

ALIROCUMAB y EVOLOCUMAB en Hipercolesterolemia

(Informe Comisión Medicamentos de Alto Impacto Principado de Asturias)
diciembre 2016

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTOR DEL INFORME

Fármacos: alirocumab y evolocumab

Indicación clínica solicitada: Hipercolesterolemia

Autor/Revisor: Juan José Corte García

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses: el autor declara no tener ningún conflicto de interés.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: el informe se realiza a petición de la Comisión de Evaluación de Medicamentos de alto Impacto del Principado de Asturias (CEMAI).

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento^{1,2,3,4}

Nombre genérico: evolocumab

Nombre comercial: Repatha[®]

Laboratorio: Amgen (Ferrer)

Grupo terapéutico: Otros agentes modificadores de los lípidos

Código ATC: C10AX

Vía de administración: subcutánea

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Información de registro: centralizado (EMA)

Nombre genérico: alirocumab

Nombre comercial: Praluent[®]

Laboratorio: Sanofi

Grupo terapéutico: Otros agentes modificadores de los lípidos

Código ATC: C10AX

Vía de administración: subcutánea

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Información de registro: centralizado (EMA)

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	unidades por envase	Código	Coste unidad PVL + IVA(4%) – RD/2008
Repatha [®] 140mg solución inyectable, jeringa precargada	1	707491	198,2 €
Praluent [®] 75mg solución inyectable, pluma precargada	2	708030	192,4 €
Praluent [®] 150 mg solución inyectable, pluma precargada	2	708035	192,4 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

1. Descripción del problema de salud^{5,6,7}

Definición	<p>La hipercolesterolemia supone la presencia de concentraciones elevadas de colesterol en sangre, incluyendo elevación de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). La hipercolesterolemia primaria suele estar asociada a una causa genética. Si esta alteración genética es un defecto aislado se denomina familiar, si se produce como consecuencia de la afectación de varios genes, unido a la dieta y otros factores como el tabaco o el sedentarismo se denomina no familiar.</p> <p>La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad hereditaria que se expresa desde el nacimiento y cursa con un aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol, principalmente del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Su causa principal es un defecto a nivel del gen que codifica el receptor de las LDL. En este caso se reconocen dos variantes principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Heterocigota</i>: uno de los alelos génicos presenta una mutación y el otro es normal. En este caso, el paciente tiene el 50% de la dotación de receptores-LDL normofuncionantes y el resto ausentes (mutaciones alelo nulo) o no funcionan adecuadamente (mutaciones alelo defectuoso). - <i>Homocigota</i>: ambos alelos están defectuosos (paterno/materno), lo que produce una ausencia prácticamente total de receptores LDL. <p>En la hipercolesterolemia heterocigótica, en la práctica, hay menor cantidad de receptores para las LDL. El colesterol LDL aumenta considerablemente en la sangre, favoreciéndose su depósito en arterias y el desarrollo de una placa que puede estrechar la luz vascular, lo que produce la aterosclerosis.</p> <p>Hay otros tipos de hipercolesterolemias que podrían también catalogarse como familiares por su carácter hereditario, son menos frecuentes y están motivadas por alteraciones genéticas a nivel de genes que codifican otras proteínas del metabolismo lipídico: hipercolesterolemia Apo B defectuosa familiar, hipercolesterolemia por mutación en PCSK-9, hipercolesterolemia autosómica recesiva, hipercolesterolemia familiar asociada a variantes raras de apoE... en todos estos casos hay un aumento en los niveles circulantes de c-LDL.</p> <p>Están publicados los criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar. Hay una calculadora que en base a criterios de historia familiar, de historia personal, examen físico (presencia de xantomas tendinosos y/o arco corneal antes de los 45 años...), datos bioquímicos y datos genéticos permite establecer un diagnóstico cierto o improbable de HF.</p> <p>https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/calculos/criterios-diagnosticos-para-hipercolesterolemia-familiar-heterocigota-2013/ Consenso de expertos sobre la detección y el manejo clínico de la hipercolesterolemia familiar. Masana LI, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocovi M, Plana N, Mateo-Gallego R, Jarauta E y Pedragosa A. Clin Invest Arterioscl. 2013;25(4):182—193. PMID 24041477 http://www.elsevierinstituciones.com/ei/0214-9168/25/182</p>
Principales manifestaciones clínicas	<p>Riesgo aumentado de padecer infarto agudo de miocardio u otra enfermedad aterosclerótica vascular. La enfermedad cardiovascular se manifiesta en más del 50% de los pacientes con HF antes de los 55 años de edad.</p>
Incidencia y prevalencia	<p>Trastorno muy frecuente. La hipercolesterolemia familiar constituye la alteración lipídica más común. Mientras que la variante homocigota es muy rara, la variante heterocigota es muy común. Se estima que al menos 1 de cada 400 personas en la población general de nuestro país presenta hipercolesterolemia familiar. En España, se calculan en unas 100.000 las personas con hipercolesterolemia familiar.</p> <p>Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en nuestro país con una tasa de mortalidad de 252 fallecidos por cada 100.000 habitantes.</p>
Evolución / Pronóstico	<p>Una cifra de colesterol aislada no es indicativa de la severidad de la patología. El colesterol debe ser considerado como una variable adicional, añadida a otras, que influye en un riesgo final de evento adverso cardiovascular que pueda tener el paciente.</p> <p>Los datos pronósticos más fiables los podemos tomar de los propios ensayos clínicos que evaluaron eficacia y seguridad de uso a largo plazo de estatinas y otros hipolipemiantes en esta situación clínica y que representarían el "pull" de pacientes candidatos a recibir tratamiento con un I-PCSK9.</p> <p>Por ejemplo, el estudio IMPROVE-IT incluyó a pacientes con muy alto riesgo cardiovascular en tratamiento con simvastatina + ezetimiba; la mortalidad a 7 años alcanza el 15%, y hasta el 30% cuando hablamos de muerte por cualquier causa, evento coronario o ictus no mortal.</p>

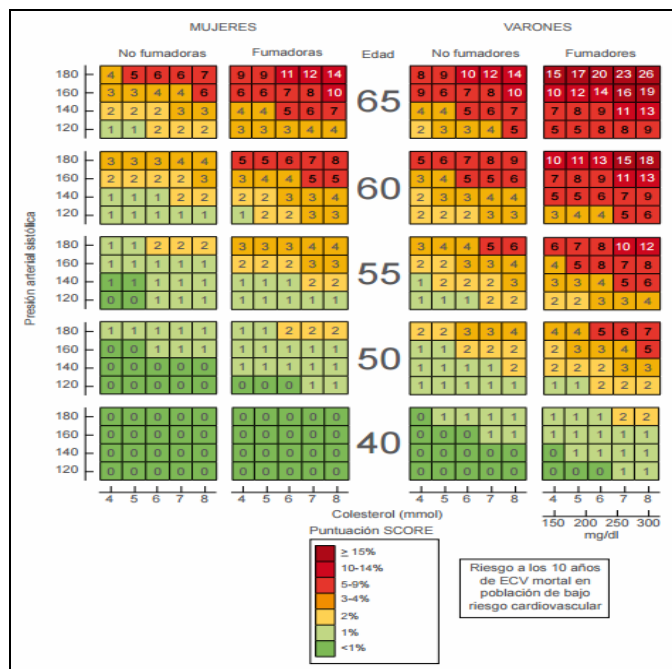
<p>Grados gravedad /Estadaje</p>	<p>Podemos plantear de forma general, dos situaciones clínicas diferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes sin antecedentes de evento adverso cardiovascular pero con cifras de c-LDL altas. -Pacientes que han padecido evento adverso cardiovascular, en los que el objetivo del tratamiento será la prevención de un segundo evento. <p>Los pacientes con hipercolesterolemia familiar, ya sea homocigótica o heterocigótica, presentan una serie de factores genéticos que hacen que presenten un incremento sostenido de las cifras de c-LDL, por lo que tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.</p> <p>El estadiaje más adecuado debería realizarse en función del riesgo cardiovascular del paciente teniendo en cuenta que el colesterol alto es un factor de riesgo adicional a otros.</p> <p>Existen numerosas escalas para la valoración del RCV como son el índice de Framingham, el SCORE, ASSIGN, Q-Risk o PROCAM siendo las dos primeras las más empleadas en la mayoría de estudios. Estas tablas permiten estratificar a los pacientes en función de su nivel de riesgo y calcular la influencia de distintos factores en la determinación del riesgo final.</p>
<p>Carga de la enfermedad</p>	<p>Las enfermedades cardiovasculares tienen tasas de prevalencia muy elevadas en nuestro medio constituyendo la principales causa de mortalidad entre la población asturiana. Se trata de patologías altamente complejas en cuya génesis y evolución se encuentran involucrados, incluyendo la hiperlipemia, diferentes factores de riesgo.</p>

