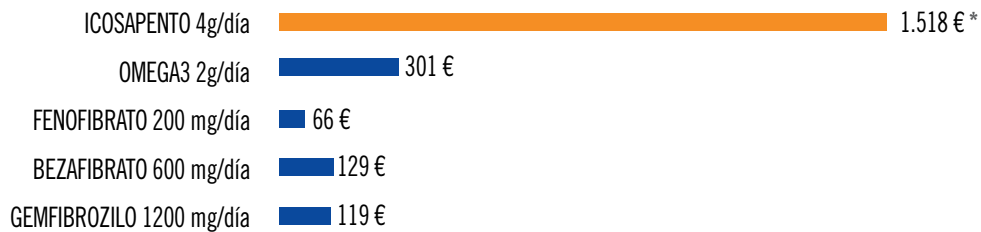


Ácido omega 3: icosapento de etilo

Medicamento	Vazkepa® ▼ excipientes: sorbitol, maltitol y lecitina de soja
Laboratorio	Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Presentación	998 mg 120 cápsulas blandas PVP (134.88€)
Grupo terapéutico	C10AX - reductores de colesterol y triglicéridos (otros)
Condiciones de dispensación	Receta médica con visado resolución
Fecha de evaluación	Marzo 2023 (IPT)

Coste tratamiento/año



* calculado PVP IVA menos deducción 7,5% según RD 8/2010 - Precio SNS

Resumen

- El icosapento de etilo ha sido **autorizado** para la prevención de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes adultos en tratamiento con estatinas, con riesgo cardiovascular alto (RCV), con triglicéridos (TG) elevados (≥ 150 mg/dl) y una enfermedad CV diagnosticada o diabetes mellitus (DM) con al menos otro factor de riesgo cardiovascular (FRCV).
- Financiado con visado** para pacientes con enfermedad CV establecida con tratamiento optimizado y valores de c-LDL mayores a 40 mg/dl y menores o iguales a 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. No financiado para aquellos con diabetes mellitus (DM) y al menos otro factor de riesgo cardiovascular.
- 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).
- En los pacientes ≥ 65 años el beneficio 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, dado que se observa un empeoramiento de los datos analíticos lipídicos y de marcadores inflamatorios en el grupo control que podría haber sobrestimado la magnitud del beneficio.
- Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas al icosapento de etilo fueron hemorragia, edema periférico, fibrilación auricular, estreñimiento, artromialgia, gota y exantema. El riesgo de fibrilación auricular o flutter se ha observado anteriormente con otros ácidos omega-3, aspecto relevante que debe tenerse en cuenta a la hora de usar el fármaco. El número de eventos adversos (EA) graves fue similar en ambos grupos de estudio. Las hemorragias aumentan en pacientes tratados con antitrombóticos, algo frecuente en pacientes con enfermedad cardiovascular.

**NO VALORABLE:
INFORMACIÓN INSUFICIENTE**

No supone un avance
terapéutico

Aporta en situaciones
concretas

Modesta mejora
terapéutica

Importante mejora
terapéutica

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco.

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 (hemorragias en pacientes tratados con antitrombóticos y fibrilación auricular o flutter) 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.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA

El icosapento de etilo es un éster etílico estable del ácido graso omega-3 que después de la administración oral se transforma a su metabolito activo, el ácido eicosapentaenoico (EPA). Ha sido autorizado para la prevención de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes adultos en tratamiento con estatinas, con riesgo cardiovascular alto (RCV), con triglicéridos (TG) elevados (≥ 150 mg/dl) y una enfermedad CV diagnosticada o diabetes mellitus (DM) con al menos otro factor de riesgo cardiovascular (FRCV). Solo está financiado con visado, para pacientes con enfermedad CV establecida con tratamiento optimizado y valores de c-LDL mayores a 40 mg/dl y menores o iguales a 100 mg/dl y en los que los valores de TG persisten elevados (mayores de 150 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas. No financiado para aquellos con diabetes mellitus (DM) y al menos otro factor de riesgo cardiovascular. Se considera enfermedad CV: síndrome coronario agudo (como 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.

Posología y forma de administración: la dosis diaria son 4 cápsulas blancas en dos tomas (2 cápsulas 2 veces al día), con o después de una comida. Se recomienda ingerir las cápsulas enteras (sin romperlas, aplastarlas, disolverlas o masticarlas). No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

EFICACIA CLÍNICA

No existen comparaciones directas frente a otras estrategias empleadas en pacientes con alto RCV e HTG, como estatinas o fibratos.

El ensayo pivotal REDUCE-IT, en el que se basa la autorización, incluyó a una población muy seleccionada, con niveles de TG elevados (≥ 135 y < 500 mg/dl), c-LDL > 40 mg/dl y < 100 mg/dl y un RCV alto o muy alto. Los criterios de exclusión más relevantes fueron clase NYHA-IV, HbA1c $> 10\%$ y CrCL < 30 ml/min. Se incluyeron 8.179 pacientes (n=4.090 al grupo placebo con aceite mineral y n=4.089 al grupo con icosapento de etilo), que suponían el 42,5% de los pacientes inicialmente reclutados. La mayoría eran varones (71%) de raza blanca (90%), siendo la media de edad de 63,4 años, con un 46% de ellos ≥ 65 años. La mediana de seguimiento fue de 4,9 años. Los bajos porcentajes de uso de estatinas de alta potencia (31%) y de uso concomitante de ezetimiba (6%) señalan que el grado de optimización del tratamiento hipolipemiente de base era mejorable, teniendo en cuenta que el 71% de la población correspondía a la cohorte de prevención secundaria (> 45 años con enfermedad cardiovascular establecida).

