



Sociedad
Española de
Arteriosclerosis

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Nuevos escenarios en el manejo del riesgo cardiovascular mediante el bloqueo de PCSK9 con evolocumab. Las evidencias del estudio FOURIER

José López-Miranda

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba, España

Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, España

PALABRAS CLAVE

Lipoproteínas de baja densidad;
Alirocumab;
Evolocumab;
Hipercolesterolemia familiar;
Inhibidores PCSK9;
Enfermedad cardiovascular

Resumen

El grado de control de las dislipemias en los pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad arteriosclerótica es aún muy deficiente. La disponibilidad de nuevos agentes, como los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, puede suponer un notable avance para cubrir este déficit. En un amplio programa de ensayos clínicos se ha demostrado que estos agentes disminuyen el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por encima de un 60% y disminuyen también la apolipoproteína B y la lipoproteína (a), mostrando un excelente perfil de tolerancia y seguridad. Por otro lado, en los análisis *post-hoc* de los ensayos de fase II y III se ha observado que cuando estos agentes se asocian al tratamiento hipolipemiante convencional disminuyen el riesgo cardiovascular (RCV). Este hecho ha sido recientemente confirmado en el estudio FOURIER, que claramente ha demostrado que la inhibición de PCSK9 con evolocumab en pacientes de alto RCV tratados con estatinas reduce los valores de cLDL a cifras medias de 30 mg/dl y el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en un 20% a los 2,2 años. Estos resultados demuestran que los pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad arteriosclerótica se benefician de la reducción de los valores de cLDL por debajo de los objetivos marcados en la actualidad. Es esperable que los resultados del estudio FOURIER puedan y deban ser implementados en las guías internacionales de consenso del tratamiento de las hiperlipemias en pacientes de alto RCV.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: jlopezmir@uco.es

KEYWORDS

Low-density lipoproteins; Evolocumab; Alirocumab; Familial hypercholesterolemia; PCSK9 inhibitors; Cardiovascular disease

New scenarios in the management of cardiovascular risk through PCSK9 blockade with evolocumab. Evidence from the FOURIER trial**Abstract**

Dyslipidemia control in patients with clinical manifestations of arteriosclerotic disease remains deficient. The availability of new agents, such as anti-PCSK9 antibodies, could represent a significant advance in filling this gap. A wide programme of clinical trials has shown that these agents reduce low-density lipoprotein cholesterol by more than 60% and also reduce apolipoprotein B and lipoprotein(a), showing an excellent safety and tolerability profile. In addition, post hoc analyses of phase II and III trials showed that the association of these agents with conventional lipid-lowering treatment reduced cardiovascular risk (CVR) by around 50%. This finding has recently been confirmed in the FOURIER trial, which has clearly demonstrated that PCSK9 inhibition with evolocumab in patients with high CVR treated with statins reduces LCL-c levels to mean values of 30 mg/dl and the risk of new cardiovascular events by 20% at 2.2 years. These results show that patients with clinical manifestations of arteriosclerotic disease benefit from a reduction of LDLc values below current targets. It is expected that the results of the FOURIER study can and should be included in the international consensus guidelines for the treatment of hyperlipidemia in patients with high CVR.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años estamos asistiendo al inicio de una nueva época en el tratamiento de las dislipemias con la aparición de los anticuerpos monoclonales frente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 PCSK9 (anticuerpos anti-PCSK9)¹. Estos agentes han demostrado una capacidad de disminuir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) superior a la de los fármacos hipolipemiantes que les han precedido, y permiten alcanzar los objetivos terapéuticos en la gran mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia². Por ello van a tener un especial protagonismo en el tratamiento de las dislipemias de los pacientes de alto riesgo cardiovascular (RCV), entre los que destacan especialmente aquellos con hipercolesterolemia familiar (HF) y, sobre todo, los que han padecido una enfermedad isquémica de origen aterotrombótico.

A pesar de que se dispone de fármacos con eficacia y seguridad probadas para reducir la concentración de cLDL, numerosos estudios epidemiológicos demuestran que la mayoría de los pacientes con alto RCV y HF presentan cifras de cLDL por encima de los objetivos recomendados en las diferentes guías de práctica clínica³. Este es un hecho relevante si se considera que los pacientes que alcanzan el objetivo terapéutico de cLDL tienen menos riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte⁴. Las causas que justifican un mal control son múltiples, destacando la falta de adherencia del paciente y la inercia terapéutica del médico, y en un porcentaje importante de los casos se deben a la falta de eficacia de los fármacos hipolipemiantes que nos permitan alcanzar estos objetivos terapéuticos. En este sentido, existen diversos subgrupos de pacientes que tienen dificultades especiales para alcanzar objetivos con las herramientas hipolipemiantes actualmente disponibles. Entre ellos se incluye a los pacientes con HF, que habitualmente parten de concentraciones de cLDL muy elevadas, lo que impide que alcancen las cifras de colesterol recomendadas a pesar de un tratamiento hipolipemiante óptimo⁵, los pacientes con intolerancia parcial o total a las estatinas⁶, que no pueden

recibir el tratamiento hipolipemiante recomendado, y numerosos pacientes con un RCV muy elevado, que en ocasiones requieren reducciones del cLDL muy marcadas y que no pueden alcanzar debido a la importante variabilidad en la respuesta hipolipemiante a estatinas o al tratamiento combinado con estatinas y ezetimiba⁷.

