



Ebaluazio txosten osoa:

<http://www.euskadi.eus/eusko-jaurларitza/cevime/>



ETIL IKOSAPENTOA

Omega-3 gantz-azidoa da. Zalantza asko dago haren onura/arrisku balantzeari buruz

Izen komertziala eta agerpena:

▼ VAZKEPA®

998 mg, 120 kapsula bigun (205,83 €)
(Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited)

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientek: Soja-lezitina, maltitola, sorbitola

Medikamentua dispentsatzeko baldintzak: Mediku-errezeta, BISATUAREKIN

Finantzaketa-data: 2023ko iraila

Ebaluazio-data: 2024ko urtarrila

Baimente-prozedura: Zentralizatua

Etil ikosapentoa (EI) omega-3 gantz-azidoa den azido eikosapentaenoikoaren etil ester egonkorra da, eta estatina-tratamendua duten paziente helduetan gertaera kardiobaskularren (KB) arriskua txikiagotzeko baimenduta dago, baldin eta arrisku kardiobaskular (AKB) altua badute, triglizeridoak (TG) altu (≥ 150 mg/dl) eta diagnostikatutako gaixotasun KB bat edo diabetes mellitusa (DM) eta, gutxienez, AKBaren beste faktore bat.

Paziente hauentzat bakarrik dago finantzatuta, bisatuarekin: gaixotasun arteriosklerotikoa eta gertaera KBen arrisku handia eta LDL kolesterol balioak >40 mg/dl eta ≤ 100 mg/dl-koak dituzten pazienteentzat, non TGek altu jarraitzen duten (>150 mg/dl), nahiz eta tratamendu optimizatua izan estatinekin +/- beste hipolipemiantze batzuekin, pazienteak tolera dezakeen gehieneko dosian.

Ez dago finantzatuta DMA eta gutxienez AKBaren beste faktore bat duten pazienteentzat.

Onartutako indikazioa oso populazio hautatuan egindako REDUCE-IT azterlanean oinarritu da (hasieran bildutako pazienteen % 42,5ek baino ez zituzten bete ausazkotuak izateko irizpideak). Elak, kontrol taldearekin (olio minerala) alderatuta, murriztu egin zuen MACE-5 gertakari KB handiez osatutako aldagai nagusiaren intzidentzia (% 17,2 vs % 22; arrisku-murrizte absolutua - AMA = % 4,8; 4,9 urtetan tratatu beharreko paziente kopurua - TBK = 21) eta MACE-3 aldagai sekundarioarena (% 11,2 vs % 14,8; AMA = % 3,6; TBK = 28).

65 urte edo gehiagoko pazienteengan izan zuen onura txikiagoa izan zen (AMA % 2,5 ≥ 65 urte vs % 6,7 < 65 urte).

Zalantzak daude alderatzaile bezala erabilitako olio mineralaren efektu negatiboari buruz. Baliteke Elaren onura gehiagi balioetsi izana; izan ere, kontrol-taldean lipido-datu analitikoek okerrera egin zutela ikusi zen.

REDUCE-IT da efektu KB positiboak erakusten duen omega-3 bidezko lehen saiakuntza, beste formulazio eta omega-3 dosi batzuekin egindako saiakuntzak negatiboak izan baitziren.

Hauk izan ziren Elaren ondorio kaltegarri ohikoenak: hemorragia, edema periferikoa, fibrilazio aurikularra, idorreria, min musku-oeskeletikoa, hezueria eta exantema. Odoljario larriak gehiago gertatu ziren Ela antiagregatzaileekin eta/edo antikoagulatzaileekin batera administratu zenean (tratamendu ohikoa GKBa ezarrita duten pazienteen kasuan). Beraz, paziente horiek monitorizatu egin behar dira. Aurrekari horiek zituzten pazienteetan fibrilazio edo flutter aurikularra ohikoagoa izan zen Elarekin tratatutakoetan plazeboarekin tratatutakoetan baino. Beharrezkoak dira EKGaren aldizkako monitorizazioak (ikusi [Comunicación de Seguridad AEMPS](#)).

Ez da alderaketa zuzenik egin Elaren eta AKB altua eta TG altuak dituzten pazienteekin erabilitako beste estrategia batzuen artean, hala nola tratamendua estatinekin optimizatzea edo fibratoak erabiltzea.

