

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 118-2023/V1/21032023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de icosapento de etilo (Vazkepa®) en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en adultos en tratamiento con estatinas, con un riesgo alto de eventos cardiovasculares, triglicéridos altos (> 150 mg/dL) y una enfermedad cardiovascular establecida o diabetes y al menos otro factor de riesgo cardiovascular

Fecha de publicación: 21/03/2023

INTRODUCCIÓN

En Europa, las enfermedades cardiovasculares (ECV) causan más de la mitad de todas las muertes, y suponen más de 4 millones de fallecimientos anuales (alrededor de 1,8 millones en hombres y 2,2 millones en mujeres) (1). En el año 2015, hubo 6,1 millones de nuevos casos de ECV en la Unión Europea, y de estos, la mitad se debieron a cardiopatía isquémica, mientras que alrededor del 10% de los nuevos casos de ECV se debieron a accidentes cerebrovasculares. En España, las enfermedades del sistema circulatorio fueron responsables del 28,3% de las muertes en el año 2018. Éstas fueron la primera causa de mortalidad en mujeres, y la segunda en hombres. Por tramos de edad, las enfermedades del sistema circulatorio constituyeron la primera causa de muerte en ≥ 80 años, ya que en el tramo de 40 a 79 años la principal causa de mortalidad fueron los tumores.

Existen diversos factores de riesgo cardiovascular (RCV), entre los que se incluyen la presencia de edad avanzada, tabaquismo, diabetes, hipertensión y dislipemia. El parámetro lipídico más fuertemente asociado al riesgo cardiovascular (RCV) son los niveles elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Una concentración elevada de triglicéridos (TG) plasmáticos se asocia con riesgo aumentado de ECV. Se ha sugerido que el aumento del riesgo de ECV esté mediado por un aumento en la concentración de lipoproteínas ricas en TG, como son las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), los quilomicrones, o las partículas remanentes de éstas (1,2,3).

La prevalencia en Europa de personas con niveles de TG > 150 mg/dL es del 29,6% (2). Según los valores de TG en ayunas, se clasifican las hipertrigliceridemias (HTG) en moderada 150-1.000 mg/dL, grave > 1.000 mg/dL, y muy grave > 2.000 mg/dL, y dependiendo de su etiología se pueden clasificar en primaria (HTG aislada, HTG familiar, hiperquilomicronemias, déficit familiar LPL, hiperlipemia familiar combinada, dislipemia mixta...), secundaria o adquirida. Otra clasificación es la Fredrickson, también llamada fenotípica, que se basa en el lípido y lipoproteína que se encuentran aumentados (4).

La hiperlipemia mixta, caracterizada por niveles elevados de TG y de C-LDL, supone el 26% de todas las dislipemias. El 86% de los pacientes dislipémicos tienen asociado algún otro factor de riesgo cardiovascular (FRCV) y el 37% presenta alguna ECV concomitante (5).

En la valoración del tratamiento de las dislipemias para prevenir la ECV, se debe considerar el RCV de cada individuo, bien por el cálculo de riesgo derivado de la asociación de FRCV con la tasa de evento en la población según las diferentes tablas como SCORE2, SCOR2OP o la ecuación de Framingham calibrada (6,7), o bien porque el sujeto presente otras características clínicas de alto riesgo, como por ejemplo un acontecimiento cardiovascular (CV) previo.

Los pilares del tratamiento de las dislipemias son la dieta, el ejercicio físico y la terapia farmacológica. Respecto a los fármacos, las estatinas se sitúan como el primer escalón terapéutico por su beneficio en la reducción de la morbimortalidad CV. Adicionalmente, se dispone de otros hipolipemiantes (ezetimiba, fibratos, inhibidores de la PCSK9, principalmente) para pacientes con intolerancia a las estatinas, o para aquellos que no consiguen el objetivo terapéutico a pesar del tratamiento con estatinas.

En pacientes con HTG grave aislada y en pacientes con RCV alto que persisten con niveles elevados de TG a pesar del tratamiento con estatinas optimizado, es fundamental descartar causas de HTG secundaria, potenciar las medidas higiénico-dietéticas (especial atención al consumo de grasas saturadas, azúcares refinados y alcohol) y optimizar el control glucémico en pacientes diabéticos. Si a pesar de esto la HTG persiste, se debe considerar el uso de fibratos, en monoterapia o en combinación con estatinas. Los ácidos grasos omega-3 que se encuentran autorizados en la actualidad no han demostrado disminución del riesgo de eventos CV, y deben reservarse para pacientes con HTG grave y contraindicación a fibratos (3,4,8).

Muchos pacientes con hiperlipemia mixta presentan un RCV elevado o muy elevado, a pesar de tratamiento optimizado con estatinas y otros hipolipemiantes (6).

El objetivo último del tratamiento es la reducción de los acontecimientos CV, más allá del control de los parámetros

lipídicos, siendo los acontecimientos CV mayores [muerte CV, infarto de miocardio (IM) e ictus] la variable compuesta más adecuada para evaluar la eficacia de tratamientos hipolipemiantes en ensayos clínicos de morbimortalidad (3,9).

ICOSAPENTO DE ETILO (VAZKEPA®)

El icosapento de etilo (Vazkepa®) es un éster etílico estable del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA). Ha sido autorizado para reducir el riesgo de eventos CV en pacientes adultos tratados con estatinas con RCV alto, con TG altos (≥ 150 mg/dL) y una enfermedad CV diagnosticada o diabetes *mellitus* (DM) y, al menos otro FRCV. Por lo tanto, la población diana incluye pacientes adultos tratados con estatinas con TG altos (≥ 150 mg/dL) y RCV alto (DM y al menos otro FRCV) o muy alto (enfermedad CV diagnosticada, prevención secundaria).

Se presenta en forma de cápsulas blandas que contienen 998 mg de icosapento de etilo. La dosis recomendada diaria es 4 cápsulas (3.992 mg), administrando dos cápsulas dos veces al día, con o después de una comida.

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal o insuficiencia hepática grave. No se recomienda su uso durante el embarazo, la lactancia o en población pediátrica.

Contiene como excipientes sorbitol, maltitol, y lecitina de soja, por lo que las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa o con alergia a la soja o el cacahuete no deben tomar icosapento de etilo.

