c, Miguel Ángel Moreno Palanco^d
y Jorge Francisco Gómez Cerezo^d

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Henares, Madrid, España

^b Servicio de Oncología, Hospital Universitario del Henares, Madrid, España

^c Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario del Henares, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España

Disponible en Internet el 12 de enero de 2023

PALABRAS CLAVE

Evolocumab;
Lorlatinib;
Cáncer de pulmón no
microcítico;
Tratamiento;
Seguridad

KEYWORDS

Evolocumab;
Lorlatinib;
Non-small-cell lung
cancer;
Therapy
management;
Safety

Resumen Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 han demostrado reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad vascular ateroesclerótica¹. Sin embargo, no está descrito su uso en el tratamiento de la dislipemia secundaria a lorlatinib, un inhibidor competitivo de la quinasa del linfoma anaplásico de tercera generación, indicado en cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK+.

© 2023 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evolocumab as treatment in lorlatinib-related hyperlipidemia

Abstract Anti-PCSK9 monoclonal antibodies have reduced the risk of cardiovascular events in patients with atherosclerosis cardiovascular disease. However, its use has not been described in hyperlipidemia associated with lorlatinib, a third-generation ALK tyrosin kinase inhibitor approved as treatment for ALK-positive non-small cell lung cancer.

© 2023 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 han demostrado reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad vascular ateroesclerótica¹. Sin embargo, no está descrito su uso en el tratamiento de la dislipemia secundaria a lorlatinib, un inhibidor competitivo de la quinasa

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lpalonso@salud.madrid.org
(L. Pérez Alonso).

Tabla 1 Evolución de las cifras de colesterol tras inicio de tratamiento con lorlatinib

	06/22 Un mes tras inicio de evolocumab	03/22	01/22	11/21 Con ezetimiba	10/21 Tres semanas tras inicio de lorlatinib
C	265	404	417	359	300
LDL	133	273	268	219	187
HDL	72	76	96	96	70
Tg	301	275	263	221	226

Tabla 2 Recomendaciones de tratamiento de las dislipemias secundarias a lorlatinib

Grado	Niveles de C y TG	Actuación
Leve	C < 300 mg/dl Tg 150-300 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Introducir o modificar el tratamiento hipolipemiante • Continuar la misma dosis de lorlatinib
Moderado	C 300-400 mg/dl Tg 300-500 mg/dl	
Severo	C 400-500 mg/dl Tg 500-1000 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Introducir, modificar dosis o cambio a otro tratamiento hipolipemiante • Continuar la misma dosis de lorlatinib • Introducir, modificar dosis o cambio a otro tratamiento hipolipemiante • Retirar lorlatinib hasta que los niveles de dislipemia alcancen los niveles leves o moderados • Si la dislipemia recurre a pesar de la máxima dosis de tratamiento hipolipemiante, reducir la dosis de lorlatinib (reducir 25 mg)
Potencialmente fatal	C > 500 mg/dl Tg > 1000 mg/dl	

Fuente: Adaptado de Bauer et al.⁸.

del linfoma anaplásico de tercera generación, indicado en cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK+.

Presentamos el caso de una mujer de 47 años con carcinoma no microcítico de pulmón (CPNM) estadio TxN3M1a al diagnóstico, por la presencia de derrame pleural y nódulos contralaterales. No tenía ningún antecedente médico, familiar o personal, de interés, por lo que no precisaba tratamiento alguno y presentaba normopeso. No disponíamos de valores previos de colesterol. Inicialmente se trató con alectinib. Tras una mejoría inicial y estabilización, a los 8 meses se evidenció progresión de la enfermedad por lo que se cambió a un tratamiento con cisplatino-pemtrexed-pembrolizumab. Con esta pauta permaneció un año en tratamiento hasta que por progresión se planteó lorlatinib como uso compasivo. Tras el inicio de esta última línea, se realizó un PET TAC de control en el que se objetivó remisión parcial, que mantiene en la actualidad. Sin embargo, como efectos secundarios presentaba cifras progresivamente elevadas de colesterol total, LDL (**tabla 1**) y aumento ponderal.

Cuando evaluamos a la paciente se habían instaurado recomendaciones dietéticas y tratamiento con simvastatina. Si bien mantenía adherencia a dieta y ejercicio, había retirado simvastatina por mialgias intensas que desaparecieron tras la discontinuación del tratamiento. En una primera evaluación se realizó educación y consejo para reintroducir una segunda estatina con mejor perfil de tolerancia, con el objetivo de evitar la retirada de lorlatinib y por riesgo cardiovascular. Aceptó iniciar rosuvastatina, pero presentó