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

I) Resumen del tratamiento actual según GPC y textos de referencia

En septiembre de 2016 fueron publicadas las Guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre manejo de las dislipemias. Mencionamos estas guías por su reciente publicación y la intensa difusión que están recibiendo.

Se establece el abordaje terapéutico según el riesgo cardiovascular basal del paciente. Respecto al manejo lipídico, el principal objetivo es la disminución de los niveles del c-LDL. El cálculo del riesgo cardiovascular se realiza mediante las tablas SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Estas tablas tienen dos principales limitaciones, no permiten el cálculo del riesgo cardiovascular en diabéticos (la Sociedad Europea de Cardiología aconseja considerar a los diabéticos, como de riesgo cardiovascular alto de manera directa o bien, de manera alternativa, multiplicar el riesgo calculado por el RR asociado a la diabetes, 3 en hombres o 5 en mujeres) y en segundo lugar, no es posible calcular el riesgo en menores de 40 años ni mayores de 65 años.



Se consideran las siguientes recomendaciones para la implementación de tratamiento:

Table 5 Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and low-density lipoprotein cholesterol level

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ia/A
≥1 to <5	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	Ia/A	Ia/A	Ia/A
≥5 to <10, or high-risk	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cIn patients with myocardial infarction, statin therapy should be considered irrespective of total cholesterol levels

II) y III) Finalidad del tratamiento y efectividad del tratamiento actual^{8,13}

En pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, el uso de hipolipemiantes se plantea a partir de cifras de c-LDL >70mg/dL. En relación a los objetivos finales de c-LDL a alcanzar, mediante uso de agentes farmacológicos, el documento establece lo siguiente:

- Pacientes con muy elevado riesgo cardiovascular: c-LDL objetivo <70mg/dL o reducción de al menos un 50% respecto valor basal (si éste se encuentra entre 70 y 135mg/dL)
- Pacientes con elevado riesgo cardiovascular: c-LDL objetivo <100mg/dL o reducción de al menos un 50% respecto valor basal (si éste se encuentra entre 100 y 200mg/dL).
- Pacientes con bajo o moderado riesgo cardiovascular: debería considerarse un valor objetivo de c-LDL <115mg/dL.

En los dos primeros casos se definen niveles de evidencia B y en el tercero nivel de evidencia C.

Tratamientos disponibles:

Estatinas:

Son los fármacos más estudiados y empleados en prevención de enfermedad cardiovascular. Un elevado número de estudios establece que reducen morbilidad y mortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria, en ambos sexos y cualquier grupo de edad. Las estatinas han mostrado también capacidad para enlentecer la progresión (e incluso regresión) de la arterioesclerosis coronaria.

Diferentes metanálisis han sido diseñados para conocer los efectos de las estatinas. En los denominados Cholesterol Treatment Trialits (CTT)^{9,10,11} se incluyeron 170.000 pacientes y 26 ensayos clínicos randomizados. Se objetivó una reducción del 10% en mortalidad por cualquier causa y del 20% en mortalidad por enfermedad coronaria asociada a un descenso de 40mg/mL de las cifras de c-LDL. Los mejores beneficios se producen cuando se alcanzan valores ≤70mg/dL o una reducción del 50% en los valores basales.

Este metanálisis incluye uso en prevención primaria y secundaria, el beneficio se observa en ambos grupos de pacientes si bien el beneficio es superior en pacientes con mayor riesgo basal de evento adverso cardiovascular.

Un metanálisis de la Cochrane¹² evaluó específicamente el beneficio de las estatinas en prevención primaria. El análisis incluyó 19 ensayos clínicos y asocia el uso de estatinas con una reducción del 14% en mortalidad por cualquier causa y del 27% en eventos cardiovasculares severos.

En general, no hay diferencias en términos de eficacia y seguridad entre los diferentes subgrupos de pacientes analizados. Las estatinas no se han asociado con incremento del riesgo de muerte por ninguna otra causa no cardiovascular. El aumento de riesgo de rabdomiolisis es pequeño y no significativo. El riesgo absoluto de desencadenar diabetes asociado a su empleo es del 0,2%¹³.

Ezetimiba:

Es el primer fármaco que inhibe la absorción intestinal de colesterol (procedente de la dieta y biliar) sin afectar a otros nutrientes grasos. La menor llegada de colesterol al hígado motiva que exprese en mayor medida receptores LDL lo que se asocia a una disminución de los niveles circulantes de c-LDL.

En monoterapia, se han constatado descensos del 15% al 22% en los niveles de c-LDL. Asociado a estatinas, se estima que ezetimiba proporciona un 15-20% adicional en la reducción de cifras de c-LDL plasmático.

El estudio IMPROVE-IT¹⁴, donde ezetimiba se asoció a 40mg de simvastatina, observó que la asociación reducía un 2% ($p = 0.016$) el riesgo absoluto de evento adverso cardiovascular. La reducción media de los niveles de c-LDL fue de 15,5mg/dL vs simvastatina en monoterapia. El estudio se realizó sobre un total de 18.144 pacientes y 5.314 experimentaron algún tipo de evento adverso cardiovascular a lo largo de 7 años; 170 eventos menos se registraron en el grupo de combinación vs simvastatina en monoterapia. El riesgo relativo de ictus isquémico fue un 21% inferior en el grupo de combinación vs simvastatina en monoterapia. Las diferencias, expresadas en reducción de riesgo absoluto, entre ambos grupos son muy pequeñas, si bien significativas dada la altísima N del ensayo.

Secuestradores de ácidos biliares:

Los ácidos biliares son sintetizados en el hígado a partir del colesterol y segregados en el tracto digestivo. La mayor parte de dichos ácidos biliares son reabsorbidos. Los dos quelantes de ácidos biliares más conocidos: colestiramina y colestipol, son resinas que forman complejos aniónicos inabsorbibles con los ácidos biliares que acaban eliminándose con las heces. De este modo, para compensar esta pérdida, más colesterol es consumido en el hígado para sintetizar los ácidos biliares "perdidos".

A dosis elevadas de 24g de colestiramina o 20g de colestipol, se registran reducciones de 18-25% en los niveles de c-LDL. Varios estudios han puesto de manifiesto una reducción en la tasa de eventos adversos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia proporcional al descenso en los niveles de c-LDL.

Fisterra. Guía Clínica Dislipemias. ¿Cómo y cuándo tratar?¹⁵

El primer paso en cualquier plan terapéutico de un paciente con hiperlipemia es la modificación de su estilo de vida, lo que incluye un cambio de hábitos dietéticos, práctica de ejercicio físico y abandono de hábitos tóxicos como consumo de tabaco y alcohol. Esto debe intentarse, de manera aislada, entre 3 y 6 meses, salvo en los pacientes en prevención secundaria, en los cuales debería iniciarse tratamiento con dieta y fármacos siempre.