Kontuan hartuta gaur egun erabiltzen diren beste estrategia batzuekin konparatzeko ikerketarik ez dagoela, AKBa murrizten laguntzen duen ekintza-mekanismoari buruz ziurgabetasuna dagoela, plazeboaren efektu negatiboengatik onura agian gehiagi balioetsi dela, segurtasun-arriskuak identifikatu direla eta omega-3rekin egindako azterlanetatik efektu KBa erakusten duen lehenengo dela, horregatik guztiagatik, zaila da egungo praktika klinikoan Ela gomendatzea, harik eta saiakuntza kliniko gehiago izan arte.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notifiraRAM.es>

Hobekuntza terapeutiko handia

Hobekuntza terapeutiko apala

Ona da egoera konkretuetarako

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik

EZIN DA BALIOETSI: INFORMAZIO URRIEGIA

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Leire Gil, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Isabel Porras, Guadalupe Rivero.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Ebaluazio honetan Andaluzia, Gaztela eta Leon, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeak parte hartu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurreakuntza zientifikoaren arabera.

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

INDIKAZIOA¹⁰

Etil ikosapentoa (EI) omega-3 gantz-azidoa den azido eikosapentaenoikoaren etil ester egonkorra da. Estatina-tratamendua duten paziente helduetan gertakari kardiobaskularren arriskua txikiagotzeko baimenduta dago, baldin eta arrisku kardiobaskular (AKB) altua badute, triglizeridoak (TG) altu (≥ 150 mg/dl) eta:

- diagnostikatutako gaixotasun KB bat, edo
- diabetes mellitua (DM) eta, gutxienez, AKBaren beste faktore bat.

Finantzatuta, BISATUAREKIN: gaixotasun arteriosklerotikoa* eta gertakari KBen arrisku handia eta LDL kolesterol balioak >40 mg/dl eta ≤ 100 mg/dl-koak dituzten pazienteentzat, non TGek altu jarraitzen duten (>150 mg/dl), nahiz eta tratamendu optimizatu izan estatinekin +/- beste hipolipemiantz batzuekin, pazienteak tolera dezakeen gehieneko dosian.

*Hauek jotzen dira gaixotasun arteriosklerotikotzat: sindrome koronario akutua (miokardio-infartua edo angina ezegonkorra, ospitaleratzea eskatzen duena) edo arteria koronarioaren edo beste arteria batzuen birbaskularizazio-prozedurak, gaixotasun koronario kronikoa, GHI iskemikoa edo gaixotasun arterial periferikoa.

Indikazio EZ FINANTZATUA: DMA eta gutxienez AKBaren beste faktore bat duten pazienteak.

Kontraindikazioak: fruktosarekiko intolerantzia hereditarioa duten pazienteak, edo sojari edo kakahueteari alergia diotenak.

EKINTZA-MEKANISMOA ETA POSOLOGIA¹⁰

Ez da guztiz ezagutzen zertan datzan gertaera KBak murrizten laguntzen duen ekintza-mekanismoa.

Posologia: 2 kapsula 2 aldiz/egun, otorduan edo otorduaren ondoren. Kapsulak osorik irentsi behar dira (apurtu, birrindu, disolbatu edo mastekatu gabe).

65 urtetik gorako pazienteetan eta giltzurrun-gutxiegitasuna edo gibekeko gutxiegitasuna duten pazienteetan, ez dago dosia doitu beharrik.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA¹⁰⁻¹³

Ez da alderaketa zuzenik egin Elaren eta AKB altua eta TG altuak dituzten pazienteekin erabilitako beste estrategia batzuen artean, hala nola tratamendua estatinekin optimizatzea edo fibratoak erabiltzea.