de nuevo síntomas y retiró por segunda vez el tratamiento hipolipemiante. Se pautó ezetimiba con buena tolerancia, a pesar de lo cual las cifras de colesterol total se acercaban progresivamente a los niveles que obligan a la retirada de lorlatinib. Basándose en los estudios de lorlatinib, la mediana de supervivencia global de la cohorte de pacientes con carcinoma microcítico de pulmón con mutaciones en los genes que codifican la quinasa del linfoma anaplásico (CPNM ALK positivo) que hubiesen sufrido una recaída tras haber sido tratados con inhibidores de tirosina quinasa (TKI-ALK) de segunda generación y quimioterapia previa fue de 21,1 meses, siendo la probabilidad de supervivencia a los 18 meses del 61,6%², si bien las metástasis cerebrales, que confieren peor pronóstico, estaban presentes en dos terceras partes de los pacientes al inicio del estudio³. En este caso, la edad y la ausencia de comorbilidades y metástasis cerebrales como factores para esperar mejor pronóstico nos llevaron a solicitar, junto con los servicios de farmacia y oncología, tratamiento con evolocumab como uso compasivo, logrando disminución de cifras de colesterol de forma consistente y sin efectos secundarios, siendo así posible mantener su tratamiento oncológico de base con buena calidad de vida.

En la actualidad el tratamiento estándar en pacientes CPNM ALK positivo son los TKI-ALK. Sin embargo, con el tiempo estos tratamientos se asocian a la aparición de resistencias, lo que ha conllevado el desarrollo de distintas generaciones. Lorlatinib es un TKI-ALK de tercera generación. Si bien inicialmente se utilizó en uso compasivo, actualmente tiene indicación como parte del tratamiento

de estos pacientes, en los que la mediana de supervivencia puede exceder los 80 meses⁴. Se utiliza una dosis de 100 mg por vía oral y su metabolismo se produce principalmente por la vía CYP3A. El efecto adverso más frecuente que se produce es la dislipemia, siendo también frecuentes la neuropatía periférica, el aumento ponderal y la aparición de edemas. Tanto la hipercolesterolemia como la hipertrigliceridemia son de inicio precoz en las primeras semanas y están descritas hasta en un 96 y 90% de los pacientes, respectivamente⁵. Este efecto no se presenta con otros TKI-ALK. Los mecanismos moleculares de los trastornos lipídicos producidos por lorlatinib son probablemente multifactoriales y no están claros. Estudios preclínicos parecen indicar que los elevados niveles de colesterol y triglicéridos observados podrían estar relacionados con la acumulación hepática de intermediarios lipídicos⁶. Algunos estudios sugieren un potencial efecto nefrotóxico con capacidad para producir enfermedad renal de cambios mínimos⁷.

La dislipemia se clasifica en leve, moderada, severa o potencialmente fatal en relación con los niveles de colesterol y triglicéridos alcanzados, en función de los cuales se puede precisar disminuir o suspender la dosis de lorlatinib (**tabla 2**)⁸.

A pesar de que un 80% de los pacientes precisan tratamiento farmacológico de su dislipemia, esta es en general bien tolerada y no conlleva cambios en la dosis de lorlatinib. Se recomienda solicitar un perfil lipídico basal y al mes, 2 meses y posteriormente cada 3 meses tras el inicio del tratamiento. Como terapia hipolipemiante se recomienda iniciar con una estatina, siendo de elección pravastatina, pitavastatina o rosuvastatina por su menor interacción farmacológica.

En nuestro caso la adherencia a dieta y la tolerancia a ezetimiba y evolocumab han sido buenas, permitiendo mantener el tratamiento con lorlatinib y logrando estabilidad en su enfermedad. Por lo tanto, evolocumab podría considerarse en el tratamiento de la hipercolesterolemia secundaria a lorlatinib para evitar su retirada.

Financiación

No hemos recibido honorarios por ponencias ni consultorías de los laboratorios implicados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
2. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de lorlatinib (Lorviqua®)en cancer de pulmón no microcítico ALK positivo [consultado 2 Dic 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_6-2021-Lorviqua.pdf
3. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19:1654-67, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1).
4. Baba K, Goto Y. Lorlatinib as a treatment for ALK-positive lung cancer. *Future Oncol.* 2022;18:2745-66, <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2022-0184>.
5. Reed M, Rosales AS, Chioda MD, Parker L, Devgan G, Kettle J. Consensus Recommendations for Management and Counseling of Adverse Events Associated With Lorlatinib: A Guide for Healthcare Practitioners. *Adv Ther.* 2020;37:3019-30, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01365-3>.
6. Verdura S, Encinar JA, Fernández-Arroyo S, Jove J, Cuyás E, Bosh-Barrera J, et al. Silibinin Suppresses the Hyperlipidemic Effects of the ALK-Tyrosine Kinase Inhibitor Lorlatinib in Hepatic Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23:9986, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23179986>.
7. McGee K, Stone NJ, Wadhwani S, Kanwar YS, Villaflor V, Akhter N. A possible mechanism of hyperlipidemia in a patient with metastatic non-small cell lung cancer on lorlatinib therapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27:2010-3.
8. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD, et al. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist.* 2019;24:1103-10, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0380>.