En la hipercolesterolemia son de elección las estatinas, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. La elección de la estatina se hará en función de la potencia y riesgo cardiovascular del paciente, teniendo en cuenta que a igualdad de descenso de c-LDL debe elegirse la estatina más económica, por razones de eficiencia, ya que todas, menos pitavastatina, tienen publicados ensayos clínicos de reducción de eventos clínicos. En caso de contraindicación

o intolerancia podemos usar, como alternativa, resinas o ezetimiba. Las dislipemias mixtas se tratan en función de la elevación del colesterol. Cuando no se alcanzan, con un solo fármaco, los objetivos del tratamiento se podrían asociar fármacos con diferente mecanismo de acción, buscando un efecto sinérgico.

Tabla 6. Tratamiento farmacológico de las hiperlipidemias (Álvarez A, 2012; Blasco M, 2011; NICE, 2014; Phan PB, 2012; Reiner Z, 2011; San Vicente J, 2008; Stone NJ, 2013)

Tipo de hiperlipidemia	Fármaco de elección ^a	Fármaco alternativo	Fármacos en combinación [*]
↑cLDL TG <200 mg/dl (2,26 mmol/l)	Estatinas	<ul style="list-style-type: none"> Resinas. Ezetimiba. 	<ul style="list-style-type: none"> Estatinas+resinas. Estatinas+ezetimiba.^b
↑TG (200-400 mg/dl-2,26-4,52 mmol/l) y/o ↓cHDL	Estatinas	Fibratos	<ul style="list-style-type: none"> Fibratos+resinas.^c Estatinas+fibratos.^d
↑TG (>400 mg/dl-4,52 mmol/l) y/o ↓cHDL	Fibratos	Estatinas	<ul style="list-style-type: none"> Estatinas+fibratos.^d Estatinas+ácidos grasos Omega-3.^e
↑TG ^f	Fibratos	Ácidos grasos Omega-3	<ul style="list-style-type: none"> Fibratos+ácidos grasos Omega-3.^g

^a Además de las estatinas sólo resinas y fibratos han demostrado alguna utilidad, de manera consistente, en la prevención cardiovascular en monoterapia.

^b Aumenta ligeramente el riesgo de toxicidad hepática respecto a la monoterapia con estatinas. Tras los resultados negativos de los estudios ENHANCE, SEAS y ARBITER-6, y a la espera de los resultados del IMPROVE-IT, ezetimiba debería reservarse para pacientes que no toleran resinas.

^c Asociación permisible si los triglicéridos son menores de 200 mg/dl (2,3 mg/dl) y persiste un cLDL elevado.

^d Los efectos secundarios aumentan, por lo que debe extremarse la vigilancia sobre la toxicidad hepática y muscular. Debe evitarse el gemfibrozilo, siendo de elección el fenofibrato 200 mg/día y entre las estatinas, que deben usarse a dosis medias o bajas, la simvastatina (única probada en ECAs) o la pravastatina (menor interacción).

^e Asociación permitida si con estatinas no se ha logrado controlar la hipertrigliceridemia.

^f Ningún fármaco es efectivo en las hiperquilomicronemias (fenotipo I).

^g Combinación farmacológica con muy poca experiencia.

^{*} Ningún tratamiento combinado está apoyado por ECAs con reducción de eventos clínicos excepto estatinas-omega 3, en pacientes con cardiopatía isquémica (JELIS), estatinas-ezetimiba en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada (SHARP) y estatinas-fenofibrato en diabéticos con dislipemia aterogénica (ACCORD).

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

No existen otras alternativas farmacológicas específicas con mecanismo de acción similar con el que podamos establecer una comparación.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción^{1,2,3,4}

Alirocumab y evolocumab son dos anticuerpos monoclonales (IgG1 e IgG2 respectivamente) que reconocen y se unen específicamente a la pro-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), con esta acción evitan que el PCSK9 circulante se una al receptor de lipoproteínas de baja densidad (r-LDL) en la superficie de las células hepáticas, impidiendo así la degradación del r-LDL mediada por el PCSK9. Esto causa un aumento de los niveles de los r-LDL hepáticos y la captación de colesterol al interior de los hepatocitos (lo que lleva aparejado el descenso en sus niveles plasmáticos).

Dado que los r-LDL son también capaces de interiorizar lípidos unidos a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), se piensa que el empleo de

estos agentes también podría reducir los niveles de estas lipoproteínas residuales y disminuir los niveles circulantes de otros productos lipídicos como triglicéridos. Se postula además de estos agentes que pueden tener propiedades atribuidas a otros hipolipemiantes como las estatinas: estabilizadores de placa, reducción de estrés oxidativo, acción antiinflamatoria....

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación^{1,2,3,4}

Evolocumab

- Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota y no familiar, y de la dislipemia mixta, como complemento a las medidas dietéticas.

Puede utilizarse en los siguientes casos:

- Asociado a estatina o con estatina y otros hipolipemiantes en pacientes que no puedan alcanzar valores objetivo de colesterol LDL a la dosis máxima tolerada de estatina.
- En monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes en pacientes en los que no pueda utilizarse una estatina.
- Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota en adultos y adolescentes a partir de 12 años en combinación con otros hipolipemiantes.

A efectos de prescripción y dispensación en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, evolocumab está financiado exclusivamente para los siguientes grupos de pacientes cuando se dispense en Servicios de Farmacia Hospitalaria:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (LDLc >100 mg/dl) a dosis máxima tolerada de estatinas.
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica no controlados (LDLc >100 mg/dl) a dosis máxima tolerada de estatinas.
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica no controlados (LDLc >100 mg/dl) a dosis máxima tolerada de estatinas.
- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores, que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo LDLc >100 mg/dl.

Alirocumab

- Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota y no familiar, y de la dislipemia mixta, como complemento a las medidas dietéticas.

Puede utilizarse en los siguientes casos:

- Combinado con estatina o estatina más otro/s hipolipemiente/s en pacientes que no puedan alcanzar valores deseados de LDL-colesterol a la dosis máxima tolerada de estatina.
- En monoterapia o en combinación con otro/s hipolipemiente/s en pacientes donde no pueda utilizarse una estatina.

A efectos de prescripción y dispensación en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, alirocumab está financiado exclusivamente para los siguientes grupos de pacientes cuando se dispense en Servicios de Farmacia Hospitalaria:

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica no controlados (c-LDL >100mg/dl) a dosis máximas toleradas de estatinas.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (c-LDL >100mg/dl) a dosis máximas toleradas de estatinas.
- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores, que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y con c-LDL >100mg/dl.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Evolocumab:

Hipercolesterolemia primaria (incluye hipercolesterolemia familiar heterocigota y no familiar) y dislipemia mixta: 140mg/2 semanas vía subcutánea o 420mg/mes vía subcutánea.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y mayores de 12 años: 420mg/mes vía subcutánea (tras 12 semanas de tratamiento, la posología se puede ajustar al alza a 420mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa).

Alirocumab:

Inicialmente 75mg cada 2 semanas. En pacientes que requieran mayor reducción de c-LDL (>60%) podría iniciarse con 150mg cada 2 semanas. La administración se realiza por vía subcutánea.

Deben monitorizarse los niveles de lípidos a las 4 semanas de iniciar el tratamiento o ante cada modificación posológica, una vez alcanzado el estado estacionario del c-LDL.

Individualizar la dosis de mantenimiento (valorar nivel basal de c-LDL, cifras objetivo y respuesta), aumentando o reduciendo la dosis previa, de forma que se utilice la mínima dosis que permita alcanzar el objetivo del tratamiento.

4.4 Utilización en poblaciones especiales

Evolocumab:

Pediatría: se desconoce la seguridad y eficacia de evolocumab en menores de 18 años en la indicación para hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Pacientes con edad avanzada: no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Los datos de eficacia y seguridad en mayores de 75 años son escasos.

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada. En insuficiencia renal grave (CLCr <30ml/min) los datos disponibles son limitados.

Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Alirocumab:

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia de alirocumab en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes con edad avanzada: no es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada. Los datos de eficacia y seguridad en mayores de 75 años son escasos.

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr <30ml/min) son limitados.

Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.5 Farmacocinética^{1,2,3,4}.

Evolocumab

Se administra por vía subcutánea (abdomen, muslo o parte superior del brazo); la biodisponibilidad es del 72% y presenta una t_{max} de 3-4 días. La administración de una dosis de 140mg obtiene una C_{max} de 13,0mcg/ml y una AUC de 96,5mcg x 24h/ml. La administración de 420mg obtiene una C_{max} de 46,0mcg/ml y una AUC de 842mcg x 24 h/ml respectivamente.

La administración de 3 dosis de 140mg es bioequivalente a 1 dosis única de 420mg. El fármaco se distribuye principalmente en espacio intravascular siendo su volumen de distribución de 3,3L. El estado estacionario se alcanza al cabo de 12 semanas. Evolocumab sufre catabolismo proteico. Se elimina mayoritariamente tras esta degradación enzimática en forma de aminoácidos libres y péptidos pequeños. La t_{1/2} es de 11-17 días pero podría reducirse en pacientes tratados con otros hipolipemiantes ya que éstos favorecen la producción de PCSK9 (se ha observado un aumento del 20% en el aclaramiento total de evolocumab en pacientes tratados conjuntamente con una estatina).

Farmacocinética en situaciones especiales:

- Niños: no hay datos disponibles.
- Ancianos: no presentan diferencias apreciables.
- Insuficiencia renal: no hay diferencias en insuficiencia leve a moderada (CLCr 30-90 ml/min). No se ha investigado en insuficiencia grave (CLCr < 30 ml/min).
- Insuficiencia hepática: si bien los niveles de evolocumab parecen reducirse en pacientes con insuficiencia leve a moderada (clases A y B de Child-Pugh), el efecto farmacológico no difiere respecto a pacientes con funcionalidad hepática normal. No se ha investigado en insuficiencia grave (clase C de Child-Pugh).
- Peso: la Cp valle de evolocumab se ve reducida a mayor peso (incremento de 147% en pacientes de 69 kg y reducción del 70% en 93 kg respecto al patrón de 81 kg), aunque los efectos sobre los niveles de c-LDL no se ven afectados.

Alirocumab

Tras la administración subcutánea (abdomen, muslo o parte superior del brazo) se produce la absorción de forma lenta, con un t_{max} de 3-7 días. La biodisponibilidad es del 85% (la absorción aumenta de forma ligeramente superior a la linealidad, incrementándose la Cp 2,1-2,7 veces tras duplicar dosis). El fármaco se distribuye básicamente en territorio intravascular, con un Vd de 0,04-0,05L/Kg. El estado estacionario se alcanza tras la segunda o tercera dosis

Se metaboliza por degradación enzimática y el fármaco se elimina en dos fases. Si las concentraciones plasmáticas del mismo son bajas, se elimina por unión saturable a PCSK9. A concentraciones plasmáticas más altas ya se elimina mediante degradación enzimática. Su semivida biológica es de 17 a 20 días, pero esta podría ser menor en paciente en tratamiento con otros hipolipemiantes ya que estos provocan un aumento de los niveles circulantes de PCSK9. Se observa una reducción en el AUC del 40% cuando se emplea conjuntamente con estatinas (incluyendo una reducción de la semivida biológica a 12 días)

De tal forma, se ha observado una reducción en AUC del 40% (con estatinas), 15% (con ezetimiba) o 35% (con fenofibrato), así como una reducción de la $t_{1/2}$ a 12 días en asociación a estatina.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- Niños: no hay datos disponibles.
- Ancianos: las diferencias son clínicamente poco importantes.
- Insuficiencia renal: no parece probable que la eliminación de alirocumab se vea afectada aunque se han descrito pequeños aumentos de la Cp en pacientes con insuficiencia renal (del 22-35% si es leve, 49-50% moderada y 100% grave), estas diferencias podrían justificarse más por diferencias en peso o edad de los pacientes. Datos muy limitados en insuficiencia grave (CLCr <30ml/min).
- Insuficiencia hepática: no se han observado diferencias en insuficiencia leve a moderada (clases A y B de Child-Pugh). No hay datos en insuficiencia grave (clase C de Child-Pugh).
- Peso: los pacientes >100kg mostraron un AUC un 29-36% inferior, si bien no supone un cambio en el efecto farmacológico.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se describen los estudios más relevantes más adelante.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Variables empleadas en los ensayos clínicos. Evolocumab		
EFICACIA	Enunciado	Descripción
Variable principal	% de reducción c-LDL en la semana 12	Disminución respecto al valor de c-LDL basal. Es la variable principal en todos los ensayos clínicos. En la mayor parte de ellos, forma parte de una covariable con la media de reducción respecto al basal en la semana 12.
Variable principal	Variable coprimaria formada por: porcentaje de reducción c-LDL en semana 12 y media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	Reducción encontrada respecto al valor de c-LDL basal y diferencia media de valor respecto al basal de la media de la determinación de c-LDL en las semanas 10 y 12.
Variable secundaria	Proporción de pacientes que alcanzan valores de c-LDL \leq 70mg/dL en la semana 12	Proporción de pacientes con niveles \leq 70mg/dL de c-LDL en la semana 12

Variables utilizadas en los ensayos clínicos pivotaes. Alirocumab		
Eficacia	Enunciado	Descripción
Variable principal	Porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en el C-LDL en la semana 24	Reducción de c-LDL respecto valor basal en la semana 24. Es la variable principal de todos los ensayos clínicos.
Variable secundaria	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el ApoB en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de ApoB basal en la semana 24.
Variable secundaria	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el C-no-HDL en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de C-no-HDL basal en la semana 24.
Variable secundaria	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el CT en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de CT basal en la semana 24.
Variable secundaria	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en LpA, semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de LpA basal en la semana 24.

Variable secundaria	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en la cifra de triglicéridos, semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de triglicéridos basal en la semana 24.
Variable secundaria	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el cHDL, semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de cHDL basal en la semana 24.
Variable secundaria	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en la Apo A1, semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de Apo A1 basal en la semana 24
Variable secundaria	Porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de cifras c-LDL, semana 24	Proporción de pacientes que se sitúan por debajo de 70mg/dL de c-LDL en la semana 24.
Seguridad	Enunciado	Descripción
Variable principal	Porcentaje de pacientes que sufren efectos adversos	Pacientes que sufren efectos adversos incluidos síntomas, electrocardiograma, alteraciones de laboratorio, o eventos cardiovasculares durante el periodo comprendido entre primera administración y 10 días después de la última.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota - evolocumab

Estudio Fase III Hipercolesterolemia Familiar heterocigota. RUTHERFORD-2¹⁴

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, grupo paralelos. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en cuatro grupos en proporción 2:2:1:1 del siguiente modo: evolocumab 420mg SC cada 4 semanas (110 pacientes), evolocumab 140mg SC cada 2 semanas (111 pacientes), placebo cada 4 semanas (55 pacientes) ó placebo cada 2 semanas (55 pacientes).

Criterios de inclusión/exclusión: adultos con diagnóstico de hipercolesterolemia heterocigótica familiar (en base a genotipo y/o criterios clínicos) y valores de c-LDL \geq 100mg/dL. En todos los casos los pacientes estaban en dosis estables con estatinas (al menos durante las 4 semanas anteriores al inicio del estudio). Se incluyeron pacientes que recibían otros agentes hipolipemiantes. El tratamiento hipolipemiante basal se mantuvo durante el estudio. Se excluyeron del estudio pacientes con cifras triglicéridos \geq 400mg/dL y pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Variable principal de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL desde el nivel basal hasta la semana 12 y variación (%) de los niveles de c-LDL basales con respecto al valor medio de c-LDL de las semanas 10 y 12.