El tratamiento con icosapento de etilo redujo significativamente en un 24,8% el riesgo (HR 0,75; IC95%: 0,68 a 0,83) respecto a un placebo de aceite mineral en la **variable principal** combinada de eventos CV mayores MACE-5 [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 [muerte CV, IM no mortal (incluido el IM silencioso) o ictus no mortal] en la que se redujo el riesgo en un 26,5%, (HR 0,74; IC95%: 0,65 a 0,83), con una RAR de 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. No se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad total. En el grupo tratado con icosapento etílico, el cambio porcentual medio en c-LDL a los 12 meses fue de -1,2% (-1,1 mg/dl) y en TG fue de -18,3% (-39 mg/dl), y en el grupo tratado con el comparador de aceite mineral, el cambio fue del 10,9% (9,3 mg/dl) en c-LDL y del 2,2% (4,5 mg/dl) en TG. 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%). En prevención secundaria redujo más los eventos CV (RAR = 6,2%; NNT=14) que en prevención primaria (RAR = 1,4%; NNT=59). 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).

En el [subestudio de biomarcadores](#) realizado a los pacientes del REDUCE-IT se valoraron diversos marcadores que al inicio eran similares en ambos grupos. En los pacientes asignados al icosapento de etilo, hubo cambios mínimos en los marcadores inflamatorios y una disminución significativa de los triglicéridos y muy modesta en el c-LDL, mientras que en el grupo de aceite mineral los marcadores inflamatorios, los TG y el c-LDL aumentaron; las diferencias entre ambos grupos fueron de 2,4% lipoproteína(a); 3,0% homocisteína; 4,2% OxLDL (LDL oxidada); 19,8% interleuquina-6; 26,2% Lp-PLA2 (lipoproteína asociada a fosfolípasa A2); 38,5% hsCRP (proteína c reactiva de alta sensibilidad) y 48,7% interleuquina-1 β (todos con $p \leq 0,001$).

Estos resultados muestran que el aceite mineral utilizado como placebo comparador no era inerte, siendo posible una sobreestimación del beneficio por los efectos negativos del placebo. Las agencias reguladoras que evaluaron REDUCE-IT estimaron que aproximadamente el 3% del beneficio clínico neto observado con el icosapento etílico podría haber sido consecuencia de efectos adversos de los biomarcadores sobre el c-LDL y la hsCRP atribuibles al aceite mineral. Pero no se ha evaluado cuál podría ser la magnitud potencial de una combinación de los múltiples efectos observados del aceite mineral en todos los marcadores inflamatorios identificados en el subestudio. A esto se añade que REDUCE-IT es el primer ensayo con omega-3 que demuestra un efecto CV, mientras que otros ensayos con otras formulaciones y dosis de omega-3 fueron negativos, al igual que aquellos que habían utilizado como comparador aceite de maíz.

SEGURIDAD

El número de pacientes con eventos adversos tanto leves como graves fue similar entre los grupos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas al icosapento de etilo, según la ficha técnica, fueron hemorragia (11,8%), edema periférico (7,8%), fibrilación auricular (5,8%), estreñimiento (5,4%), artromialgia (4,3%), gota (4,3%) y exantema (3,0%). Los pacientes que toman icosapento de etilo junto con antitrombóticos (antiagregantes plaquetarios, incluido el ácido acetilsalicílico y/o anticoagulantes), que es un tratamiento frecuente en pacientes con ECV establecida, pueden tener un mayor riesgo de sufrir hemorragias y deben ser monitorizados de manera periódica. La notificación de fibrilación y flutter auricular fue más frecuente en pacientes con estos antecedentes tratados con icosapento de etilo que en los que habían recibido placebo (12,5% frente al 6,3%). Son necesarias monitorizaciones periódicas del ECG (ver la [Nota informativa de la AEMPS](#)).

Debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida al pescado y/o al marisco. Está contraindicado en alérgicos a la soja o al cacahuete e intolerancia a fructosa.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

No se conocen completamente los mecanismos de acción que contribuyen a la reducción de los eventos cardiovasculares con icosapento de etilo.

No hay estudios comparativos frente a otras estrategias terapéuticas empleadas actualmente ni con otros ácidos omega-3 o fibratos indicados en hipertriglicemia.

Es el primer omega-3 que demuestra un efecto CV en un ensayo clínico controlado aleatorizado. Las limitaciones de este único estudio incluyen la baja validez externa por la población altamente seleccionada, falta de optimización del tratamiento con estatinas y/o ezetimiba, pero sobre todo la utilización de un placebo no inerte en el que se ha demostrado que aumenta el c-LDL y marcadores antiinflamatorios.

Es difícil establecer la magnitud del efecto CV atribuible al icosapento y, por tanto, realizar un adecuado balance beneficio riesgo, ya que aumenta el riesgo de fibrilación y flutter auricular y de hemorragia, sobre todo en pacientes tratados con antitrombóticos, situación muy frecuente en prevención CV secundaria.

Documento elaborado por el Grupo de Trabajo de Atención Primaria de la Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL) en colaboración con el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM) a partir de: El Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT), disponible en la página web de la AEMPS: [Informe de Posicionamiento Terapéutico de icosapento de etilo \(Vazken®\) 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](#); b) REDUCE-IT biomarker substudy. *Circulation*. 2022; 146:372–379. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410

Aadoptado por la CAFCYL el 20 de diciembre de 2023