Farmacología

El icosapento de etilo, después de la administración oral, se desesterifica durante la absorción dando lugar a su metabolito activo, el EPA, que se absorbe en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de EPA se alcanzan transcurridas unas 5 horas desde la administración oral de icosapento de etilo. No se conocen completamente los mecanismos de acción que contribuyen a la reducción de los eventos CV con el producto. Probablemente son multifactoriales, como la mejora en el perfil de las lipoproteínas ricas en TG, aumento de la expresión de la lipoproteína lipasa, con mayor eliminación de TG de las partículas circulantes de VLDL y quilomicrones, efectos antiinflamatorios y antioxidantes, reducción de la acumulación de los macrófagos, mejora de la función endotelial, aumento del grosor/estabilidad de la capa fibrosa y efectos antiagregantes (10).

Eficacia (10-13)

REDUCE-IT

Los datos de eficacia se basan en un ensayo pivotal fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, y controlado con placebo (aceite mineral): el estudio

REDUCE-IT. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir icosapento de etilo 4 g/día o placebo.

El paciente debía cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para entrar en el estudio:

- Protocolo original: TG ayunas ≥ 135 mg/dL (1,53 mmol/L) y < 500 mg/dL (5,64 mmol/L). Enmienda: TG ayunas ≥ 200 mg/dL (2,26 mmol/L) y < 500 mg/dL (5,64 mmol/L);
- C-LDL > 40 mg/dL (1,04 mmol/L) y ≤ 100 mg/dL (2,60 mmol/L) y terapia estable con estatinas (con o sin ezetimiba) durante al menos 4 semanas;
- RCV categoría 1 (Cohorte en Prevención 2ª): ≥ 45 años con ECV establecida (enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular, carotídea o arterial periférica); o

RCV categoría 2 (Cohorte en Prevención 1ª): ≥ 50 años con DM tipo 1 o 2 (DMT1 y DMT2) que requieren medicación y uno o más de los siguientes factores en la visita 1: edad ≥ 55 años los hombres o ≥ 65 años las mujeres; fumador de cigarrillos o dejó de fumar en los 3 meses anteriores; hipertensión (presión arterial ≥ 140 mmHg sistólica o ≥ 90 mmHg diastólica) o con medicación antihipertensiva; C-HDL ≤ 40 mg/dL para hombres o ≤ 50 mg/dL para mujeres; proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) $> 3,00$ mg/L (0,3 mg/dL); micro o macroalbuminuria; aclaramiento de creatinina (CrCL) > 30 y < 60 ml/min; retinopatía definida como cualquiera de los siguientes - retinopatía no proliferativa, retinopatía preproliferativa, retinopatía proliferativa, maculopatía, enfermedad ocular diabética avanzada o antecedentes de fotocoagulación -; índice tobillo-brazo (ITB) $< 0,9$ sin síntomas de claudicación intermitente (los pacientes con ITB $< 0,9$ con síntomas de claudicación intermitente se incluyeron en la categoría 1 de RCV).

Los criterios de exclusión más relevantes fueron: a) insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la *New York Heart Association*); b) enfermedad hepática grave activa; c) HbA1c $> 10\%$; d) hipertensión mal controlada; e) CrCL < 30 ml/min; f) cualquier enfermedad potencialmente mortal que se espere que resulte en la muerte en los próximos 2 años (aparte de las enfermedades cardiovasculares); y g) aquellos pacientes que tenían una intervención coronaria programada. No se permitieron pacientes en tratamiento con inhibidores de PCSK9.

La **variable principal** del estudio fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier componente de la combinación de los siguientes eventos CV mayores, también conocida como MACE-5: muerte CV, infarto de miocardio (IM) no mortal (incluyendo IM silente), ictus no mortal, revascularización coronaria y angina inestable que es causada por isquemia miocárdica y determinada mediante pruebas invasivas / no invasivas y que requiere hospitalización de emergencia.

La **variable secundaria** clave, definida en una enmienda al protocolo una vez el estudio ya estaba en marcha, fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier componente de la combinación de los siguientes eventos CV mayores, también conocida como MACE-3: muerte CV, IM no mortal (incluido el IM silente) o ictus no

mortal. Se incluyeron otras variables secundarias analizadas de forma jerarquizada, y variables terciarias como fueron las arritmias cardíacas que requiriesen hospitalización, la muerte súbita y la variación en parámetros lipídicos.

El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

Se incluyeron 8.179 pacientes (entre noviembre de 2011 y agosto de 2016) que fueron aleatorizados a recibir icosapento de etilo (n=4.089) o placebo (n=4.090), en adición a la terapia habitual de estatinas del paciente (Tabla 1). La mayoría fueron varones (71%) y de raza blanca (90%). La media de edad de los pacientes fue de 63,4 años (rango de 44 a 92 años), con un 46,0% de pacientes ≥ 65 años. El 70,7% de la población correspondió a la cohorte de prevención secundaria. La mediana de seguimiento fue de 4,9 años (máximo de 6,2 años) (12).

Tabla 1. Características basales

| Características | Icosapento de etilo 4 g (N=4.089) | Placebo (N=4.090) |
|---|-----------------------------------|---------------------|
| Edad (años), mediana (RIQ) | 64,0 (57,0–69,0) | 64,0 (57,0–69,0) |
| ≥ 65 años, n (%) | 1.857 (45,4) | 1.906 (46,6) |
| Distribución geográfica, n (%) | | |
| Norteamérica y otros* | 2.906 (71,1) | 2.905 (71,0) |
| Europa del este | 1.053 (25,8) | 1.053 (25,7) |
| Asia-Pacífico | 130 (3,2) | 132 (3,2) |
| RCV, n (%) | | |
| Cohorte Prevención 2ª | 2.892 (70,7) | 2.893 (70,7) |
| Cohorte Prevención 1ª | 1.197 (29,3) | 1.197 (29,3) |
| Ezetimiba, n (%) | 262 (6,4) | 262 (6,4) |
| Potencia de la estatina, n (%) | | |
| Baja | 254 (6,2) | 267 (6,5) |
| Media | 2.533 (61,9) | 2.575 (63,0) |
| Alta | 1.290 (31,5) | 1.226 (30,0) |
| Diabetes, n (%) | | |
| No | 1.695 (41,5) | 1.694 (41,4) |
| Tipo 1 | 27 (0,7) | 30 (0,7) |
| Tipo 2 | 2.367 (57,9) | 2.363 (57,8) |
| Hipertensión, n (%) | | |
| | 3.541 (86,6) | 3.543 (86,6) |
| Síndrome metabólico, n (%) | | |
| | 3.541 (86,6) | 3.543 (86,6) |
| hsCRP (mg/L), mediana (RIQ) | 2,2 (1,1–4,5) | 2,1 (1,1–4,5) |
| TG (mg/dL), mediana (RIQ) | 216,5 (176,5–272,0) | 216,0 (175,5–274,0) |
| C-HDL (mg/dL), mediana (RIQ) | 40,0 (34,5–46,0) | 40,0 (35,0–46,0) |
| C-LDL (mg/dL), mediana (RIQ) | 74,0 (61,5–88,0) | 76,0 (63,0–89,0) |
| Distribución de los niveles de TG, n/N (%) | | |
| <150 mg/dL | 412/4.086 (10,1) | 429/4.089 (10,5) |
| $\geq 150 < 200$ mg/dL | 1.193/4.086 (29,2) | 1.191/4.089 (29,1) |
| ≥ 200 mg/dL | 2.481/4.086 (60,7) | 2.469/4.089 (60,4) |
| TG ≥ 200 mg/dl y C-HDL ≤ 35 mg/dl, | 823 (20,1) | 794 (19,4) |