Tipo de análisis: intención de tratar

Resultados

Variables principales de eficacia evaluadas N= 331	evolocumab 140mg c/14d N= 111	evolocumab 420mg c/28d N= 110	placebo c/28d N= 55	placebo c/14d N=55	Diferencia VS placebo	P	NNT (IC 95%)
% cambio c-LDL respecto valor basal semana 12	-61,3% (-64,7% a -67,8%)	-55,7% (-60,2% a -61,3%)	5,5% (-0,9% a 12,0%)	-2,0% (-6,9 a 2,9%)	EVO 140 c/14d -59,2% (-65,1% a -53,4%)	<0,0001	NA
					EVO 420 c/28d -61,3% (-69,0% a -53,6)	<0,0001	NA
% cambio valor medio c-LDL semanas 10 y 12 respecto valor basal	-61,2% (-64,6% a -57,9%)	-63,3% (-66,6% a -59,9%)	2,3% (-2,5% a 7,1%)	-1,1% (-5,8% a 3,7%)	EVO 140 c/14d -60,2% (-65,8% a -54,5%)	<0,0001	NA
					EVO 420 c/28d -65,6% (-71,3% a -59,8%)	<0,0001	NA

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota - alirocumab

Estudios fase III Hipercolesterolemia familiar heterocigota - ODYSSEY FH^{15,16}

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, grupo paralelos. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos en proporción 2:1, alirocumab 75mg SC (323 pacientes) cada 2 semanas ó placebo (163 pacientes). Ambos grupos recibieron estatina \pm otro hipolipemiante. La dosis del fármaco activo se incrementaba a 150mg cada 2 semanas en la semana 12 del ensayo si en la semana 8 no se habían conseguido valores objetivo de c-LDL.

Criterios de inclusión/exclusión: adultos con diagnóstico de hipercolesterolemia heterocigótica familiar (en base a genotipo y/o criterios clínicos) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y valores de c-LDL ≥ 100 mg/dL ó pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular y cifras de c-LDL ≥ 70 mg/dL. Todos los pacientes debían estar en tratamiento con máximas dosis de estatinas o estatinas a dosis máximas toleradas con o sin otros hipolipemiantes, al menos 4 semanas antes del inicio del estudio (6 semanas con fenofibrato). El tratamiento hipolipemiente se mantuvo durante el estudio. Se excluyeron del estudio pacientes con cifras triglicéridos ≥ 400 mg/dL y pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Variable principal de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL desde el nivel basal hasta la semana 24.

Variables secundarias: el porcentaje de cambio del C-LDL desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL inferior a 70mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en la semana 24.

Tipo de análisis: intención de tratar

Resultado de eficacia principal

Variable principal de eficacia evaluada N=485	alirocumab 75mg c/14d N= 322	Placebo N=163	Diferencia (IC95%)	P	NNT (IC95%)
% de cambio de c-LDL respecto valor basal Semana 24	-48,8% \pm 1,6	9,1% \pm 2,2	-57,9 \pm 2,7 (-63,3 a -52,6)	<0,0001	NA

Resultados de eficacia secundarios

Variables secundarias de eficacia evaluadas N=485	alirocumab 75mg c/14d N= 322	Placebo N=163	Diferencia (IC95%)	P	NNT (IC95%)
% de cambio de c-LDL respecto valor basal Semana 12	-43,5% \pm 1,4	5,7% \pm 2,0	-49,2 \pm 2,4 (-52,3 a -46,1)	<0,0001	NA
% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24					
- Colesterol no-HDL	-42,8% \pm 1,4	9,6% \pm 2,0	-52,4 \pm 2,4 (-52,7 a -52,1)	<0,0001	NA
- Apolipoproteína B	-41,1% \pm 1,2	4,7% \pm 1,6	-45,8 \pm 2 (-46,05 a -45,5)	<0,0001	
- Lipoproteína A	-25,2% \pm 1,4	-7,5% \pm 2,0	-17,7 \pm 2,5 (-18,0 a -17,4)	<0,0001	
- Triglicéridos	-9,6% \pm 1,6	6,3% \pm 2,2	-16,0 \pm 2,7 (-16,2 a -15,5)	<0,0001	
- c-HDL	8,8% \pm 0,9	0,8% \pm 1,2	8,0 \pm 1,5 (7,8 a 8,2)	<0,0001	
- Apolipoproteína A1	5,0% \pm 0,7	0,3% \pm 1,0	4,7 \pm 1,2 (4,5 a 4,8)	<0,05	
% pacientes que alcanzan objetivos prefijados de c-LDL (semana 24):					
<70mg/dL pacientes alto riesgo o <100mg/dL en pacientes muy alto riesgo	72,2%	2,4%	69,4 (63,9 a 78,4)	<0,0001	2 (2-2)
<70mg/dL sin considerar el riesgo	59,8%	0,8%	58,8 (53,3 a 64,3)	<0,0001	2 (2-2)

Estudios fase III Hipercolesterolemia familiar heterocigota - ODYSSEY FH II^{15,16}

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, grupo paralelos. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos en proporción 2:1, alirocumab 75mg SC (167 pacientes) cada 2 semanas ó placebo (82 pacientes). Ambos grupos recibieron estatina \pm otro hipolipemiente. La dosis del fármaco activo se incrementaba a 150mg cada 2 semanas en la semana 12 del ensayo si en la semana 8 no se habían conseguido valores objetivo de c-LDL.

Criterios de inclusión/exclusión: adultos con diagnóstico de hipercolesterolemia heterocigótica familiar (en base a genotipo y/o criterios clínicos) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y valores de c-LDL ≥ 100 mg/dL ó pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular y cifras de c-LDL ≥ 70 mg/dL. Todos los pacientes debían estar en tratamiento con dosis elevadas de estatinas o estatinas a dosis máximas toleradas con o sin otros hipolipemiantes, al menos desde 4 semanas antes del inicio del estudio (6 semanas con fenofibrato). El tratamiento hipolipemiente se mantuvo durante el estudio. Se excluyeron del estudio pacientes con cifras triglicéridos ≥ 400 mg/dL y pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Variable principal de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL desde el nivel basal hasta la semana 24.

Variables secundarias: porcentaje de cambio del C-LDL desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL inferior a 70mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en la semana 24.

Tipo de análisis: intención de tratar

Resultado de eficacia principal

Variable principal de eficacia evaluada N= 247	alirocumab 75mg c/14d N= 166	Placebo N= 81	Diferencia (IC95%)	P	NNT (IC95%)
% de cambio de c-LDL respecto valor basal Semana 24	-48,7% \pm 1,9	2,8% \pm 2,8	-51,4 \pm 3,4 (-58,1 a -44,8)	<0,0001	NA

Resultados de eficacia secundarios

Variables secundarias de eficacia evaluadas N= 247	alirocumab 75mg c/14d N= 166	Placebo N= 81	Diferencia (IC95%)	P	NNT (IC95%)
% de cambio de c-LDL respecto valor basal Semana 12	-43,8 \pm 1,4	4,6% \pm 2,6	-48,4 \pm 3,2 (-48,9 a -47,9)	<0,0001	NA

% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24					
- Colesterol no-HDL	-42,6% ± 1,8	3,1% ± 2,5	-45,7 ± 3,1 (-46,2 a -45,1)	<0,0001	NA
- Apolipoproteína B	-42,8% ± 1,4	-3,5% ± 2,0	-39,3 ± 2,4 (-39,7 a -38,5)	<0,0001	
- Lipoproteína A	-30,3% ± 1,8	-10,0% ± 2,5	-20,3 ± 3,1 (-20,8 a -19,7)	<0,0001	
- Triglicéridos	-10,4% ± 2,0	0,5% ± 2,8	-10,9 ± 3,4 (-11,5 a -10,3)	<0,05	
- c-HDL	6,0% ± 1,2	-0,8% ± 1,6	6,8 ± 2,0 (6,4 - 7,1)	<0,05	
- Apolipoproteína A1	2,8% ± 0,9	-1,6% ± 1,3	4,4 ± 1,6 (4,1 a 4,7)	<0,05	
% pacientes que alcanzan objetivos prefijados de c-LDL (semana 24):					
<70mg/dL pacientes alto riesgo o <100mg/dL en pacientes muy alto riesgo	81,4%	11,3%	70,2 (61,2 a 79,3)	<0,0001	2 (2-2)
<70mg/dL sin considerar el riesgo	68,2%	1,2%	66,8 (59,3 a 74,3)	<0,0001	2 (2-2)

Estudio fase III Hipercolesterolemia familiar heterocigota, niveles altos c-LDL - ODYSSEY HIGH FH¹⁴

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, grupo paralelos. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos en proporción 2:1, alirocumab 150mg SC (72 pacientes) cada 2 semanas ó placebo (35 pacientes). Ambos grupos recibieron estatina ± otro hipolipemiente.

