



Govern d'Andorra

PROTOCOL DE TRACTAMENT DE LA HIPERCOLESTEROLÈMIA AMB INHIBIDORS PCSK9

Ministeri de Salut
Març del 2025

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 14/5/25.

I. INTRODUCCIÓ

La dislipèmia és una alteració del nivell de lípids plasmàtics (colesterol, les seves fraccions o triglicèrids). La més freqüent és la hipercolesterolèmia, que 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'ateroesclerosi i augmenten el risc cardiovascular (CV).

Segons l'etiologia, es pot distingir entre hipercolesterolèmia primària i secundària. La hipercolesterolèmia primària està causada per la interacció entre la predisposició genètica i els factors ambientals (la dieta i l'obesitat), i comprèn tant la hipercolesterolèmia poligènica o no familiar (HP) com la hipercolesterolèmia familiar (HF), que pot ser heterozigòtica [HFHe] o homozigòtica [HFHo]. La hipercolesterolèmia secundària es produeix per l'excés de colesterol com a conseqüència de malalties com l'hipotiroïdisme o pel consum de fàrmacs. Quan coexisteixen nivells elevats de colesterol total (CT) i triglicèrids (TG), es considera dislipèmia mixta.

El colesterol transportat per les LDL i altres lipoproteïnes és el principal factor causal de l'arterioesclerosi, substrat de les malalties CV ateromatoses. El dipòsit de colesterol a l'íntima arterial posa en marxa mecanismes patogènics com la inflamació que deriven en la formació de plaques ateromatoses. La presència de cofactors com la hipertensió, l'obesitat o la diabetis accelera de forma important aquest procés. La reducció del C-LDL s'ha relacionat amb la prevenció tant dels primers episodis de malaltia CV arterioescleròtica com de les seves recurrències.

L'objectiu principal del tractament és la prevenció de la morbmortalitat CV.

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 altres fàrmacs hipolipemiants o sense.

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 facin augmentar 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.

En aquesta línia, existeixen altres tractaments que en combinació amb els anteriors, o bé com a alternativa, poden constituir una estratègia reeixida que cal valorar de forma individualitzada, prèviament a l'inici de tractament biològic.

Tercera línia de tractament: inhibidors de la PCSK9

Els fàrmacs inhibidors de la PCSK9 poden complementar el maneig dels pacients que segueixen **teràpia hipolipemiant òptima** i que no assoleixen els nivells objectius de cLDL.

Es poden utilitzar en combinació amb estatines i altres hipolipemiants o bé en monoteràpia en pacients que no tolerin les estatines o les tinguin contraindicades.

Teràpia hipolipemiant òptima

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

Actualment existeixen dos grups de fàrmacs:

i) Anticossos monoclonals:

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	Alirocumab
Posologia	Pacients adults i pediàtrics: 140 mg cada 2 setmanes o 420 mg cada mes. Intensificació del tractament: 420 mg cada 2 setmanes en homozigòtic no responedor.	Adults: 75 mg cada 2 setmanes o 300 mg/mes. Intensificació del tractament: 150 mg cada 2 setmanes (en pacients que requereixin reduccions c-LDL més importants). Pediàtrics: <50 kg: 150 mg / 4 setmanes; intensificació: 75 mg / 2 setmanes. ≥50 kg: 300 mg / 4 setmanes; intensificació: 150 mg / 2 setmanes.
Administració	Subcutània.	Subcutània.
Indicacions	1. En adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta. 2. En adults amb malaltia cardiovascular ateroscleròtica establerta per reduir el risc cardiovascular disminuint els nivells de c-LDL. 3. En pacients pediàtrics* (amb hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica).  Com a tractament complementari de la dieta: ○ En combinació amb una estatina o una estatina amb altres fàrmacs hipolipemiants 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 hipolipemiants en pacients amb intolerància a estatines o en els quals se'n contraindiqui l'ús. Evolocumab, a més, té indicació en adults i pacients pediàtrics > 10 anys amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica en combinació amb altres tractaments hipolipemiants.	
Seguretat	Afeccions respiratòries infeccioses i grip. Lumbàlgia i artràlgia.	Reaccions locals a la zona d'injecció, signes i símptomes del tracte respiratori superior i pruíja.

*Estat dels pacients pediàtrics: evolocumab ≥10 anys; alirocumab ≥ 8 anys.