| n (%) | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|
| TFGe > 30 y < 60 mL/min, n (%) | 309 (7,6) | 286 (7,0) |
| Macroalbuminuria, n (%) | 34 (0,8) | 24 (0,6) |
| Microalbuminuria, n (%) | 146 (3,6) | 134 (3,3) |

RIQ: rango intercuartílico. CV: cardiovascular. TG: triglicéridos. hsCRP: Proteína C reactiva de alta sensibilidad. TFGe: tasa filtrado glomerular. *Estados Unidos, Canadá, Holanda, Australia, Nueva Zelanda, y Sudáfrica.

Variable principal

La variable principal compuesta del ensayo, durante una mediana de seguimiento de 4,9 años, ocurrió en 705 de 4.089 pacientes (17,2%) en el grupo de icosapento de etilo y en 901 de 4.090 pacientes (22,0%) en el grupo placebo (HR: 0,75 [IC95% 0,68 a 0,83]; reducción absoluta del riesgo [RAR] = 4,8%; NNT = 21). Se alcanzó significación estadística para todos los componentes de la variable principal, incluyendo la muerte CV (Tabla 2).

Tabla 2. Variable principal (mediana de seguimiento de 4,7 años y 4,5 años para cada grupo, respectivamente)

| | Icosapento de etilo (N=4.089), n (%) | Placebo (N=4.090), n (%) | HR (IC 95%) | Valor p* |
|---|--------------------------------------|--------------------------|--------------------|----------|
| MACE-5 | 705 (17,2%) | 901 (22,0%) | 0,75 (0,68 a 0,83) | <0,0001 |
| Componentes de la variable principal compuesta | | | | |
| Muerte CV | 174 (4,3%) | 213 (5,2%) | 0,80 (0,66 a 0,98) | 0,03 |
| IM no mortal | 237 (5,8%) | 332 (8,1%) | 0,70 (0,59 a 0,82) | <0,0001 |
| Ictus no mortal | 85 (2,1%) | 118 (2,9%) | 0,71 (0,54 a 0,94) | 0,01 |
| Revascularización coronaria | 376 (9,2%) | 544 (13,3%) | 0,66 (0,58 a 0,76) | <0,0001 |
| Hospitalización por angina inestable | 108 (2,6%) | 157 (3,8%) | 0,68 (0,53 a 0,87) | 0,002 |

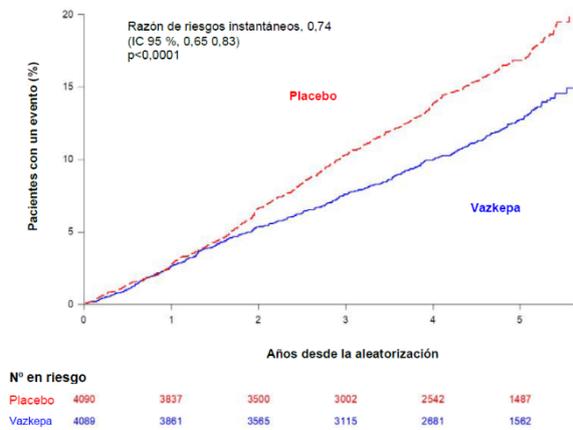
CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio.

* Valor p en la prueba unilateral

Variables secundarias

En relación a la variable secundaria clave MACE-3 (muerte CV, IM no mortal o ictus no mortal), durante 4,9 años de seguimiento, se notificó en 459 pacientes (11,2%) en el grupo de icosapento de etilo y en 606 (14,8%) en el grupo placebo (HR: 0,74 [IC95% 0,65 a 0,83]; RAR = 3,6%; NNT = 28). Las curvas de MACE comenzaron a separarse aproximadamente al año y medio de tratamiento (Figura 1).

Figura 1. Incidencia Kaplan-Meier estimada de la variable secundaria clave compuesta MACE-3 en el estudio REDUCE-IT (10)



Variables terciarias

Entre los resultados de las variables terciarias destaca que las arritmias cardíacas que requirieron hospitalización ≥ 24 horas tendieron a ser más frecuentes en el grupo de icosapento de etilo que en el grupo placebo, aunque no presentó diferencias estadísticamente significativas (4,6% vs. 3,8%; HR: 1,21 [IC95%: 0,97 a 1,49]). Dentro de estas, la ocurrencia de *flutter* o fibrilación auricular con necesidad de hospitalización ≥ 24 horas, fue más frecuente en el grupo experimental que en el control y las diferencias sí fueron estadísticamente significativas (3,1% vs. 2,1%; HR: 1,50 [IC95% 1,14 a 1,98]), mientras que las incidencias de muerte súbita y parada cardíaca fueron inferiores con icosapento de etilo que con placebo (1,5% vs. 2,1%; HR: 0,69 [IC95% 0,50 a 0,96] y 0,5% vs. 1,0%; HR: 0,52 [IC95% 0,31 a 0,86, respectivamente) (11).

En relación a los parámetros lipídicos, el grupo de icosapento de etilo mostró reducciones en la mediana del cambio de los valores de TG al año de tratamiento con respecto al valor basal, mientras que en el grupo placebo hubo un empeoramiento de estas cifras (-39 mg/dL vs. +4,5 mg/dL; diferencia porcentual relativa: -19,7%). Estas diferencias se mantuvieron en el año 5. El cambio en los niveles medios de C-LDL al año de tratamiento respecto al valor basal en el grupo de icosapento de etilo frente a placebo fue de +2 mg/dL vs. +7 mg/dL (diferencia porcentual relativa: -6,6%)(10).