Criterios de inclusión/exclusión: adultos con diagnóstico de hipercolesterolemia heterocigótica familiar (en base a genotipo y/o criterios clínicos) y valores de c-LDL ≥160mg/dL. Todos los pacientes debían estar en tratamiento con dosis altas de estatinas o estatinas a dosis máximas toleradas con o sin otros hipolipemiantes, al menos desde 4 semanas antes del inicio del estudio (6 semanas con fenofibrato). El tratamiento hipolipemiente se mantuvo durante el estudio. Se excluyeron del estudio pacientes con cifras triglicéridos ≥400mg/dL, pacientes con fibratos diferentes a fenofibrato y pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Variable principal de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL desde el nivel basal hasta la semana 24.

Variables secundarias: porcentaje de cambio del c-LDL desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL inferior a 70mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en la semana 24.

Tipo de análisis: intención de tratar

Resultado de eficacia principal

Variable principal de eficacia evaluada N= 106	alirocumab 150mg c/14d N= 71	Placebo N= 35	Diferencia (IC95%)	P	NNT (IC95%)
% de cambio de c-LDL respecto valor basal Semana 24	-45,7% ± 3,5	-6,6% ± 4,9	-39,4 ± 6,0 (-40,7 a -37,4)	<0,0001	NA

Resultados de eficacia secundarios

Variables secundarias de eficacia evaluadas N= 106	alirocumab 150mg c/14d N= 71	Placebo N= 35	Diferencia (IC95%)	p	NNT (IC95%)
% de cambio de c-LDL respecto valor basal Semana 12	-46,9 ±	-6,6% ±	-40,3 ±	<0,0001	NA
% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24					NA
- Colesterol no-HDL	-41,9% ±	-6,2% ±	-35,7 ±	<0,0001	
- Apolipoproteína B	-39,0% ±	-8,7% ±	-30,3 ±	<0,0001	
- Colesterol total	-33,2% ±	-4,8% ±	-28,4 ±	<0,0001	
- Lipoproteína A	-23,5% ±	-8,7% ±	-14,8 ±	<0,0001	
- Triglicéridos	-10,5% ±	-1,9% ±	-8,6% ±	<0,0001	
- c-HDL	7,5% ±	3,9% ±	3,6 ±	<0,0001	
- Apolipoproteína A1	5,6% ±	2,0% ±	3,6 ±	<0,0001	
% pacientes que alcanzan objetivos prefijados de c-LDL (semana 24):					
<70mg/dL pacientes alto riesgo o <100mg/dL en pacientes muy alto riesgo	41,0%	5,7%	34,6 (20,9 a 48,3)	<0,0001	3 (3-5)

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota - Evolocumab

Estudio fase III Hipercolesterolemia familiar homocigota. TESLA-B¹⁵

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, grupo paralelos. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos en proporción 2:1, evolocumab 420mg SC cada 4 semanas (33 pacientes) ó placebo (16 pacientes). Ambos grupos recibieron estatina ± otro hipolipemiente (92% de los pacientes con ezetimiba).

Criterios de inclusión/exclusión: mayores de 12 años con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigota (en base a genotipo y/o criterios clínicos). Los pacientes incluidos tenían cifras de c-LDL ≥131,5mg/dL (≥3,4mmol/L) tras cuatro semanas de dieta estable hipolipemiente, peso superior a 40Kg, cifras de triglicéridos <399mg/dL (<4,5mmol/L) y tratamiento estable con estatina al menos durante las 4 semanas previas al inicio del estudio.

Entre los criterios de exclusión considerados: infarto de miocardio, angina inestable, intervención coronaria percutánea, bypass coronario o accidente cerebrovascular en los 3 meses anteriores a la inclusión; cirugía cardíaca o revascularización programada dentro de las 20 semanas posteriores al inicio del estudio; Hipertensión no controlada (PAS >180mmHg y/o PAD >110mmHg.); Insuficiencia cardíaca NYHA clase III-IV, FEVI <30%; Arritmia cardíaca grave no controlada (taquicardia ventricular recurrente, FA con respuesta ventricular rápida, taquicardia supraventricular sintomáticas) o que no son

adecuadamente controladas con medicación, en los 3 meses antes de la inclusión; aféresis de C-LDL en las 8 semanas antes de la inclusión; uso de mipomersen o lomitapide dentro de los 5 meses de cribado; Insuficiencia renal moderada-severa definida como índice de filtración glomerular estimada $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$; enfermedad hepática activa o disfunción hepática (AST/ALT > 3 veces el límite superior normal) ó CPK > 5 veces límite superior de normalidad.

Variable principal de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL en la semana 12 con respecto al valor basal.

Tipo de análisis: intención de tratar

Resultado de eficacia principal

Variable principal de eficacia evaluada N= 106	evolocumab 420mg c/28d N= 33	Placebo N= 16	Diferencia (IC95%)	P	NNT (IC95%)
% de cambio de c-LDL respecto valor basal Semana 12	-23,1% (-30,7% a -15,4%)	7,9% (-2,7% a -18,5%)	-30,9 (-43,9 a -18,0)	$<0,0001$	NA

Hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta - Evolocumab

Estudio Fase III Hipercolesterolemia primaria/dislipemia mixta. DESCARTES¹⁹

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, grupo paralelos. Los pacientes, inicialmente se estratificaron en 4 grupos: dieta hipolipemiente, dieta más atorvastatina 10mg/día, dieta más atorvastatina 80mg/día ó dieta más atorvastatina 80mg y ezetimiba. Tras un periodo de entre 4 y 12 semanas los pacientes con valores de c-LDL $\geq 75 \text{ mg/dL}$ (si bien hay alguna excepción, ver protocolo del estudio) fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos en proporción 2:1, evolocumab 420mg SC cada 4 semanas (599 pacientes), ó placebo cada 2 semanas (302 pacientes). Tras la randomización, no se permitía, según el protocolo del estudio, cambios con respecto el esquema hipolipemiente basal de partida (debía mantenerse).

Criterios de inclusión/exclusión: adultos con diagnostico de hipercolesterolemia o dislipemia mixta y valores de c-LDL $\geq 75 \text{ mg/dL}$. Se excluyeron del estudio pacientes con cifras triglicéridos $\geq 400 \text{ mg/dL}$, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, procedimiento de revascularización planificado, hipertensión no controlada, hiper/hipotiroidismo, insuficiencia renal moderada-severa y con enfermedad/insuficiencia hepática.

Variable principal de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL a las 52 semanas respecto situación basal.

Tipo de análisis: intención de tratar (no completaron el estudio 95 pacientes: 12,6% de los incluidos en el grupo placebo y 9,5% de los incluidos en el brazo de tratamiento).