Elaren eraginkortasuna REDUCE-IT saiakuntzan ebaluatu zen: 3. fasea, multizentrikoa, ausazkotua, itsu bikoitzekoa, plazebo bidez kontrolatua (olio minerala). 8.179 paziente helduk parte hartu zuten (hasieran bildutako % 42,6k), baraurik TG ≥ 200 eta <500 mg/dl-koa zutenak, LDL kolesterola >40 mg/dl eta ≤ 100 mg/dl-koa, estatina +/- ezetimiba bidezko terapia egonkorrekin, bi kohortetan banatuta, AKBaren arabera:

- Prebentzio sekundarioko kohortea: ≥ 45 urte eta GKBa ezarria.
- Prebentzio primarioko kohortea: ≥ 50 urte, tratamendua eskatzen duen 1. edo 2. motako DMA eta AKBaren faktore bat edo gehiagorekin.

Baztertzeko irizpide nagusiak hauek izan ziren: NYHA-IV, HbA1c > 10 , gibekeko gaixotasun larri aktiboa, gaizki kontrolatutako HTA eta CrCL < 30 ml/min.

Pazienteen % 71 gizonetzkoak ziren, % 90 arraza zurikoak, eta batez besteko adina 63,4 urtekoa zen (% 46 ≥ 65 urte). % 71 prebentzio sekundarioko kohortekoak ziren. Potentzia handiko estatinen erabilera % 31koa izan zen, eta ezetimibarekin baterako erabilera % 6koa.

4,9 urteko jarraipen-medianaren ondoren, MACE-5 aldagai nagusi konbinatua [heriotza KBa, MI ez-hilgarria, iktus ez-hilgarria, birbaskularizazio koronarioa eta ospitaleratzea behar duen angina ezegonkorra] EI taldearen % 17,2an gertatu zen eta plazebo taldearen % 22,0an (HR 0,75 [KT% 95 0,68-0,83]; AMA = % 4,8; TBK = 21). Aldagai nagusiaren osagai guztiak izan zuten esangura estatistikoa, baita heriotza KBak ere.

MACE-3 aldagai sekundarioa [heriotza KB, MI ez-hilgarria edo iktus ez-hilgarria] EI taldearen % 11,2 pazienteetan gertatu zen eta plazebo taldearen % 14,8an (HR: 0,74 [KT% 95 0,65-0,83]; AMA = % 3,6; TBK = 28).

Azpitaldeen azterketan, Elak % 6,7 murriztu zuen gertaera KBen ehuneko 65 urtetik beharagoetan (% 14,4 vs % 21,1), eta % 2,5 bakarrik 65 urte edo gehiagokoetan (% 20,6 vs % 23,1). Era berean, gehiago murriztu zituen gertaera KBak prebentzio sekundarioan (AMA = % 6,2; TBK = 14) prebentzio primarioan baino (AMA = % 1,4; TBK = 59).

Plazebo taldean, Elari dagokionez, okerrera egin zuten TG, ez-HDL kolesterol, LDL kolesterol eta sentzibilitate-maila altuko PCR zifrek. Horrek adierazten du plazebo gisa aukeratutako olio mineralak efektu negatiboa izan zezakeela, estatinen xurgapena gutxituz, eta botikaren eragina, agian, gehiegi balioetsi dela. Informazio gehiago behar da gertaera horrek REDUCE-IT saiakuntzaren emaitzen interpretazioan izan ditzakeen ondorioak argitzeko.

SEGURTASUNA¹⁰⁻¹²

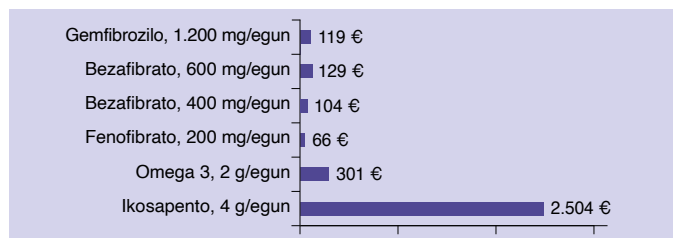
Hauek izan ziren Elaren ondorio kaltegarri ohikoak: hemorragia (% 11,8), edema periferikoa (% 6,5), fibrilazio aurikularra (% 5,8), idorreria (% 5,4) min muskuloeskeletikoa (% 4,3), hezueria (% 4,2) eta exantema (% 3,0). Elarekin tratatutako fibrilazio edo flutter aurrekariak zituzten pazienteetan fibrilazio edo flutter aurikularra ohikoagoa izan zen plazeboarekin tratatutakoetan baino (% 12,5 eta % 6,3, hurrenez hurren). Beharrezkoak dira EKGaren aldizkako monitorizazioak (ikusi [Comunicación de Seguridad AEMPS](#)).