No se observó una correlación concluyente entre la reducción de eventos CV y los niveles basales y finales de TG o C-LDL (10,11).

Análisis de subgrupos

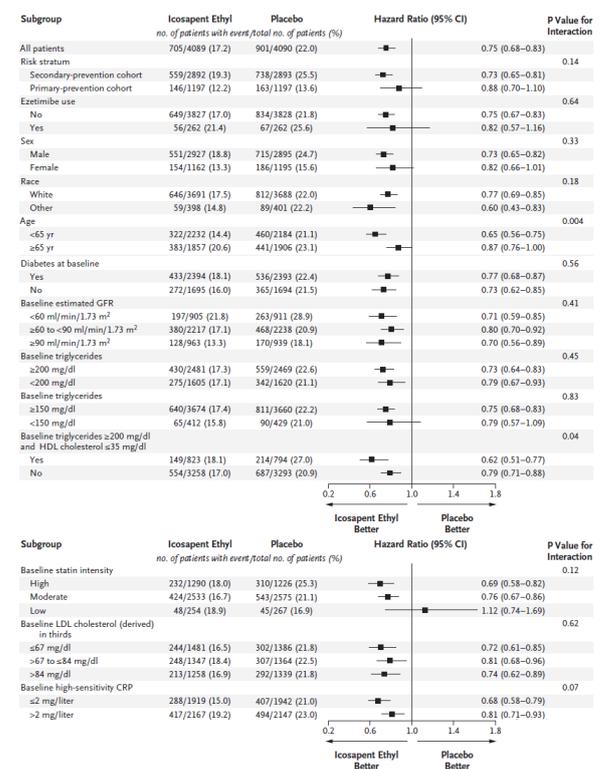
El efecto de icosapento de etilo en la variable principal compuesta fue homogéneo en la mayoría de subgrupos analizadas (Figura 2). Se consideró que la heterogeneidad en los resultados era significativa si el valor de p de interacción era inferior a 0,15.

Los resultados muestran heterogeneidad significativa en función de la edad, con un mayor efecto de icosapento de etilo en los pacientes con edad < 65 años (p de interacción = 0,0037). En términos absolutos, icosapento de etilo redujo en un 6,7% el porcentaje de eventos CV en < 65 años (14,4% vs. 21,1%) y solo un 2,5% en ≥ 65 años (20,6% vs. 23,1%) (Figura 2).

Asimismo, en términos absolutos, el icosapento de etilo redujo más los eventos CV en prevención secundaria (RAR = 6,2%; NNT = 14), que en los pacientes en prevención primaria (RAR = 1,4%; NNT = 59) (Figura 2).

Finalmente, el efecto tendió a ser mayor en los pacientes tratados con estatinas de alta y moderada potencia y en pacientes con niveles de TG ≥ 200 mg/dL y C-HDL ≤ 35 mg/dL (Figura 2).

Figura 2. Análisis de subgrupos de la variable principal en el estudio REDUCE-IT (10,11).



Seguridad (10,11)

La seguridad de icosapento de etilo se evaluó incluyendo a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco en el estudio REDUCE-IT: 4.083 pacientes en el grupo de estudio y 4.077 pacientes en el grupo placebo. La mediana de seguimiento fue de 4,5 años y 4,2 años respectivamente.

El número de pacientes con eventos adversos (EA) relacionados con la medicación fue similar en ambos grupos: 3.343 (81,8%) con icosapento de etilo frente a 3.326

(81,3%) en el grupo placebo. Igualmente, la frecuencia de EA graves fue parecida en ambos grupos (30,6% vs. 30,7%). El número de pacientes que abandonaron el ensayo por EA relacionados con la medicación fue de 139 (3,4%) y 164 (4,0%), respectivamente.

Los EA más frecuentes en ambos grupos en el estudio REDUCE-IT fueron: diarrea (10,0%), dolor de espalda (7,9%), infecciones del tracto respiratorio superior (7,7%), nasofaringitis (7,5%), bronquitis (7,4%) y neumonía (6,6%).

El número total de muertes fue menor en el grupo de icosapento de etilo que en el grupo placebo (274 [6,7%] vs. 310 [7,6%]), debido al descenso de mortalidad CV.

Los EA que se produjeron con más frecuencia en el grupo de icosapento de etilo frente a placebo fueron: gota (4,2% vs. 3,1%), hiperuricemia (0,8% vs. 0,5%), déficit de vitamina D (2,3% vs. 1,6%), arritmias supra ventriculares (7,3% vs. 5,8%), trastornos de la conducción cardiaca (2,1% vs. 1,5%), dermatitis y eccemas (3,6% vs. 2,9%), erupción cutánea (2,8% vs. 2,0%), dolor músculo esquelético (4,3% vs. 3,2%), estreñimiento (5,4% vs. 3,6%), edema periférico (6,5% vs. 5,0%) y reacciones alérgicas (2,4% vs. 1,7%). En el grupo placebo se produjeron más arritmias ventriculares y paros cardíacos (1,3% vs. 2,2%), hiperglucemias (1,7% vs. 2,3%) y anemias (4,7% vs. 5,8%).

Hubo una mayor incidencia de sangrados en el grupo de icosapento de etilo 482 (11,8%) frente a placebo 404 (9,9%), y estas diferencias fueron estadísticamente significativas. El tipo de sangrados observados con más frecuencia con icosapento de etilo fueron la hemorragia gastrointestinal (3,1%), la contusión (2,5%), la hematuria (1,9%) y la epistaxis (1,5%). Los eventos de sangrado grave se notificaron con mayor frecuencia en los sujetos que recibieron icosapento de etilo en comparación con los que recibieron placebo cuando se administraba en combinación con antitrombóticos concomitantes (3,4% vs. 2,6%), pero se produjeron en la misma proporción (0,2%) en los sujetos que no tomaban simultáneamente anticoagulantes/antiagregantes (11). Por otra parte, las diferencias en la incidencia de eventos hemorrágicos graves (2,7% vs. 2,1%) no fueron significativas, y la mayoría fueron gastrointestinales. El ictus hemorrágico se observó en un 0,49% de los pacientes en el grupo de icosapento de etilo y un 0,29% en los del grupo placebo.