Resultados

Variables principales de eficacia evaluadas N= 901	evolocumab 420mg c/28d N= 599	placebo c/28d N= 302	Diferencia VS placebo	P	NNT (IC 95%)
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 52	-50,1%	6,8%	-57,0% \pm 2,1%	$<0,001$	NA
Variables secundarias de eficacia evaluadas N= 901	evolocumab 420mg c/28d N= 599	placebo c/28d N= 302	Diferencia VS placebo	P	NNT (IC 95%)
% de reducción en pacientes con dieta Semana 52	-51,5%	4,2%	55,7 \pm 4,2%	$<0,001$	NA
% de reducción en pacientes con dieta + ATOR 10mg Semana 52	-54,7%	6,9%	61,6 \pm 2,6%	$<0,001$	NA
% de reducción en pacientes con dieta + ATOR 80mg Semana 52	-46,7%	10,1%	56,8 \pm 5,3%	$<0,001$	NA
% de reducción en pacientes con dieta + ATOR 80mg + EZETIMIBE Semana 52	-46,8%	1,7%	48,5 \pm 5,2%	$<0,001$	NA
% pacientes con c-LDL $< 70 \text{ mg/dL}$ Semana 52	446 (74,5 %)	17 (5,6 %)	69% (65% a 73%)		2 (1-2)

Evolocumab también demostró capacidad para reducir de significativamente los niveles de apolipoproteína B, colesterol no HDL, lipoproteína A y triglicéridos.

Estudio Fase III Hipercolesterolemia primaria/dislipemia mixta. LAPLACE-2²⁰

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (+ ezetimiba). Los pacientes (N= 2.067) se randomizaron en uno de los 24 grupos de pacientes diseñados.

Inicialmente, los pacientes se distribuían para recibir una estatina a dosis moderada (atorvastatina 10mg, rosuvastatina 5mg ó simvastatina 40mg) ó a dosis altas (atorvastatina 80mg o rosuvastatina 20mg). Se diferenciaron, por tanto, 5 grupos de pacientes en función de la estatina y dosis de la misma que estuviesen recibiendo. Tras 4 semanas, estos mismos pacientes, con su estatina de base, se aleatorizaron para comparar evolocumab (140mg SC cada 2 semanas ó 420mg SC cada 4 semanas) con placebo (cada 2 semanas o cada 4 semanas) ó con ezetimiba (10mg o placebo diaria, aunque este último caso sólo para pacientes con atorvastatina basal).

Criterios de inclusión/exclusión: pacientes adultos (18-80 años). Para pacientes sin tratamiento con estatinas, estos debían tener niveles de c-LDL ≥ 150 mg/dL para ser incluidos; si recibían ya estatinas a dosis moderadas, el nivel de c-LDL debía ser ≥ 100 mg/dL. En caso de pacientes con estatinas a dosis altas, en el momento de la inclusión, los valores de c-LDL debían ser ≥ 80 mg/dL. Se excluyeron del estudio pacientes con cifras triglicéridos ≥ 400 mg/dL, intolerantes a estatinas, insuficiencia cardiaca clase III-IV de la NYHA, hipertensión arterial no controlada, arritmia cardiaca no controlada, diabetes tipo I o tipo II con pobre control, hiper/hipotiroidismo no controlado.

Variables principales de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL en la semana 12 con respecto al valor basal, variación (%) del valor medio de c-LDL en las semanas 10 y 12 con respecto al valor basal y % de pacientes con colesterol < 70 mg/dL en la semana 12.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. El estudio se planteó para detectar diferencias entre cada grupo de tratamiento con evolocumab asociado a cada dosis de cada estatina y este mismo tratamiento sin evolocumab, con un nivel de significación estadística de 0,05, que cambió a 0,01 cuando la comparación fue frente a placebo y a 0,04 cuando la comparación se realizó frente a ezetimiba.

De los 3.590 pacientes seleccionados inicialmente para el estudio, sólo 2.067 (58%) cumplieron los criterios de inclusión/exclusión.

La mayor parte de los 1.523 pacientes no incluidos no cumplió alguno de los criterios de inclusión relacionados con el control metabólico correspondiente a la pauta recibida de estatinas.

Resultados

Variable de eficacia principales evaluadas en el estudio	evolocumab 140mg cada 14d VS placebo (IC95%)	evolocumab 420mg cada 28d VS placebo (IC95%)	evolocumab 140mg cada 14d VS Ezetimiba 10mg/d (IC95%)	evolocumab 420mg cada 28d VS Ezetimiba 10mg/d (IC95%)
Estatinas alta intensidad: atorvastatina 80mg				
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 12	-76% (-87% a -66%)	-71% (-80% a -61%)	-47% (-58% a -37%)	-39% (-48% a -30%)
% reducción valor basal vs valor medio c-LDL semanas 10 y 12	-75% (-85% a -65%)	-75% (-85% a -65%)	-45% (-54% a -36%)	-44% (-52% a -36%)
% pacientes c-LDL < 70 mg/dL semana 12 NNT (IC95%)	81% (71% a 91%) 1 (1)	80% (70% a 90%) 1 (1 a 2)	32% (19% a 46%) 3 (2 a 5)	30% (17% a 44%) 3 (2 a 6)
Estatinas alta intensidad: rosuvastatina 40mg				
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 12	-68% (-77% a -60%)	-55% (-65% a -45%)	Sin análisis	Sin análisis
% reducción valor basal vs valor medio c-LDL semanas 10 y 12	-66% (-72% a -58%)	-63% (-71% a -55%)	Sin análisis	Sin análisis
% pacientes c-LDL < 70 mg/dL semana 12 NNT (IC95%)	56% (42% a 69%) 2 (1 a 2)	64% (51% a 67%) 2 (1 a 2)		
Estatinas intensidad moderada: atorvastatina 10mg				
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 12	-71% (-78% a -65%)	-60% (-66% a -52%)	-40% (-46% a -33%)	-41% (-48% a -34%)
% reducción valor basal vs valor medio c-LDL semanas 10 y 12	-70% (-75% a -65%)	-63% (-70% a -57%)	-38% (-43% a -32%)	-44% (-50% a -37%)
% pacientes c-LDL < 70 mg/dL semana 12 NNT (IC95%)	83% (74% a 91%) 1 (1)	80% (71% a 89%) 1 (1)	68% (56% a 80%) 1 (1 a 2)	65% (53% a 58%) 1 (1 a 2)
Estatinas intensidad moderada: simvastatina 40mg				
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 12	-71% (-77% a -64%)	-60% (-69% a -52%)	Sin análisis	Sin análisis
% reducción valor basal vs valor medio c-LDL semanas 10 y 12	-70% (-75% a -64%)	-69% (-77% a -60%)	Sin análisis	Sin análisis
% pacientes c-LDL < 70 mg/dL semana 12 NNT (IC95%)	92% (86% a 98%) 1 (1)	85% (77% a 93%) 1 (1)		
Estatinas intensidad moderada: rosuvastatina 5mg				
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 12	-68% (-75% a -62%)	-65% (-71% a -58%)	Sin análisis	Sin análisis
% reducción valor basal vs valor medio c-LDL semanas 10 y 12	-67% (-73% a -61%)	-67% (-73% a -61%)	Sin análisis	Sin análisis
% pacientes c-LDL < 70 mg/dL semana 12 NNT (IC95%)	87% (80% a 94%) 1 (1)	86% (78% a 93%) 1 (1)		

Estudio Fase III Hipercolesterolemia primaria/dislipemia mixta. MENDEL-2

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (+ ezetimiba). Los pacientes (N= 614) se randomizaron en 6 brazos posibles de tratamiento con una distribución 1:1:1:1:2:2.

Los brazos de tratamiento considerados fueron los siguientes: placebo oral y placebo SC cada 14 días, placebo oral y placebo SC cada 28 días, ezetimiba 10mg diarios y placebo SC cada 14 días, ezetimiba 10mg y placebo SC cada 28 días, placebo oral y evolocumab 140mg SC cada 14 días y placebo oral más evolocumab 420mg cada 28 días.