El evolocumab y el alirocumab han sido aprobados por el Ministerio de Sanidad como medicamentos de dispensación hospitalaria y financiados, según los informes de posicionamiento terapéutico, para pacientes con HF y cLDL > 100 mg/dl a pesar de dosis máximas de estatinas, pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como cLDL > 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas y para cualquier paciente de los grupos anteriores intolerante a las estatinas o que las tenga contraindicadas y cuyo cLDL sea > 100 mg/dl. Además, evolocumab ha sido aprobado para su uso en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Situación actual del grado de control de la hipercolesterolemia en los pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular

Pese a que existen múltiples evidencias a favor del tratamiento enérgico de la hipercolesterolemia en la prevención secundaria de las ECV de origen aterotrombótico que han generado un cuerpo de doctrina sólido en las últimas décadas, un alto porcentaje de pacientes de alto RCV no alcanza los valores deseables, ni por consiguiente los objetivos terapéuticos del cLDL, y la mayoría experimenta recurrencias de la enfermedad⁸. Ello se debe a un conjunto de factores, entre los cuales se incluye el uso de estatinas de baja potencia, su uso a dosis inadecuadas según el grado de control de los valores de cLDL y la falta de cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes⁹. Por otro lado, hay factores relacionados con los propios fármacos, entre ellos la intolerancia a estos⁶ o la insuficiente potencia para reducir el colesterol. De

esta forma, aunque las estatinas más potentes pueden disminuir el cLDL por encima de un 55%, su efecto hipコレsterolemiantre presenta una notable variabilidad interindividual que condiciona que en algunos pacientes la respuesta sea insuficiente, lo cual es especialmente relevante en los pacientes con HF graves. Sobre esta base, parece necesario que se disponga de fármacos de mayor potencia para los casos de mayor gravedad de la hipercolesterolemia o que supongan una alternativa para los pacientes con intolerancia a las estatinas. Entre ellos se encuentra una nueva familia que neutraliza la actividad de la PCSK9. La proteína PCSK9 interfiere en el reciclaje fisiológico del receptor LDL, que cuando no se encuentra bajo la acción de esta se recicla unas 170 veces. De este modo disminuye la actividad del receptor LDL y el catabolismo de las partículas LDL, dando lugar a un aumento del cLDL¹⁰. La inhibición de la proteína PCSK9 se ha realizado con distintos agentes; entre ellos, los que han sido mejor estudiados mediante amplios programas de ensayos clínicos son los anticuerpos monoclonales alirocumab (Sanofi/Regeneron París, Francia y Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos; PCT01663402) y evolocumab (Amgen Thousand Oaks, California, Estados Unidos; PCT01764633). Estos anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 disminuyen el cLDL por encima del 60% también, aunque en un porcentaje algo menor, el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la apolipoproteína (apo) B. La eficacia de estos agentes para disminuir el colesterol ha sido demostrada en ensayos clínicos de fase II y III, tanto asociados a otros fármacos hipコレlipemiantes como en monoterapia, y en pacientes con distintas dislipemias, como los pacientes con intolerancia a las estatinas. Asimismo, inducen un descenso medio en los valores de lipoproteína (a) de un 27%, un descenso moderado y variable de los triglicéridos y un incremento promedio del colesterol unido a HDL (cHDL) y de la apo AI, en general inferior al 10%¹¹⁻¹³.

Prevención secundaria y anticuerpos anti-PCSK9

La prevención de las recurrencias isquémicas en los pacientes que han sufrido un episodio de ECV de origen aterotrombótico requiere una estrategia enérgica para conseguir el control global de los factores de RCV. Entre los factores de RCV que podemos modificar se encuentra la hipercolesterolemia, y en particular los valores elevados de cLDL. En la actualidad existen múltiples evidencias que sugieren de forma consistente que la concentración de cLDL se relaciona de forma directa y continua con el riesgo de ECV y no se ha demostrado un valor umbral a partir del cual el efecto preventivo de reducir el cLDL desaparezca. Asimismo, cuanto mayor es la reducción en los valores de cLDL, y por consiguiente menores son sus concentraciones en plasma, mayor es la probabilidad de que las placas de ateroma regresen. En este sentido, en el estudio IMPROVE-IT¹⁴ —en el que se comparó un tratamiento hipコレsterolemiantre intensivo que incluía dosis altas de simvastatina asociadas a ezetimiba con un tratamiento de menor intensidad mediante la misma dosis de simvastatina asociada a placebo— se demostró que el tratamiento intensivo y la consecución de unos valores promedio de cLDL de 53,7 mg/dl reducían la incidencia de ECV en mayor medida que el tratamiento exclusivamente con simvastatina, en el que se mantenían unos valores promedio de 69,7 mg/dl.

Es destacable que en los ensayos de fase III la gran mayoría de los pacientes tratados con alirocumab¹³ y evolocumab^{12,15} alcanzaron el objetivo de cLDL para la prevención secundaria (< 70 mg/dl) y las concentraciones de cLDL disminuyeron por debajo de unos valores que no se habían alcanzado antes con los fármacos disponibles hasta la fecha. Un aspecto diferencial de los anticuerpos anti-PCSK9 con respecto a otros fármacos hipコレlipemiantes es su capacidad de disminuir la lipoproteína(a) alrededor de un 25-30%¹⁶. Esta lipoproteína tiene un alto potencial aterogénico y su exceso es frecuente en los pacientes con cardiopatía isquémica prematura, en los que se presenta con un patrón de herencia dominante, y en particular en los pacientes con HF¹⁷.

Los anticuerpos anti-PCSK9 tienen, por tanto, unos efectos muy favorables sobre el metabolismo lipídico; sin embargo, es necesario conocer si dichos efectos se acompañan de un beneficio en el sistema cardiovascular, en particular en la prevención de los episodios isquémicos de origen aterotrombótico.