En un análisis post-hoc, los pacientes con icosapento de etilo mostraron un mayor número de eventos de fibrilación auricular o flutter (5,8% vs. 4,5%), y las diferencias fueron estadísticamente significativas. Los episodios que requirieron ≥ 24 horas de hospitalización también fueron más frecuentes con icosapento de etilo (3,1% vs. 2,1%; HR 1,50 [IC 95% 1,14 a 1,98]), aunque los casos catalogados como graves fueron infrecuentes y tuvieron una incidencia similar en ambos grupos (0,5%). Análisis posteriores determinaron que los episodios fibrilación auricular o flutter fueron más frecuentes entre aquellos pacientes con antecedentes de fibrilación o flutter auricular que habían recibido icosapento frente a los tratados con placebo (12,5% vs. 6,3%) (11).

A nivel de laboratorio, el grupo tratado con icosapento de etilo presentó un mayor número de pacientes con niveles elevados de ALT (35% vs. 31%) y bilirrubina (8,4% vs. 2,9%) tras 4 años de seguimiento en el ensayo. El cambio respecto al valor basal en los niveles de hemoglobina también mostró diferencias entre grupos: +0,64 g/L vs. -2,69 g/L, mientras que un mayor número de pacientes tratados con placebo presentó valores elevados de fosfatasa alcalina en comparación con icosapento de etilo (8,9% vs. 16,8%).

DISCUSIÓN

La autorización del icosapento de etilo se basa en el ensayo pivotal REDUCE-IT (n=4.089) en pacientes con niveles de TG elevados (≥ 135 y < 500 mg/dL) y un RCV alto o muy alto. De hecho, un 71% de los pacientes tenían ECV establecida. El tratamiento con icosapento de etilo redujo significativamente en un 24,8% el riesgo relativo (RR) respecto a un placebo de aceite mineral en una variable principal combinada de eventos CV mayores [incluye muerte CV, IM no mortal (incluyendo IM silencioso), ictus no mortal, revascularización coronaria y angina inestable que requiere hospitalización de emergencia], lo que en términos absolutos representa una reducción del 4,8% con una mediana de seguimiento de 4,9 años (NNT = 21). Los resultados son similares para la variable secundaria clave de MACE-3, para la que se redujo el RR en un 26,5%, siendo el riesgo absoluto de reducción un 3,6% a los 4,9 años de seguimiento (NNT = 28). El beneficio del tratamiento con icosapento de etilo se observó a partir del primer año y medio, y se mantuvo durante todo el estudio, considerándose clínicamente relevante. Se observó un aumento de episodios de FA o flutter con necesidad de hospitalización con icosapento etilo que con placebo, siendo más frecuentes entre aquellos pacientes que habían tenido episodios previos. Sin embargo el riesgo de muerte súbita y mortalidad CV fue significativamente menor con icosapento de etilo que con el placebo.

En general, los resultados para la variable principal fueron consistentes para la mayoría de los subgrupos predefinidos en el estudio. No obstante, el efecto tendió a ser de menor magnitud (p=0,1388) en el subgrupo de prevención 1ª (12,2% vs. 13,6%; HR: 0,87 [IC95%: 0,70 a 1,09]) frente al de prevención 2ª (19,3% vs. 25,5%; HR: 0,73 [IC95% 0,65 a 0,81]). En términos absolutos, durante 4,9 años de seguimiento, el icosapento de etilo redujo en un porcentaje mucho mayor los eventos CV en prevención secundaria (ECV establecida) (RAR = 6,2%; NNT = 14), que en los pacientes en prevención primaria con DM y al menos otro FRCV (RAR = 1,4%; NNT = 59). Por otra parte, el efecto fue menor en ≥ 65 años (HR: 0,87; IC95%: 0,76 a 1,00) que en el resto de la población (HR: 0,65; IC95%: 0,56 a 0,75) (p=0,0037). En términos absolutos, icosapento de etilo redujo en un 6,7% el porcentaje de eventos CV en < 65 años y solo un 2,5% en ≥ 65 años.

El estudio REDUCE-IT presenta diversas limitaciones metodológicas. Se trata de una población muy seleccionada, con una rigurosa fase de prealeatorización en la que se excluyeron a más de la mitad de los 19.212

sujetos reclutados, por no cumplir con los criterios de inclusión o presentar algún criterio de exclusión, aleatorizándose finalmente 8.179 sujetos. Asimismo, la intensidad del tratamiento hipolipemiante basal no fue muy alta, a juzgar por el hecho de que sólo el 30% de los pacientes tenían prescritas estatinas de alta potencia y solo el 6,5% de pacientes estaban en tratamiento con ezetimiba junto con una estatina, si bien cuando se inició el estudio (reclutamiento entre 2011 y 2016), no había evidencia suficiente sobre el efecto de ezetimiba sobre la morbimortalidad CV (12). Teniendo en cuenta que el 71% de la población correspondía a la cohorte de prevención secundaria, sorprende que el tratamiento no estuviese más intensificado, si bien este dato se corresponde con los resultados de un estudio observacional Europeo reciente, en el que el uso de estatinas de potencia alta está alrededor del 30% (14). Asimismo, la mediana del C-LDL basal fue de 75 mg/dL, lo cual indica un buen control del tratamiento hipolipemiante basal. Asimismo, los resultados de eficacia fueron buenos en los subgrupos de pacientes tratados con dosis altas de estatinas y en los tratados con ezetimiba (Figura 2). Otra limitación de los datos disponibles es que, aunque un subestudio del REDUCE-IT sugiere que el efecto es homogéneo de acuerdo a la TFGe en el rango de pacientes incluidos en el estudio REDUCE-IT (TFGe ≥ 30 mL/min/m² (15), no hay datos de eficacia ni seguridad en pacientes con TFGe < 30 mL/min/m², dado que estos pacientes fueron excluidos del ensayo

Otro aspecto a tener en cuenta es el comparador que se utilizó en el ensayo REDUCE-IT, que fue un placebo de aceite mineral, y podría haber disminuido la absorción de estatinas. De hecho, ciertos marcadores bioquímicos empeoraron en el grupo placebo respecto al grupo de icosapento de etilo, tales como las cifras de TG, C no-HDL, C-LDL y hsCRP. En análisis proporcionados por la compañía, el análisis de la FDA y datos de estudios específicos para evaluar el efecto del placebo, en los que se asume un posible impacto negativo del comparador, se concluye que en el peor de los casos, la reducción relativa en MACE-3 hubiese podido ser como máximo un 3% inferior a la observada (11). Se necesita más información para clarificar el efecto negativo del placebo y las implicaciones que pudiera tener en la interpretación de los resultados del estudio REDUCE-IT.