Odoljarri larriak gehiago gertatu ziren Elarekin (% 3,4) plazeboarekin baino (% 2,6), antiagregatzaileekin eta/edo antikoagulatzaileekin batera administrazio zenean (tratamendu ohikoa GKBa ezarrita duten pazienteen kasuan). Beraz, paziente horiek monitorizatu egin behar dira.

Ez dago efikazia eta segurtasunari buruzko daturik TFGe < 30 ml/min/m² duten pazienteetan, saiakuntzatik kanpo geratu zirelako.

Kontuz erabili arrainarekiko edo itsusdankiekiko hipersentsibilitatea duten pazienteetan. Ez da gomendatzen haundaldian eta edoskitzaroan erabiltzea.

TRATAMENDUAREN KOSTUA URTEKO



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Ela omega-3 azidoa den eikosapentaenoiko azidoaren profarmakoa da (etil esterra) eta gertaera KBen murrizketan ondorio onuragarria erakutsi du azterlan pibotal bakarrean, mugapen metodologikoekin eta hautatutako pazienteekin egin. Bestalde, ez da alderaketa zuzenik egin Elaren eta AKB altua eta TG altuak dituzten pazienteekin erabilitako beste estrategia batzuen artean, hala nola tratamendua estatinekin optimizatzea edo fibratoak erabiltzea.

REDUCE-IT da efektu KB positiboa erakusten duen omega-3 bidezko lehen saiakuntza, beste formulazio eta omega-3 dosi batzuekin egindako saiakuntzak negatiboak izan baitziren. Baina kontuan izan behar da populazioa oso hautatua izan zela (hasieran bildutako pazienteen % 42,5ek baino ez zituzten bete inklusio- eta baztertzeko-irizpideak, eta ausazkotuak izan ziren); litekeena da pazienteen hautaketak beharrezko efektua goretzi izana (ez zen Mediterraneoko populaziorik sartu) eta, ziurrenik, plazebo gisa erabilitako olio mineralaren eragin negatiboak ere areagotu dezake hura, lipidoen datu analitikoek okerrera egin baitzuten kontrol-taldean.

Potentzia handiko estatinak (% 31) eta ezetimibak (% 6) gutxi erabili izanak adierazten du oinarriko tratamendu hipolipemiantzailearen optimizazio-maila hobetu zitekeela, kontuan hartuta populazioaren % 71 prebentzio sekundarioa zela.

Ela aukera bat da GKBa ezarrita eta tratamendua optimizatuta duten pazienteentzat, c-LDL >40 mg/dl eta ≤ 100 mg/dl-ko balioak dituztenentzat, baldin eta TGek altu jarraitzen badute nahiz eta tratamendua izan estatinekin +/- beste hipolipemiantz batzuekin, pazienteak tolera dezakeen gehieneko dosian. Zalantza gehiago dago AKB altuko (DMaren presentzia eta gutxienez beste AKBF bat) pazienteetan erabiltzeari dagokionez; izan ere, populazio hori ez zegoen hain ondo ordezkatu azterlan pibotalean eta gertaera KBen murrizketa askoz txikiagoa izan zen arrisku oso altuko pazienteetan baino.

Terapeutikan bigarren tratamendu-maila batean koka liteke Ela, fibratoen maila berean (fenofibratoa edo bezafibratoa), estatinekin elkartuta. Gertaera koronarioak murrizteko fibratoek erakutsi duten onura apala izan da, eta efekturik ez hilkortasun globalean.

Nolanahi ere, kontuan hartuta gaur egun erabiltzen diren beste estrategia batzuekin konparatzeko ikerketarik ez dagoela, AKBa murrizten laguntzen duen ekintza-mekanismoari buruz ziurgabetasuna dagoela, plazeboaren efektu negatiboengatik onura agian gehiegi balioetsi dela, segurtasun-arriskuak identifikatu direla eta omega-3rekin egindako azterlanetatik efektu KBA erakusten duen lehena dela, horregatik guztiagatik, zaila da egungo praktika klinikoan Ela gomendatzea, harik eta saiakuntza kliniko gehiago izan arte.