En un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado, controlado con placebo, el ODYSSEY LONG TERM study¹³, en el que se analizaba la eficacia y la tolerancia de alirocumab en 2.341 pacientes de alto RCV con un cLDL de 70 mg/dl —a pesar de seguir tratamiento con una estatina a la dosis máxima tolerada, asociada o no a otros fármacos hipコレlipemiantes— alirocumab disminuyó el cLDL un promedio de un 62% y en un análisis *post-hoc* de seguridad, tras un seguimiento de al menos 72 semanas, se observó una disminución del riesgo de ECV, con una reducción progresiva de la incidencia de ECV a lo largo del tiempo de seguimiento. Asimismo, en 2 ensayos clínicos abiertos y aleatorizados, OSLER-1 y OSLER-2¹², en los que se incluyó un total de 4.467 pacientes que fueron tratados con evolocumab asociado a la terapia convencional o únicamente con esta última, evolocumab disminuyó el cLDL un 61% y la incidencia de ECV a los 11 meses. Los datos del estudio ODYSSEY LONG TERM y de los estudios OSLER proceden de análisis *post-hoc* y, por tanto, no permiten establecer conclusiones o conceptos firmes, pero si sugerir que los anticuerpos anti-PCSK9 tienen un gran potencial preventivo frente a la enfermedad vascular aterotrombótica y augurar que estos fármacos van a contribuir a mejorar en gran medida el déficit que actualmente existe en el control del exceso de cLDL en la prevención secundaria de la ECV.

Además de sus notables efectos hipコレlipemiantes y de sus potenciales efectos preventivos frente a la ECV, un aspecto destacable de estos agentes es su buena tolerancia y su alto nivel de seguridad observado en los ensayos clínicos¹⁸⁻²⁰. En los estudios OSLER¹² y ODYSSEY LONG TERM¹³, el 26 y el 37% de los pacientes alcanzaron unas concentraciones de cLDL < 25 mg/dl y no se observó una mayor incidencia de efectos adversos en estos pacientes con respecto a los que mantuvieron valores de cLDL más elevados. En consonancia con esta observación se ha descrito un pequeño número de casos con mutaciones heterocigotas compuestas del gen PCSK9 que carecen de esta proteína y presentan una concentración de cLDL de unos 15 mg/dl, sin que ello se asocie a otras patologías²¹.

Estudios de prevención cardiovascular de fase III con anticuerpos anti-PCSK9

Como se ha comentado, los análisis *post-hoc* de los estudios de fase III con anticuerpos anti-PCSK9 sugieren que estos

agentes, además de una alta potencia hipocolesterolemante, presentan un acusado efecto preventivo frente a la ECV^{12,13,22}. Sin embargo, la demostración de dicho efecto requiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, cuyo objetivo principal sea valorar los efectos de estos agentes en prevención cardiovascular. Con esta finalidad, se pusieron en marcha 4 grandes ensayos de prevención cardiovascular de fase III a largo plazo, en los que se incluyó a más de 70.000 pacientes. Los estudios SPIRE-1 y SPIRE-2, que inicialmente se planificaron para incluir un total de 27.438 pacientes de alto RCV, aleatorizados a recibir bococizumab 150 mg/2 semanas por vía subcutánea o placebo, han sido suspendidos prematuramente por parte del promotor del estudio al detectarse el desarrollo de anticuerpos bloqueadores frente a bococizumab con la consiguiente pérdida relativa de su eficacia reductora de los valores de cLDL²³. Sin embargo, sus resultados demuestran que en el análisis conjunto de los dos estudios la administración de bococizumab comparado con placebo no indujo beneficios clínicos en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en el estudio que incluía a los pacientes de bajo riesgo, mientras que indujo un beneficio significativo en el estudio que incluía a los pacientes de alto RCV²⁴. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES se han incluido 18.000 pacientes con un episodio coronario agudo en las semanas 4-52 anteriores a la inclusión y que, encontrándose en tratamiento estable con una estatina de alta intensidad, mantenían un cLDL > 70 mg/dl o un colesterol no unido a HDL > 100 mg/dl. Los pacientes fueron aleatorizados a alirocumab 75 o 150 mg por vía subcutánea/2 semanas o placebo. La variable clínica de valoración principal es el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de infarto de miocardio mortal y no mortal, ictus mortal o no mortal o angina inestable que requiera hospitalización. En el estudio FOURIER se han incluido 27.564 pacientes con historia de infarto de miocardio, ictus isquémico o enfermedad arterial periférica, que se han aleatorizado a recibir evolocumab 140 mg/2 semanas o 420 mg/4 semanas por vía subcutánea.

Además, recientemente se ha publicado un estudio que incluía todos los resultados obtenidos en los 10 ensayos clínicos aleatorizados del programa ODYSSEY e incluía información de 6.699 pacientes-año de exposición al tratamiento con alirocumab. Este estudio claramente demuestra que existe una relación lineal y continua entre los valores de cLDL alcanzados tras el tratamiento con este inhibidor de PCSK-9 y el riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor. Este hecho se observaba incluso en el grupo de pacientes que presentaron unos valores del cLDL inferiores a 50 mg/dl tras el tratamiento. De hecho, por cada 39 mg/dl de reducción adicional en los valores de cLDL obtenidos tras el tratamiento con alirocumab se observó una reducción adicional de un 24% en el riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor, fenómeno similar al observado en la Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration²². Al igual que hemos comentado anteriormente, los datos de este estudio proceden de un análisis *post-hoc* y, por consiguiente, no permiten establecer conclusiones definitivas. Además, tal y como comentan los autores, otra limitación importante del estudio consiste en que, aunque los datos que se utilizan en este metaanálisis proceden de estudios controlados y aleatorizados, el análisis que se realiza de estos en el estudio es esencialmente observacional; los estudios no estaban dise-

ñados para demostrar como objetivo principal la reducción de eventos cardiovasculares, y, por último, el número de eventos analizados es relativamente pequeño para obtener conclusiones definitivas y de alto nivel de evidencia.