** El cost del tractament amb alirocumab és independent de la dosi.

ii) Inclisiran

L'inclisiran presenta un nou mecanisme d'acció de la inhibició de la PCSK9. És un RNA petit d'interferència sintètic que, hepàticament, s'uneix a l'RNA missatger (mRNA) que codifica per PCSK9. Inhibeix per tant la PCSK9, de manera que s'obté un augment en l'expressió dels receptors d'LDL i una reducció dels nivells circulants de c-LDL.

Taula núm. 2. Resum de les característiques d'inclisiran

Fàrmac	Inclisiran
Posologia	Injecció de 284 mg: una dosi inicial, una dosi al cap de 3 mesos i posteriorment cada 6 mesos.
Administració	Subcutània per un professional sanitari.
Indicacions	En adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta com a tractament complementari de la dieta: • En combinació amb una estatina o una estatina amb altres fàrmacs hipolipemiants 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 hipolipemiants en pacients amb intolerància a estatines o en els quals se'n contraindiqui l'ús.
Seguretat	Reaccions locals a la zona d'injecció.

III. CRITERIS CLÍNICS DE SELECCIÓ DE PACIENTS

Els pacients candidats a rebre tractament amb fàrmacs inhibidors de la PCSK9 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 límit de cLDL a partir dels quals s'indica l'ús de medicaments biològics

	Prevenció primària	Prevenció secundària: malaltia cardiovascular establerta
		Pacients de risc alt i molt alt
Hipercolesterolèmia familiar ^a	Indicat en cLDL per sobre de 100-160 mg/dl ^b , segons factors de risc.	Indicat en cLDL per sobre de 70 mg/dl.
Hipercolesterolèmia no familiar primària o dislipèmia mixta	No indicat.	Indicat en cLDL per sobre de 70 mg/dl.

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

b. Nivells de cLDL en prevenció primària	
HFHe + 0-1 factors de risc	C-LDL > 160 mg/dl
HFHe + 2 factors de risc	C-LDL > 130 mg/dl
HFHe + diabetis tipus 1 o 2	C-LDL > 130 mg/dl
HFHe + aterosclerosi subclínica (plaques ateromatoses a caròtides, coronàries, etc.)	C-LDL > 130 mg/dl
HFHo o HFHe + diabetis + aterosclerosi subclínica o 2 factors de risc	C-LDL > 100 mg/dl
Factors de risc - Home > 40 anys; dona > 45 anys. - Antecedents familiars de primer grau de cardiopatia isquèmica precoç (homes < 55 anys i dones < 60 anys). - Lp(a) > 50 mg/dl . - Hipertensió (HTA). - Tabaquisme. - IMC > 25 kg/m²	

HFHe: hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica / HFHo: hipercolesterolèmia familiar homozigòtica (només evolocumab).

IV. 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 PSCK9.

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

Dispensació

La dispensació amb finançament públic dels fàrmacs inhibidors de la PCSK9 només la pot fer el servei de farmàcia de l'HNSM amb la validació prèvia bastant-se en el protocol.

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.

Inclisiran es posiciona com a alternativa en cas d'al·lèrgia als anteriors i/o dificultats en l'administració per l'ús dels dispositius.

Seguiment

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

- Anàlítica 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 al lloc web del ministeri encarregat de la salut (<http://www.salut.ad/RAM/>).

V. BIBLIOGRAFIA

1. Mach, F.; Baigent, C.; Catapano, A.L.; Koskinas, K.C.; Casula, M.; Badimon, L. *et al.* "Guía ESC/EAs 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular". A: *Rev Española Cardiol.* Volume 73, Issue 5, maig del 2020, pàg. 403.e1-403.e70.
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.* V2. Juliol del 2019.
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.* V2. Juliol del 2019.
4. CatSalut - Servei Català de la Salut. *Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús d'inclisiran per al tractament de la hipercolesterolèmia primària o dislipèmia mixta.* Juliol del 2024.
5. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA. *Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* *Circulation.* 2019 Jun 18;139(25):e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625. Epub 2018 Nov 10.
6. Fitxa tècnica de Praluent® (alirocumab). CIMA (AEMPS); setembre del 2022 [Internet].
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151031008/FT_1151031008.html
7. Fitxa tècnica de Repatha® (evolocumab). CIMA (AEMPS); abril del 2020 [Internet].

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151016002/FT_1151016002.html

8. Fitxa tècnica de Leqvio® (inclisiran). CIMA (AEMPS); desembre del 2020 [Internet].

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201494001/FT_1201494001.html

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.