Erreferentzia bibliografiko guztiak hemen daude eskuragai:
Informe de Posicionamiento Terapéutico
de Icosapento de Etilo (PT118-2023/V1/21032023)



Informe de evaluación completo:

<http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/cevime/>



ICOSAPENTO DE ETILO

Un ácido graso omega-3 con muchas incertidumbres sobre su balance beneficio/riesgo

Nombre comercial y presentación:

▼ VAZKEPA®

998 mg, 120 cápsulas blandas (205,83 €)
(Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited)

Excipiente declaración obligatoria: Lecitina de soja, maltitol, sorbitol

Condiciones de dispensación: Receta médica, con VISADO

Fecha de financiación: Septiembre 2023

Fecha de evaluación: Enero 2024

Procedimiento de autorización: Centralizado

El icosapento de etilo (IE) es un éster etílico estable del ácido graso omega-3 ácido eicosapentaenoico, autorizado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes adultos tratados con estatinas, con riesgo cardiovascular (RCV) alto, triglicéridos (TG) elevados (≥ 150 mg/dl) y una enfermedad CV diagnosticada o diabetes mellitus (DM) con al menos otro factor de RCV.

Solo está financiado, con visado, para pacientes con enfermedad arteriosclerótica y riesgo alto de eventos CV y valores de c-LDL >40 mg/dl y ≤ 100 mg/dl y en los que los TG persisten elevados (>150 mg/dl) a pesar del tratamiento optimizado con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas.

No está financiado para pacientes con DM y al menos otro factor de RCV.

La indicación autorizada se basa en el estudio REDUCE-IT, realizado en una población muy seleccionada (solo 42,5% de los pacientes inicialmente reclutados cumplieron los criterios para ser aleatorizados). El IE, respecto al grupo control (aceite mineral), redujo la incidencia de la variable principal compuesta de eventos CV mayores MACE-5 (17,2% vs. 22%; RAR = 4,8%; NNT = 21 en 4,9 años) y de la variable secundaria MACE-3 (11,2% vs. 14,8%; RAR = 3,6%; NNT = 28).

El beneficio en los pacientes ≥ 65 años resultó menor (RAR 2,5% en ≥ 65 años vs 6,7% en <65 años).

Existe incertidumbre sobre el efecto negativo del aceite mineral utilizado como comparador, que podría haber sobrestimado el beneficio del IE, ya que se observó un empeoramiento de los datos analíticos lipídicos en el grupo control.

REDUCE-IT es el primer ensayo con omega-3 que demuestra un efecto CV favorable, ya que los ensayos con otras formulaciones y dosis de omega-3 fueron negativos.

Las reacciones adversas más frecuentes con el IE fueron: hemorragia, edema periférico, fibrilación auricular, estreñimiento, dolor musculoesquelético, gota y exantema. Los sangrados graves fueron más frecuentes con IE cuando se administró junto con antiagregantes y/o anticoagulantes (tratamiento frecuente en pacientes con ECV establecida), por lo que estos pacientes deben ser monitorizados. La fibrilación o flutter auricular fue más frecuente en pacientes con estos antecedentes tratados con IE que con placebo. Son necesarias monitorizaciones periódicas del ECG (ver [Comunicación de Seguridad AEMPS](#)).

No existen comparaciones directas entre el IE y otras estrategias empleadas en pacientes con alto RCV y TG elevados, como la optimización del tratamiento con estatinas o los fibratos.

La falta de estudios comparativos con otras estrategias utilizadas actualmente, la incertidumbre sobre el mecanismo de acción que contribuye a reducir el RCV, la posible sobrestimación del beneficio por los efectos negativos del placebo, los riesgos de seguridad identificados y el hecho de ser el primer estudio con omega-3 que demuestra un efecto CV, dificulta su recomendación en la práctica clínica actual, hasta que se disponga de más ensayos clínicos.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta
en situaciones
concretas

No supone
un avance
terapéutico

**NO VALORABLE:
INFORMACIÓN
INSUFICIENTE**

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Leire Gil, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Isabel Porras, Guadalupe Rivero.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN¹⁰

El icosapento de etilo (IE) es un éster etílico estable del ácido graso omega-3 ácido eicosapentaenoico. Autorizado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes adultos tratados con estatinas, con riesgo cardiovascular (RCV) alto, triglicéridos (TG) elevados (≥ 150 mg/dl) y:

- una enfermedad CV diagnosticada o
- diabetes mellitus (DM) y, al menos, otro factor de RCV (FRCV).