El estudio FOURIER

Recientemente han sido publicados los resultados del estudio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)²⁵. En este estudio se ha determinado la eficacia y seguridad de la administración de evolocumab 140 mg/2 semanas o 420 mg/4 semanas por vía subcutánea sobre el riesgo de presentar nuevos eventos cardiovasculares en 27.564 pacientes de alto RCV procedentes de 49 países y de 1.242 grupos de investigación y lugares diferentes, que han sido seguidos durante una media de 2,2 años. El perfil de pacientes incluidos en este estudio comprende a pacientes de alto RCV por haber presentado un infarto agudo de miocardio (IAM) (81%), un accidente cerebrovascular no hemorrágico (19%) o una enfermedad arterial periférica sintomática (13%), con una edad comprendida entre 40 y 85 años y que adicionalmente presentaban un factor de riesgo mayor o dos factores de riesgo menores. Estos pacientes fueron incluidos en el estudio si tras tratamiento médico hipolipemiantre óptimo (estatinas de alta intensidad o al menos atorvastatina 20 mg/día con o sin ezetimiba) presentaban unos valores de cLDL > 70 mg/dl o un colesterol no unido a HDL > 100 mg/dl. Desde febrero de 2013 hasta junio de 2015, 27.564 pacientes fueron aleatorizados a recibir evolocumab (13.784 pacientes) o placebo (13.780 pacientes). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 63 años y un 24,6% fueron mujeres. Al inicio del estudio, un 69,3% de los pacientes recibía estatinas de alta intensidad; un 30,4% recibieron estatinas de moderada intensidad, y un 5,2% recibieron además ezetibima. Además, hay que destacar que esta población estaba siendo muy bien tratada con otros fármacos de prevención secundaria cardiovascular, ya que el 92,3% recibió antiagregantes plaquetarios, el 75,6% bloqueadores beta y el 78,2% de los pacientes tomaban un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, un antagonista de los receptores de la angiotensina o un antagonista de la aldosterona o ambos al inicio del estudio. Los valores de cLDL medios al inicio del estudio con el tratamiento hipolipemiantre óptimo fueron de 92 mg/dl. El tratamiento con evolocumab indujo un descenso en los valores de cLDL de un 59% a las 48 semanas en comparación con placebo, con una reducción media absoluta de 54 mg/dl de cLDL y alcanzando unos valores medios de 30 mg/dl. Comparado con lo observado en el grupo placebo, en el grupo tratado con evolocumab el 87% de los pacientes alcanzó valores de cLDL < 70 mg/dl, el 67% presentó valores inferiores a 40 mg/dl y el 42% presentó valores inferiores a 25 mg/dl, en comparación con el grupo placebo, en el que los presentaron el 18, el 0,5 y el 0,1% de los pacientes respectivamente. Este resultado se asoció a un descenso, en el grupo tratado con evolocumab, del colesterol no unido a HDL (51%), de la apo B (46%), de la lipoproteína (a) (27%) y de los triglicéridos (16%), asociado a un aumento en los valores de cHDL (8%) y de la apo AI (7%). Estos resultados obtenidos de forma mantenida durante 48 semanas son muy similares,

por no decir idénticos, a los obtenidos previamente en el estudio OSLER¹⁹.

La tasa de eventos primarios –definida como la suma de muerte cardiovascular, IAM, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria– se presentó en un 9,8% de los pacientes tratados con evolocumab comparado con un 11,3% de los pacientes que recibieron placebo, lo que corresponde a una reducción de un 15% (*hazard ratio* [HR]: 0,85; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,79-0,92; $p < 0,001$) del riesgo de presentar uno de estos eventos. Además, el análisis de las tasas de incidencia de eventos cardiovasculares mayores –definida como la suma de muerte cardiovascular, IAM y accidente cerebrovascular agudo (ACVA)– se redujo en un 20% (HR: 0,80; IC del 95%, 0,73-0,88; $p < 0,001$) en el grupo tratado con evolocumab en comparación con el grupo placebo (fig. 1)²⁵. La eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares de evolocumab fue muy similar y no varió según los valores basales de cLDL, la dosis o régimen de administración de evolocumab utilizado, el sexo, la edad, el tipo de enfermedad vascular que motivó la inclusión en el estudio, el régimen de estatinas que recibía el paciente y el uso de ezetimiba. Un dato muy relevante y que hay que destacar en el estudio lo constituye la reducción que evolocumab induce del riesgo de ciertos tipos de eventos cardiovasculares mayores. En este sentido, el tratamiento con evolocumab indujo una reducción del riesgo de IAM de un 27% (HR: 0,73; IC del 95%, 0,65-0,82; $p < 0,001$), de ACVA isquémico de un 25% (HR: 0,75; IC del 95%, 0,62-0,92; $p < 0,01$) y de ser sometido a un procedimiento de revascularización coronaria en un 22% (HR: 0,78; IC del 95%, 0,71-0,86; $p < 0,001$). Adicionalmente, la magnitud de la reducción del riesgo de presentar un evento primario y un evento secundario relevante aumentó de forma considerable con el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con evolocumab (fig. 2)²⁵. De esta forma, la reducción del riesgo de un evento primario aumentó desde un 12% (IC del 95%, 3-20) en el primer año hasta un 19% (IC del 95%, 11-27), que ocurre a partir del primer año de trata-