Todos los datos anteriores apuntan a que el efecto observado estaría magnificado por la selección de pacientes y probablemente también por un efecto negativo sobre los parámetros lipídicos del aceite mineral. Por todo ello, los resultados del estudio REDUCE-IT deben interpretarse con cautela.

Otro aspecto controvertido es que todavía no está claro el mecanismo por el cual el icosapento de etilo podría reducir los eventos CV. Los análisis preespecificados mostraron una pequeña o nula correlación entre el efecto en la reducción de niveles de los TG o el C-LDL y la reducción del RCV (10,11). Otros posibles mecanismos incluyen un potencial efecto antiagregante (hubo más sangrados con el icosapento de etilo que con placebo) y/o antiinflamatorio (10). En el estudio EVAPORATE (N=80 pacientes) se observó una reducción en el volumen de la placa

ateroesclerótica con icosapento de etilo respecto al mismo placebo de aceite mineral usado en el REDUCE-IT y en una población similar a los 18 meses (-17% vs. +109%) (16).

Asimismo, hasta la publicación del estudio REDUCE-IT, los ácidos omega-3 no habían mostrado mejora en variables CV en estudios aleatorizados y de doble ciego. Un metaanálisis de 10 estudios y 78.000 pacientes no mostró un beneficio CV de los omega-3 añadidos a estatinas (17). Otros 2 estudios posteriores publicados muy recientemente, uno de ellos realizado en pacientes mayores de 70 años con un IAM reciente (OMEMI) y el otro en una población mixta de prevención primaria y secundaria (STRENGTH III), evaluaron la eficacia de formulaciones de EPA y DHA en distintas proporciones con dosis de 1,8 g y 4 g al día, respectivamente, frente a placebos de composición diferente al del estudio REDUCE-IT. En estos estudios tampoco se observó una reducción del riesgo de eventos CV con estos productos (18, 19). No obstante, es cierto que con el EPA sí se había publicado un estudio japonés de diseño abierto con resultados positivos con anterioridad (20). En el estudio REDUCE-IT, el icosapento de etilo, que es un profármaco del EPA, se administró a una dosis diaria de 4 gramos. Quizás la dosis alta de 4 g de este éster etílico del EPA sea más eficaz que las combinaciones de diferentes omega-3 que contienen cantidades inferiores de EPA, si bien, en ausencia de comparaciones directas, es difícil extraer conclusiones sobre si las diferencias en los resultados entre ensayos son por el tipo de formulación del omega 3 y su dosis.

Con los datos disponibles, los EA más frecuentes asociados al fármaco son la gota, la fibrilación auricular o *flutter*, el estreñimiento, las hemorragias, los eructos, los exantemas, la artromialgia y el edema periférico. En el ensayo REDUCE-IT, hubo diferencias en la incidencia de EA de ambos grupos, como mayor número de sangrados y aparición de fibrilación auricular y *flutter* en el grupo de icosapento de etilo, mientras que en el grupo placebo hubo mayor incidencia de anemias, paradas cardíacas y muertes súbitas. El incremento del riesgo de fibrilación auricular se ha observado también en otros ensayos con ácidos omega-3, por lo que es un aspecto importante a tener en cuenta si se usa el fármaco en pacientes de riesgo. De hecho, un reciente metaanálisis (21) que incluye 7 ensayos clínicos con una muestra de al menos 500 pacientes y un seguimiento mínimo de un año encuentra que un 3,6% de los pacientes con suplementos con ácido omega-3 tuvo fibrilación auricular, lo que supone un incremento del riesgo de un 25% (HR 1,25 IC 95% 1,07 a 1,46). El riesgo aumenta cuanto mayor es la dosis de omega 3. Por otro lado, el riesgo hemorrágico fue más elevado en pacientes tratados con antitrombóticos, fármacos usados muy frecuentemente en la población tratada como prevención secundaria CV. No hubo diferencias en la incidencia de EA en los distintos subgrupos o según la TFGe basal.

A nivel bioquímico, icosapento de etilo incrementó los niveles de bilirrubina y hemoglobina, y placebo aumentó la fosfatasa alcalina. No se conocen los mecanismos por los cuales el icosapento de etilo podría producir dichos efectos,

pero la magnitud de los cambios fue tan pequeña que es poco probable que tengan relevancia clínica.

En resumen, el icosapento de etilo es un profármaco (éster etílico) del ácido omega-3 EPA que ha mostrado un efecto beneficioso en la reducción de eventos CV en un solo estudio pivotal, con diversas limitaciones metodológicas, y en pacientes seleccionados. Por otro lado, no existen comparaciones directas entre el icosapento de etilo y otras estrategias empleadas en pacientes con alto RCV e HTG, como por ejemplo la optimización del tratamiento con estatinas o los fibratos. Los fibratos han mostrado un beneficio modesto en la reducción de eventos coronarios, aunque sin efecto en la mortalidad global (22,23).

Como limitaciones del estudio destacan: a) la baja validez externa del ensayo en lo que respecta a la población incluida, que llevó a incluir menos de la mitad de los pacientes inicialmente reclutados, si bien es un hecho habitual en ensayos clínicos similares; b) la posible sobreestimación del beneficio por los efectos negativos del placebo (24), aunque sin influencia en la conclusión global del estudio (superioridad frente a placebo), c) los riesgos de seguridad identificados (hemorragias en pacientes tratados con antitrombóticos y fibrilación auricular o *flutter*) que no contraindican su uso en estos pacientes, aunque sí es necesario el uso con precaución, con monitorizaciones periódicas del riesgo hemorrágico y del ECG; d) la ausencia de datos comparativos frente a otras estrategias terapéuticas empleadas actualmente (dado que el desarrollo clínico tuvo lugar en paralelo al de otras terapias posteriormente autorizadas); e) el hecho de ser el primer estudio con omega-3 que demuestra un efecto, mientras que otros ensayos realizados previamente con otras formulaciones y dosis de omega-3 fueron negativos; y f) la incertidumbre sobre el mecanismo de acción exacto por el cual este ácido omega 3 podría reducir los eventos CV. El uso de icosapento de etilo es una opción de tratamiento en pacientes de alto o muy alto RCV (definido por la presencia de ECV establecida o DM y al menos otro FRCV), con tratamiento optimizado para controlar los valores de C-LDL y en los que los valores de TG persisten elevados (> 150 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas. Icosapento de etilo solo debe utilizarse tras una valoración detallada e individualizada de los potenciales beneficios (identificación de pacientes con alto o muy alto RCV) y riesgos asociados al medicamento (hemorragia y fibrilación auricular). Hay que tener en cuenta que todos estos riesgos aumentan con la edad.