Financiación CON VISADO: para pacientes con enfermedad arteriosclerótica* y riesgo alto de eventos CV y valores de c-LDL >40 mg/dl y ≤ 100 mg/dl y en los que los valores de TG persisten elevados (>150 mg/dl) a pesar del tratamiento optimizado con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas.

*Se considera enfermedad arteriosclerótica: síndrome coronario agudo (infarto de miocardio o angina inestable necesitando hospitalización) o procedimientos de revascularización coronaria u otras arterias, enfermedad coronaria crónica, ACV isquémico o enfermedad arterial periférica.

Indicación NO FINANCIADA: pacientes con DM y al menos otro factor de RCV.

Contraindicaciones: pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, o alérgicos a la soja o al cacahuete.

MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA¹⁰

El mecanismo de acción que contribuye a la reducción de los eventos CV no se conoce completamente.

Posología: 2 cápsulas 2 veces/día, con o después de una comida. Las cápsulas se deben ingerir enteras (sin romper, aplastar, disolver o masticar).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años, ni en insuficiencia renal o hepática.

EFICACIA CLÍNICA¹⁰⁻¹³

No existen comparaciones directas entre el IE y otras estrategias empleadas en pacientes con alto RCV y TG elevados, como la optimización del tratamiento con estatinas o los fibratos.

La eficacia del IE se evaluó en el ensayo REDUCE-IT, fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (aceite mineral). Participaron 8.179 pacientes adultos (42,6% de los inicialmente reclutados), con TG en ayunas ≥ 200 y <500 mg/dl, c-LDL >40 mg/dl y ≤ 100 mg/dl y terapia estable con estatinas +/- ezetimiba, distribuidos en dos cohortes, en función del RCV:

- Cohorte en prevención secundaria: ≥ 45 años y ECV establecida.
- Cohorte en prevención primaria: ≥ 50 años con DM tipo 1 o 2 que requieren tratamiento y con uno o más factores de RCV.

Los principales criterios de exclusión fueron clase NYHA-IV, HbA1c $>10\%$, enfermedad hepática grave activa, HTA mal controlada y CrCL <30 ml/min.

El 71% de los pacientes eran varones, 90% de raza blanca, con una edad media de 63,4 años (46% ≥ 65 años). El 71% pertenecía a la cohorte en prevención secundaria. El porcentaje de uso de estatinas de alta potencia fue del 31% y de uso concomitante de ezetimiba del 6%.

Tras una mediana de seguimiento de 4,9 años, la variable principal combinada MACE-5 [muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria y angina inestable que requiere hospitalización] ocurrió en un 17,2% del grupo de IE y un 22,0% del grupo placebo (HR 0,75 [IC95% 0,68-0,83]; RAR = 4,8%; NNT = 21). Se alcanzó significación estadística para todos los componentes de la variable principal, incluyendo la muerte CV.

La variable secundaria clave MACE-3 [muerte CV, IM no mortal o ictus no mortal] se notificó en el 11,2% de los pacientes del grupo de IE y el 14,8% del placebo (HR: 0,74 [IC95% 0,65- 0,83]; RAR = 3,6%; NNT = 28).

En el análisis de subgrupos, el IE redujo un 6,7% el porcentaje de eventos CV en <65 años (14,4% vs. 21,1%) y solo un 2,5% en los ≥ 65 años (20,6% vs. 23,1%). Asimismo, redujo más los eventos CV en prevención 2ª (RAR = 6,2%; NNT = 14) que en prevención 1ª (RAR = 1,4%; NNT = 59).

Las cifras de TG, C no-HDL, c-LDL y PCR de alta sensibilidad, empeoraron en el grupo placebo respecto al IE, lo que sugiere que el aceite mineral elegido como placebo podría haber tenido un efecto negativo, disminuyendo la absorción de estatinas y sobreestimando el efecto del fármaco. Se necesita más información para clarificar las implicaciones que este hecho pudiera tener en la interpretación de los resultados del estudio REDUCE-IT.