miento. De forma similar, la reducción de eventos secundarios relevantes aumentó desde un 16% (IC del 95%, 4-26) observado durante el primer año hasta un 25% (IC del 95%, 15-34), que ocurre a partir del primer año (fig. 2)²⁵. Igualmente, es interesante destacar que este fenómeno se observa con mayor impacto en la reducción del riesgo de presentar un IAM no mortal o un ACVA isquémico, que ocurre en un 19% (HR: 0,81; IC del 95%, 0,70-0,93) durante el primer año hasta alcanzar una reducción del 33% (HR: 0,81; IC del 95%, 0,70-0,93) a partir del primer año de tratamiento con evolocumab. Este hecho es consistente con el aumento progresivo en la reducción de eventos cardiovasculares en relación con el tiempo de exposición a los valores de cLDL obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados con una mediana de duración de 5 años, comparado con los estudios de cohortes con una mediana de seguimiento de 12 años y con los estudios de aleatorización mendeliana, con una mediana de seguimiento de 52 años (fig. 3)²⁶. Tal y como se muestra en la figura 3, la proporción de reducción de eventos cardiovasculares mayores en relación con la reducción porcentual en los valores de cLDL se magnifica con relación al tiempo de exposición a los valores de cLDL. Si integramos la evidencia que nos ofrecen los estudios de aleatorización mendeliana con la de los ensayos clínicos de intervención aleatorizados se sugiere que por cada mmol/l de reducción del cLDL se reduce el riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular en un 10% durante el primer año de tratamiento; un 16% después del segundo año de tratamiento, y un 20% después del tercer año. Cada año sucesivo que continuemos el tratamiento es esperable obtener una reducción adicional de un 1,5% del riesgo relativo de padecer un evento por cada mmol/l por año. En este sentido, a los 5 años de tratamiento con un agente hipolipemiante es esperable que este reduzca el riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular en un 20-25% por cada mmol/l de reducción en los valores de cLDL, mientras que a los 40 años de exposición a valores bajos de cLDL se puede esperar que reduzca el riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular en un 50-55% por cada mmol/l de reducción en el cLDL²⁶.

Por consiguiente, estos resultados sugieren que no solo es mejor cuanto más bajo tengamos el cLDL, sino que además es muy importante que será mejor cuanto antes alcancemos las cifras adecuadas de cLDL o, en otros términos, cuanto menos tiempo estemos expuestos a cifras inadecuadas de cLDL, mejor.

Por último, otro de los hallazgos relevantes es la ausencia de diferencias en la tasa de incidencia de efectos adversos entre el grupo de pacientes tratado con evolocumab y con placebo. En el estudio FOURIER, el tratamiento con evolocumab indujo una tasa de incidencia de efectos adversos musculares, neurocognitivos, cataratas, diabetes y ACVA hemorrágico igual a la que ocurrió en el grupo tratado con placebo. Además, no se observó la presencia o aparición de anticuerpos neutralizantes en los pacientes tratados con evolocumab. Por el contrario, los pacientes tratados con evolocumab presentaron un discreto aumento en las reacciones locales en el sitio de inyección comparados con placebo (2,1 frente a 1,6%). Por consiguiente, el perfil de seguridad de evolocumab en el estudio FOURIER fue similar al placebo.

El principal factor limitante de este estudio lo constituye su relativamente corto período de seguimiento (media-

Variable secundaria de eficacia

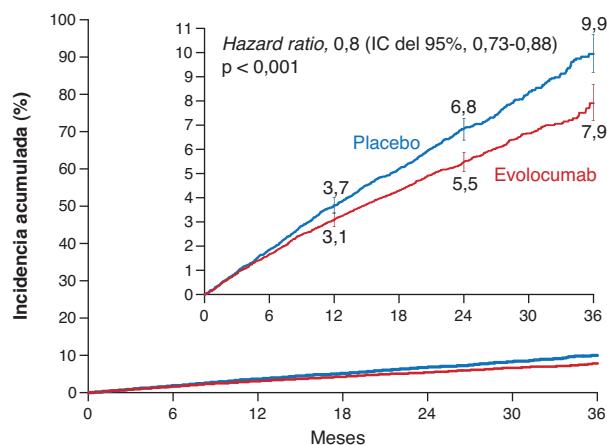


Figura 1 Incidencia acumulada de eventos cardiovasculares. Tomada con permiso de la referencia 25.