En la práctica clínica, se situaría en un segundo escalón de tratamiento en el perfil de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del estudio REDUCE-IT, que presenten alto o muy alto RCV residual y valores de TG ≥ 150 mg/dL a pesar de tratamiento con estatinas a dosis optimizadas. El mayor efecto se ha visto en pacientes con ECV establecida (prevención secundaria y, por tanto, pacientes con muy alto RCV), y serían también una opción de segunda línea en estos pacientes. No existen comparaciones directas entre el icosapento etilo y los fibratos. Los derivados del ácido nicotínico se contemplan

también en las guías en pacientes con hipertrigliceridemia no controlada, si bien no están disponibles en España.

Respecto a otros medicamentos que contienen diferentes proporciones de omega-3, hay que tener en cuenta que éstos, a diferencia de icosapento de etilo, no han mostrado un beneficio en morbimortalidad CV. No obstante, el uso de éstos en el SNS está restringido a pacientes con HTG grave, los cuales no se corresponden con el perfil de pacientes incluidos en el estudio REDUCE-IT, que tenían una mediana de TG de 216 mg/dl (12).

CONCLUSIÓN

El icosapento de etilo ha sido autorizado para la prevención de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes adultos en tratamiento con estatinas, con triglicéridos (TG) altos (≥ 150 mg/dL), y alto riesgo cardiovascular (RCV) definido por la presencia de enfermedad CV establecida o diabetes *mellitus* (DM) y al menos otro factor de riesgo cardiovascular (FRCV). La población diana incluye pacientes adultos tratados con estatinas con TG altos (≥ 150 mg/dL) y RCV alto (DM y al menos otro FRCV) o muy alto (enfermedad CV diagnosticada, prevención secundaria).

El estudio REDUCE-IT, en el que se basa la autorización, incluyó a una población seleccionada, y solo un 42,5% de los pacientes inicialmente reclutados cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y fueron aleatorizados. El icosapento de etilo mostró una reducción frente al grupo control en la incidencia de la variable principal compuesta de eventos CV mayores MACE-5 (17,2% vs. 22%; RAR = 4,8%; NNT = 21) y en la variable secundaria de MACE-3 (11,2% vs. 14,8%; RAR = 3,6%; NNT = 28). El beneficio de icosapento de etilo fue homogéneo en casi la totalidad de todos los subgrupos estudiados, salvo en pacientes ≥ 65 años. En pacientes incluidos en la cohorte de prevención primaria de eventos CV y en pacientes con TG <200 mg/dL y C-HDL >35 mg/dL, la eficacia tendió a ser menor. Además, existe incertidumbre sobre el posible efecto negativo del aceite mineral utilizado como comparador, dado que se observa un empeoramiento de los datos analíticos lipídicos en el grupo control (24), aunque se ha determinado que su impacto sería limitado (11). Este hecho podría haber sobreestimado la magnitud del efecto en cierta medida, pero no niega el efecto positivo observado con el icosapento de etilo en el estudio principal. Asimismo, el grado de optimización del tratamiento hipolipemiante de base fue mejorable, especialmente teniendo en cuenta que el 71% de la población incluida correspondía a la cohorte de prevención secundaria, a juzgar por los bajos porcentajes de uso de estatinas de alta potencia (31%) y de uso concomitante de ezetimiba (6%). No obstante, las cifras basales de C-LDL fueron de 75 mg/dl y en el análisis de subgrupos, no hubo diferencias relevantes en el efecto en función del tratamiento de base.

Los eventos adversos (EA) más frecuentemente notificados con icosapento de etilo fueron la gota, la fibrilación auricular o *flutter*, el estreñimiento, las hemorragias, los eructos, los exantemas, la artromialgia y el edema periférico. El riesgo de fibrilación auricular o flutter se ha

observado anteriormente con otros ácidos omega-3, por lo que es un aspecto relevante que debe tenerse en cuenta a la hora de usar el fármaco. El número de EA graves fue similar en ambos grupos de estudio.

Como limitaciones del estudio destacan: a) la baja validez externa del ensayo en lo que respecta a la población incluida, que llevó a incluir menos de la mitad de los pacientes inicialmente reclutados; b) la posible sobreestimación del beneficio por los efectos negativos del placebo, aunque sin influencia en la conclusión global del estudio (superioridad frente a placebo); c) los riesgos de seguridad identificados (hemorragias en pacientes tratados con antirotrombóticos y fibrilación auricular o *flutter*) que no contraindican su uso en estos pacientes, aunque sí es necesario el uso con precaución, con monitorizaciones periódicas del riesgo hemorrágico y del ECG; d) la ausencia de datos comparativos frente a otras estrategias terapéuticas empleadas actualmente (dado que el desarrollo clínico tuvo lugar en paralelo al de otras terapias posteriormente autorizadas); e) el hecho de ser el primer estudio con omega-3 que demuestra un efecto, mientras que otros ensayos realizados previamente con otras formulaciones y dosis de omega-3 fueron negativos; y f) la incertidumbre sobre el mecanismo de acción exacto por el cual este ácido omega 3 podría reducir los eventos CV.

En resumen, el uso de icosapento de etilo es una opción de tratamiento en pacientes de muy alto RCV (definido por la presencia de ECV establecida, es decir, prevención secundaria) con tratamiento optimizado y valores de C-LDL de entre > 40 mg/dL y ≤ 100 mg/dL y en los que los valores de TG persisten elevados (> 150 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas. Su uso presenta mayor incertidumbre en pacientes de alto RCV, definido por la presencia de DM y al menos otro FRCV, dado que esta población estaba peor representada en el estudio pivotal y la reducción de eventos cardiovasculares fue bastante menor en términos absolutos que en los pacientes de muy alto riesgo.

Aunque son fármacos que difieren en su mecanismo de acción, podría situarse en la terapéutica en un segundo escalón de tratamiento, al mismo nivel que los fibratos (fenofibrato o bezafibrato) (6), en asociación con estatinas.