SEGURIDAD¹⁰⁻¹²

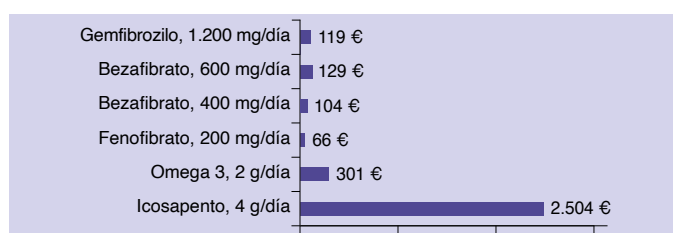
Las reacciones adversas más frecuentes con el IE fueron: hemorragia (11,8%), edema periférico (6,5%), fibrilación auricular (5,8%), estreñimiento (5,4%), dolor musculoesquelético (4,3%), gota (4,2%) y exantema (3,0%). La fibrilación o flutter auricular fue más frecuente en pacientes con antecedentes de fibrilación o flutter tratados con IE que con placebo (12,5% frente a 6,3%). Son necesarias monitorizaciones periódicas del ECG (ver [Comunicación de Seguridad AEMPS](#)).

Los sangrados graves fueron más frecuentes con IE (3,4%) que con placebo (2,6%) cuando se administraron junto con antiagregantes y/o anticoagulantes (tratamiento frecuente en pacientes con ECV establecida), por lo que estos pacientes deben ser monitorizados de manera periódica.

No hay datos de eficacia ni seguridad en pacientes con TFG <30 ml/min/m², dado que fueron excluidos del ensayo.

Usar con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida al pescado y/o al marisco. No se recomienda su uso en el embarazo ni la lactancia.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO



LUGAR EN TERAPÉUTICA

El IE es un profármaco (éster etílico) del ácido omega-3 ácido eicosapentaenoico 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 IE y otras estrategias empleadas en pacientes con alto RCV y TG elevados, como por ejemplo la optimización del tratamiento con estatinas o los fibratos.

REDUCE-IT es el primer ensayo con omega-3 que demuestra un efecto CV favorable, ya que los ensayos con otras formulaciones y dosis de omega-3 fueron negativos, pero hay que tener en cuenta que la población fue muy seleccionada (solo 42,5% de los pacientes inicialmente reclutados cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y fueron aleatorizados); el efecto observado podría estar magnificado por la selección de pacientes (no se incluyó población mediterránea) y probablemente también por un efecto negativo del aceite mineral utilizado como placebo, ya que los datos analíticos lipídicos empeoraron en el grupo control.

El bajo uso de estatinas de alta potencia (31%) y ezetimiba (6%), señalan que el grado de optimización del tratamiento hipolipemiente de base era mejorable, considerando que el 71% de la población era de prevención secundaria.

El IE es una opción de tratamiento en pacientes con ECV establecida con tratamiento optimizado y valores de c-LDL >40 mg/dl y ≤ 100 mg/dl y en los que los TG persisten elevados a pesar del tratamiento con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas. Su uso en pacientes de RCV alto (presencia de DM y al menos otro FRCV), presenta mayor incertidumbre ya que esta población estaba peor representada en el estudio pivotal y la reducción de eventos CV fue bastante menor que en los pacientes de muy alto riesgo.

El IE podría situarse en la terapéutica en un segundo escalón de tratamiento, al mismo nivel que los fibratos (fenofibrato o bezafibrato), en asociación con estatinas. Los fibratos han mostrado un beneficio modesto en la reducción de eventos coronarios, aunque sin efecto en la mortalidad global.

No obstante, la falta de estudios comparativos con otras estrategias utilizadas actualmente, la incertidumbre sobre el mecanismo de acción, la posible sobrestimación del beneficio por los efectos negativos del placebo, los riesgos de seguridad identificados y el hecho de ser el primer estudio con omega-3 que demuestra un efecto CV, dificulta su recomendación en la práctica clínica actual, hasta que se disponga de más ensayos clínicos.

Las referencias bibliográficas están disponibles en el Informe de Posicionamiento Terapéutico de Icosapento de Etilo (PT118-2023/V1/21032023)