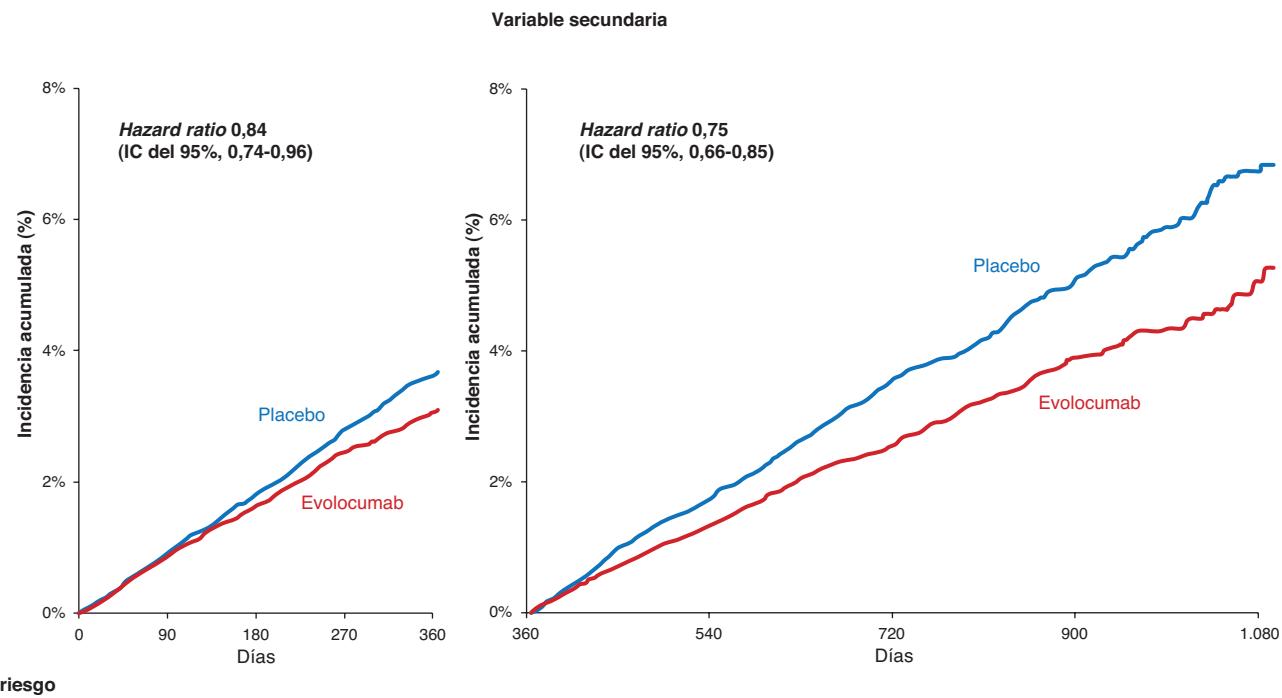


Figura 2 Análisis de los eventos cardiovaseulares mayores en el primer año y tras el primer año en el estudio FOURIER. Tomada con permiso de la referencia 25.

na 2,2 años) con relación al de otros estudios clínicos similares con hipolipemiantes y estatinas de alta intensidad en los que el período de seguimiento medio fue de aproximadamente 5 años. Aunque inicialmente el estudio FOURIER

estaba diseñado para cumplir un seguimiento medio de 4 años, la presencia de un aumento de un 50% en la tasa de eventos superior a la prevista determinó que el estudio alcanzará el número de eventos primarios predefinido al

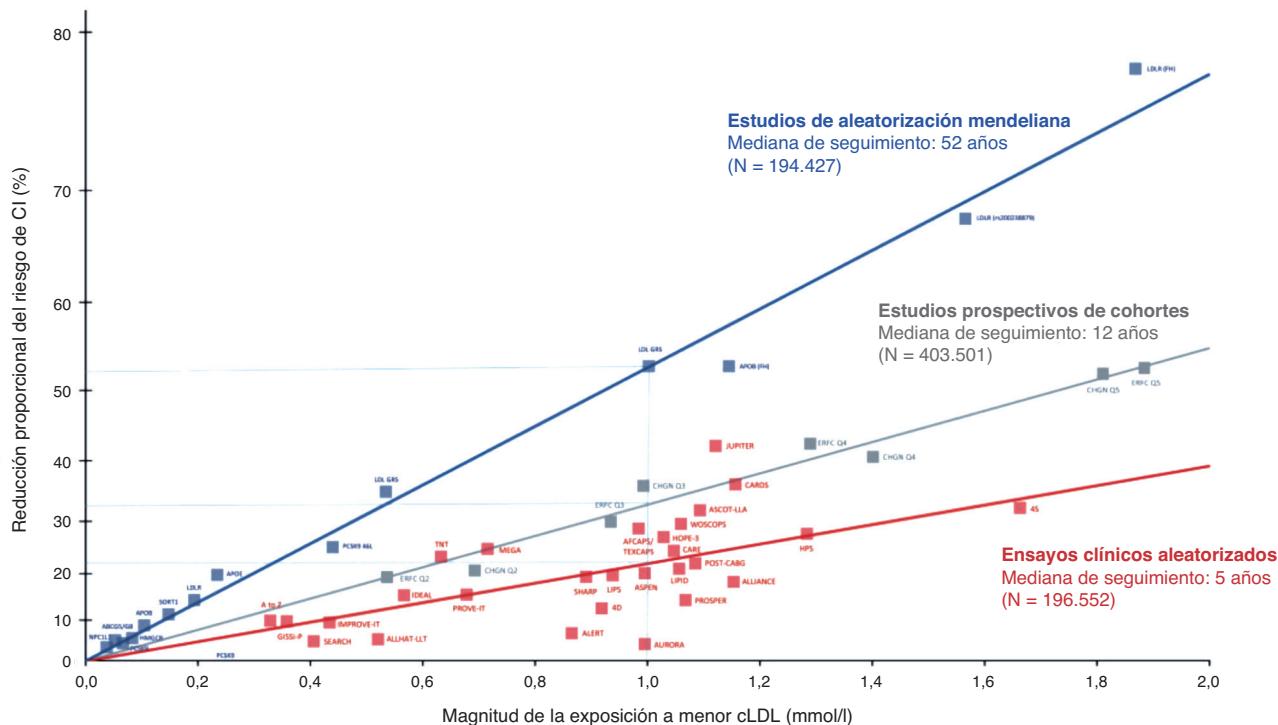


Figura 3 Asociación entre el grado de reducción en los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el riesgo cardiovascular observado en los metaanálisis de los estudios de aleatorización mendeliana, estudios epidemiológicos de cohorte prospectivos y en los ensayos clínicos aleatorizados. CI: cardiopatía isquémica. Tomada con permiso de la referencia 26.