Icosapento de etilo solo debe utilizarse tras una valoración detallada e individualizada de los potenciales beneficios (identificación de pacientes con alto o muy alto RCV) y riesgos asociados al medicamento (mayor incidencia de hemorragia y fibrilación auricular en el ensayo pivotal). Hay que tener en cuenta que todos estos riesgos aumentan con la edad.

Antes de iniciar el tratamiento es fundamental descartar causas secundarias de HTG, optimizar la dieta y las medidas de estilo de vida, monitorizar que hay un adecuado control glucémico en pacientes diabéticos y la adherencia al tratamiento con estatinas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REvalMed SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento Vazkepa® (icosapento de etilo), para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes adultos tratados con estatinas con riesgo cardiovascular alto con triglicéridos altos (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) y

- una enfermedad cardiovascular diagnosticada, o
- diabetes y, al menos, otro factor de riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es> [Acceso 19 de febrero de 2021].
2. Qiao Q, DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia*. 2006; 49: 2837-46.
3. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2020; 73: 403.
4. Parhofer KG, Laufs U. The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116: 825-32.
5. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano Aisa PL, Javier Jiménez F, Luengo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HISPALIPID. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127: 331-4.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42: 3227-37.
7. Jahangiry L, Farhangi MA, Rezaei F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome. *J Health Popul Nutr*. 2017; 36: 36.
8. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. [citado 19 de febrero de 2021]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_567_Lipidos_Osteba_copl.pdf
9. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf
10. Ficha técnica de Vazkepa (icosapento de etilo). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->

- [information/vazkepa-epar-product-information_es.pdf](#)
[Acceso: 02 junio 2021]
11. European Public Assessment Report (EPAR) on Vazkepa. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information_es.pdf [Acceso: 02 junio 2021]
 12. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380: 11-22.
 13. Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, et al. Reduction in revascularization with Icosapent Ethyl: Insights from REDUCE-IT revascularization analyses: Insights from REDUCE-IT revascularization analyses. *Circulation.* 2021; 143: 33-44.
 14. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28: 1279-89.
 15. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PG, Brinton EA, et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation.* 2021; 144: 1750-59.
 16. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J.* 2020; 41: 3925-32.
 17. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol.* 2018; 3: 225-34.
 18. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324: 2268-80.
 19. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after Myocardial Infarction: A randomized, controlled trial. *Circulation.* 2021; 143: 528-39.
 20. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007; 369: 1090-8.
 21. Gencer B, Djousse L, Al-Ramady O, Cook N, Manson J and Albert C. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2021; 144: 1981-90.
 22. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11: CD009753.
 23. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Assessment report for fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, and gemfibrozil containing medicinal products. Document: EMA/CHMP/580013/2012. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-fenofibrate-bezafibrate-ciprofibrate-gemfibrozil-containing-medicinal-products_en.pdf [Acceso 02 junio 2021]
 24. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J. Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-1 β , Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation.* 2022; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Patología cardiovascular y factores de riesgo CV, Hematología no oncológica y respiratorio. Subnodo de Patología Cardiovascular y Factores de Riesgo CV.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Arteriosclerosis, (SEA) la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas de tratamiento de la HTG

| Nombre | Icosapento de etilo (Vazkepa) | Fibratos (fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo) | Omega 3 ésteres etílicos |
|--|--|---|---|
| Presentación | Cada cápsula contiene 998 mg de icosapento de etilo. | Fenofibrato: comprimidos de 145 mg, 160 mg, 200 mg o 250 mg. Bezafibrato: comprimidos de 200 mg de liberación inmediata y 400 mg retard. Gemfibrozilo: comprimidos de 600 mg, 900 mg | Omacor y otros, 1.000 mg cápsulas blandas, conteniendo 460 mg de EPA y 380 mg de DHA. |
| Posología | 4 cápsulas al día: 2 cápsulas de 998 mg dos veces al día. | Vía oral* Fenofibrato: 145 a 250 mg/día (1 comprimido al día). Bezafibrato: 200 mg 3 veces al día o 400 mg retard una vez al día (3 comp. de 200 mg o 1 comp. retard de 400 mg) Gemfibrozilo: 900 a 1.200 mg/día (1 comp. de 900 mg o 2 comp. de 600 mg). | 2 a 4 gramos (2 a 4 cápsulas) al día |
| Indicación aprobada* | Indicado para reducir el riesgo de eventos CV en pacientes adultos tratados con estatinas con RCV alto con TG altos (≥ 150 mg/dl) y <ul style="list-style-type: none"> • una ECV diagnosticada, o • diabetes y, al menos, otro FRCV. | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de HTG grave con o sin colesterol HDL bajo. • Hiperlipidemia mixta cuando las estatinas están contraindicadas o no se toleran. • Hiperlipidemia mixta en pacientes de elevado riesgo cardiovascular además de una estatina cuando los TG y el colesterol HDL no se controlan debidamente. • Reducción de la morbilidad cardiovascular en hombres con colesterol no-HDL alto y que corren gran riesgo de sufrir un primer episodio CV cuando una estatina está contraindicada o no se tolera (solo gemfibrozilo). | HTG endógena, como suplemento a la dieta, cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes para generar una respuesta adecuada: <ul style="list-style-type: none"> - tipo IV en monoterapia. - tipo IIb/III en combinación con estatinas, cuando el control de los TG es insuficiente. |
| Efectos adversos | Hemorragia (11,8 %), edema periférico (7,8 %), fibrilación auricular (5,8 %), estreñimiento (5,4 %), artromialgia (4,3 %), gota (4,3 %) y exantema (3,0 %). | Alteraciones gastrointestinales (frecuentes), erupción cutánea, hemorragias, mareos, etc. (poco frecuentes). | Alteraciones gastrointestinales (frecuentes), erupción cutánea, hemorragias, mareos (poco frecuentes). |
| Utilización de recursos | - | - | - |
| Conveniencia | Vía oral. Administración cada 12 horas | Vía oral. Administración cada 12 o 24 horas en función del principio activo y la dosis | Vía oral. Administración cada 24 horas |
| Otras características diferenciales | - | - | Requiere validación sanitaria. Indicación limitada a pacientes con HTG grave en donde los fibratos estén contraindicados |

EPA = ácido eicosapentanóico; DHA = ácido docosahexanóico; HTG: hipertrigliceridemia; TG: triglicéridos

*El redactado de indicación y posología varía de unos productos a otros. Consultar CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>