menos 4 años antes de lo previsto. Es probable que si el estudio hubiera alcanzado los 4 años de seguimiento que tenía previsto se hubiera alcanzado una mayor reducción del riesgo de presentar eventos cardiovasculares, tal y como sugiere el análisis de la incidencia de eventos cardiovasculares a partir del primer año de seguimiento. En consonancia con estos hallazgos, se encuentra el hecho previamente demostrado de que existe un cierto retraso entre el inicio de la reducción intensa de los valores de cLDL y la aparición de los efectos beneficiosos cardiovasculares de reducción en el RCV, fenómeno que ha sido previamente documentado en los estudios con estatinas, ezetimiba y otros fármacos hipolipemiantes. Por último, otra limitación del estudio FOURIER la constituye el hecho de no haber demostrado una reducción en la mortalidad cardiovascular. Este fenómeno puede deberse en parte al corto tiempo de duración del estudio que, por otra parte, no estaba diseñado para demostrar una reducción en la mortalidad cardiovascular. Asimismo, la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio FOURIER recibieron otros fármacos con demostrada eficacia en la reducción de la morbilidad cardiovascular, por lo que las tasas de mortalidad cardiovascular fueron solo un tercio de las observadas en el estudio 4S. Además, este fenómeno también se ha demostrado en los estudios previos que compararon la administración de estatinas de alta intensidad con estatinas de baja intensidad en los que no se observaron reducciones de la mortalidad cardiovascular.

En resumen, qué conclusiones podemos obtener del estudio FOURIER (tabla 1):

1. El tratamiento a largo plazo (mediana de seguimiento de 2,2 años) con evolocumab en pacientes de alto RCV tratados con estatinas en dosis óptimas induce una reducción sostenida y mantenida a lo largo de todo el período

Tabla 1 Resumen de los hallazgos más relevantes del estudio FOURIER

El tratamiento a largo plazo con evolocumab induce una reducción sostenida y mantenida de un 59% en los niveles de cLDL, alcanzándose unas cifras medias de 30 mg/dl, que podemos considerar óptimas o fisiológicas

La reducción en los niveles de cLDL inducida por evolocumab y adicional a la obtenida con tratamiento hipolipemiante óptimo induce una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores ajustada a la predicción de la Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration

La reducción del riesgo de presentar un evento cardiovascular se observa desde el primer año de tratamiento y la magnitud de reducción del riesgo con evolocumab aumenta con el tiempo de tratamiento

El perfil de seguridad de evolocumab es excelente dada la ausencia de efectos adversos significativamente distintos del placebo

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

de un 59% en los valores de cLDL, alcanzándose unas cifras medias de 30 mg/dl y que podemos considerar óptimas o fisiológicas, similares a las que presentan todos los recién nacidos normales.

2. El 87% de los pacientes tratados con evolocumab alcanzaron valores de cLDL < 70 mg/dl, el 67% presentaron valores inferiores a 40 mg/dl y el 42% inferiores a 25 mg/dl. Por consiguiente, la mayoría de nuestros pacientes de alto riesgo alcanzarían objetivos terapéuticos acordes a los consensos actuales.
3. En consonancia con el concepto ampliamente difundido del “cLDL cuanto más bajo mejor”, el estudio FOURIER nos demuestra –con un nivel de evidencia de máxima calidad– que una reducción muy significativa en los valores de cLDL, inducida por evolocumab y adicional a la obtenida con tratamiento hipolipemiante óptimo a base de estatinas de alta potencia, induce una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores ajustada a la predicción de la Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration²⁷. Los resultados del estudio FOURIER (fig. 4)²⁸ también nos sugieren que la magnitud de reducción del riesgo con evolocumab aumenta con el tiempo de tratamiento.
4. El perfil de seguridad de evolocumab es excelente, dada la ausencia de efectos adversos significativamente distintos del placebo.
5. ¿Ha llegado la hora de cambiar las guías de manejo y tratamiento de las hiperlipemias? En mi modesta opinión, tenemos evidencias de máximo nivel de calidad que sugieren que en los pacientes de muy alto RCV podemos conseguir una reducción significativa de su riesgo si alcanzamos valores de cLDL inferiores a 50 mg/dl. El estudio FOURIER nos demuestra que eso es posible en pacientes de alto RCV tratados con estatinas de alta potencia y evolocumab, con un nivel de seguridad igual al placebo. No obstante, el alto coste de esos nuevos fármacos supone una limitación importante para su uso generalizado en todos los pacientes de alto RCV. Por ello, es preciso definir qué grupos de pacientes de alto riesgo se pueden beneficiar en mayor medida del tratamiento con los inhibidores de PCSK9 y que justifique desde la perspectiva del análisis coste-eficacia y coste-efectividad su aplicación terapéutica. Por consiguiente, es preciso seguir con la explotación y el análisis de todos los datos generados en el estudio FOURIER que nos permitan establecer en qué grupos de pacientes de muy alto RCV el beneficio de prevención en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares mayores es sustancialmente mayor, más relevante y coste-eficaz. Hasta que no tengamos estos análisis hemos de suponer que aquellos que más se pueden beneficiar de esta nueva herramienta terapéutica para conseguir objetivos de cLDL < 50 mg/dl son los de muy alto RCV y los definidos según algunos consensos como pacientes de riesgo extremo y que incluyen los siguientes grupos:
 - Enfermedad arteriosclerótica progresiva incluyendo angina inestable que se presenta en pacientes tras haber obtenido un cLDL inferior a 70 mg/dl.
 - Pacientes con manifestaciones clínicas de ECV arteriosclerótica y diabetes, enfermedad renal en estadios 3-4 y HF heterocigota.

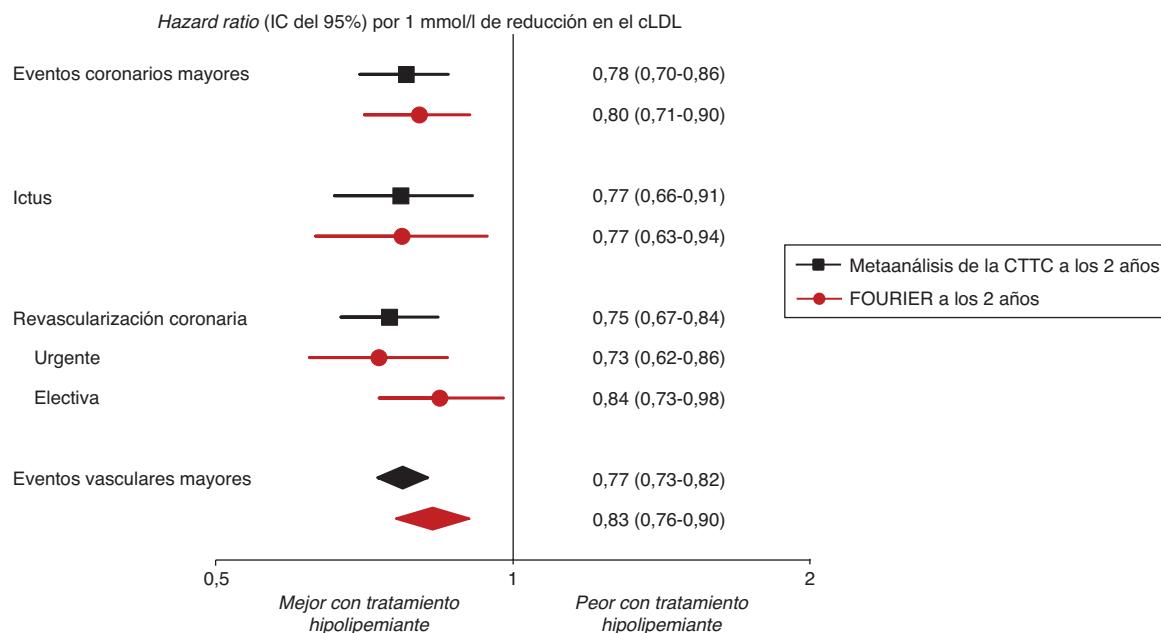


Figura 4 Riesgo relativo de presentar un evento cardiovascular por 1 mmol/l de reducción en los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad observado en el estudio FOURIER en comparación con la predicción del metaanálisis de la Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration a los 2 años. Tomada con permiso de la referencia 28.

- Historia de enfermedad arteriosclerótica prematura con manifestaciones clínicas (< 55 años en los varones y < 60 años en las mujeres).
6. Necesitamos que el análisis *post-hoc* del estudio FOURIER comience a ofrecernos nuevas evidencias para establecer otros grupos de muy alto RCV que también se pueden beneficiar de forma especial al conseguir valores de cLDL cercanos a los fisiológicos (25-40 mg/dl). En este subgrupo de pacientes podemos incluir:
- Pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad arteriosclerótica (IAM, ACVA isquémico y arteriopatía periférica con manifestaciones clínicas) y:
 - Valores elevados de lipoproteína (a) > 50 mg/dl.
 - Valores bajos de cHDL y/o 2 o más factores de riesgo.

En resumen, la inhibición de PCSK9 con evolocumab en pacientes de alto RCV tratados con estatinas reduce los valores de cLDL a cifras medias de 30 mg/dl y el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares. Estos resultados demuestran que los pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad arteriosclerótica se benefician de la reducción de los valores de cLDL por debajo de los objetivos marcados en la actualidad. Es esperable que los resultados del estudio FOURIER puedan y deban ser implementados en las guías internacionales de consenso del tratamiento de las hiperlipemias en pacientes de alto RCV.

Financiación

Esta publicación ha sido financiada por Amgen. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores. Amgen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de la misma.

Conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios por labores de consultoría, preparación de manuscritos, ponencias y presentaciones educativas de Amgen, Sanofi, Laboratorios Dr. Esteve y MSD.

Bibliografía

1. Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, Mulrow CD, Guallar E. PCSK9 Inhibitors: A New Era in Lipid-Lowering Treatment? Ann Intern Med. 2015;163:64-5.
2. Farnier M. PCSK9 inhibitors. Curr Opin Lipidol. 2013;24:251-8.
3. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgozoglu L, Wood D, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis. 2016;246:243-50.
4. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco 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;64:485-94.
5. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muniz O, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFE-HEART Registry Follow-Up. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1278-85.
6. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015;36:1012-22.
7. Ridker PM, Mora S, Rose L; JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. Eur Heart J. 2016;37:1373-9.
8. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic manage-

- ment of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:636-48.
9. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:1028-36.
 10. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2638-51.
 11. Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN; PCSK9 Forum. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26:511-20.
 12. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-9.
 13. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-99.
 14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97.
 15. Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, et al. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:430-3.
 16. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidah NG, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res.* 2016;57:1086-96.
 17. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al; SAFEHEART Investigators. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1982-9.
 18. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:471-82.
 19. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Choles- terol-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. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747.
 20. Toth PP, Descamps O, Genest J, Sattar N, Preiss D, Dent R, et al. Pooled Safety Analysis of Evolocumab in Over 6000 Patients From Double-Blind and Open-Label Extension Studies. *Circulation.* 2017;135:1819-31.
 21. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006;79:514-23.
 22. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, et al. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation.* 2016;134:1931-43.
 23. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, et al; SPIRE Investigators. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med.* 2017;376:1517-26.
 24. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1527-39.
 25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.
 26. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
 27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.
 28. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour H, Wasserman SM, Sever PS, et al, for the FOURIER Steering Committee & Investigators. FOURIER: Primary Results of the Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) Trial. Late Breaking Clinical Trial presented the 2017 Scientific Sessions of the American College of Cardiology on 3/17/2017.