Criterios de inclusión/exclusión: pacientes adultos (18-80 años) con valores de c-LDL comprendido entre 100 y 190mg/dL y riesgo cardiovascular <10% según la escala de riesgo de Framingham. Se excluyeron del estudio pacientes con cifras triglicéridos \geq 400mg/dL, con insuficiencia cardiaca clase III-IV de la NYHA, arritmia no controlada, HTA no controlada, diabetes tipo I o tipo II sin control adecuado, hipo/hipertiroidismo no controlado, historia de enfermedad coronaria.

Variables principales de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL en la semana 12 con respecto al valor basal, variación (%) del valor medio de c-LDL en las semanas 10 y 12 con respecto al valor basal.

Resultados para evolocumab vs ezetimiba

Variable de eficacia principales evaluadas en el estudio	evolocumab 140mg cada 14d + placebo N= 153	evolocumab 420mg cada 28d + placebo N= 102	ezetimiba 10mg día + placebo SC cada 14d N= 77	ezetimiba 10mg día + placebo SC cada 28d N= 77	Diferencia	P	NNT (IC95%)
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 12	-57% (-60% a -55%)	-56% (-58% a -54%)	-18% (-21% a -15%)	-19% (-22% a -16%)	EVO140 vs EZE: -39% (-43% a -36%) EVO420 vs EZE: -40% (-43% a -36%)	0,0001	NA
% reducción valor basal vs valor medio c-LDL semanas 10 y 12	-57% (-60% a -55%)	-59% (-61% a -57%)	-18% (-20% a -15%)	-19% (-22% a -16%)	EVO140 vs EZE: -39% (-43% a -35%) EVO420 vs EZE: -38% (-41% a -34%)	0,0001	NA

Hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta – alirocumab

Estudio Fase III Hipercolesterolemia primaria/dislipemia mixta. ODYSSEY COMBO

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 en dos grupos de tratamiento: alirocumab 75mg SC cada 14 días (205 pacientes) o placebo SC cada 14 días (106 pacientes). Todos los pacientes recibían tratamiento concomitante con estatina \pm otros agentes hipolipemiantes. La duración del estudio fue de 52 semanas. Se permitió incrementar la dosis de alirocumab a 150mg SC cada 14 días en la semana 12 si en el control de la semana 8 no se habían alcanzado valores de c-LDL \leq 70mg/dL.

Criterios de inclusión/exclusión: pacientes adultos con valores de c-LDL \geq 70mg/dL y enfermedad coronaria establecida o pacientes con c-LDL \geq 100mg/dL y riesgo cardiovascular equivalente a enfermedad coronaria* (por ejemplo: diabetes con otros factores de riesgo o insuficiencia renal crónica). Todos los pacientes recibían tratamiento de mantenimiento con estatina a dosis máxima tolerada (atorvastatina 40-80mg/día, rosuvastatina 20-40mg/día o simvastatina 80mg/día) con o sin otros hipolipemiantes. Los pacientes debían llevar al menos 4 semanas en tratamiento con esos regímenes hipolipemiantes (6 semanas en caso de fibratos).

Se excluyeron pacientes con historia de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales, mujeres en edad fértil sin tratamiento anticonceptivo efectivo, pacientes con DM descontrolada (HbA1c $>$ 8,5%) o diagnóstico reciente (3 meses anteriores), enfermedad endocrina que pudiese alterar los valores lipídicos, cifras de TAS $>$ 160 ó TAD $>$ 100, evento CV grave en los tres meses previos, insuficiencia cardiaca grado NYHA III-IV, fallo cardiaco en el año previo al inicio del estudio, valores de TG $>$ 400mg/dL, hipo/hipertiroidismo y cifras de enzimas hepáticas (ALT, AST, CK) tres veces por encima de su valor normal.

Variables principales de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL en la semana 24 con respecto al valor basal.

Variables secundarias de eficacia: % de pacientes con reducción de c-LDL a valores inferiores a 70mg/dL en la semana 24 y % de cambio respecto al valor basal en otros parámetros lipídicos en la semana 24.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

Resultados

Variable de eficacia principales evaluadas en el estudio	alirocumab 75mg cada 14d (N= 205)	Placebo (N=106)	Diferencia (IC 95%)	p	NNT
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 24	-48,2% (-44,4% a -52,0%)	-2,3% (-7,6% a 3,1%)	-45,9% (-39,3% a -52,5%)	<0,001	NA
Variable de eficacia secundarias evaluadas en el estudio	alirocumab 75mg cada 14d (N= 205)	placebo (N=106)	Diferencia (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
% pacientes c-LDL<70mg/dL semana 24	75,0%	9,0%	66,6% (58,7% a 74,6%)	<0,0001	2 (2)
% variación variables lipídicas secundarias vs valor basal, semana 24					
colesterol No-HDL	-39,1% (-35,6% a -42,6%)	-1,6% (-6,6% a 3,3%)	-37,5% (-43,5% a -31,4%)	<0,0001	NA

apolipoproteína B	-36,7% (-33,5% a -39,9%)	-0,9% (-5,4% a 3,5%)	-35,8% (-41,3% a -30,3%)	<0,0001	NA
colesterol Total	-27,9% (-25,4% a -30,4%)	-2,9% (-6,3% a 0,6%)	-25,0% (-29,3% a -20,7%)	<0,0001	NA
lipoproteína a	-20,5% (-16,6% a -24,4%)	-5,9% (-11,3% a -0,5%)	-14,6% (-21,3% a -7,9%)	<0,0001	NA
triglicéridos	-6,0% (1,6% a -10,5%)	-5,4% (-11,7% a 0,9%)	-0,6% (-8,3% a 7,0%)	0,87	-
c-HDL	3,5% (1,4% a 5,6%)	-3,8% (-6,8% a -0,8%)	7,3% (3,6% a 11,0%)	<0,0001	NA

*The definitions of CHD included acute myocardial infarction, silent myocardial infarction, unstable angina, coronary revascularization, or clinically significant CHD diagnosed by invasive or noninvasive testing. Coronary heart disease risk equivalents included peripheral arterial disease, ischemic stroke, chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate \geq 30 -60 mL/min per 1.73 m² for \geq 3 months), or diabetes mellitus in combination with \geq 2 additional risk factors (hypertension, ankle-brachial index \leq 0.90, microalbuminuria or macroalbuminuria, dipstick urinalysis with N2+ protein, retinopathy, or family history of premature CHD [55 years in father/brother or 65 years in mother/sister]).

Estudio Fase III Hipercolesterolemia primaria/dislipemia mixta. ODYSSEY COMBO II²³

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 en dos grupos de tratamiento: alirocumab 75mg SC cada 14 días + placebo oral diario (479 pacientes) o ezetimiba 10mg/día + placebo SC cada 14 días (241 pacientes). Todos los pacientes recibían tratamiento concomitante con estatina \pm otros agentes hipolipemiantes. La duración del estudio fue de 104 semanas. Se permitió incrementar la dosis de alirocumab a 150mg SC cada 14 días en la semana 12 si en el control de la semana 8 no se habían alcanzado valores de c-LDL \leq 70mg/dL.

Criterios de inclusión/exclusión: pacientes adultos con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria establecida o riesgo de enfermedad coronaria equivalente (ictus isquémico, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal crónica o diabetes más \geq 2 factores de riesgo adicionales). Los pacientes tenían que estar siendo tratados a dosis máxima posible de estatina tolerada (rosuvastatina 20/40mg día, atorvastatina 40/80mg día o simvastatina 80mg día), debían estar en estas dosis durante al menos un año salvo razón justificada de dosis menor. En el momento de la aleatorización se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular documentada y valores de c-LDL \geq 70mg/dL o pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular pero con alto riesgo de la misma y valores de c-LDL \geq 100mg/dL.

No se permitió la participación de pacientes con cifras de triglicéridos $>$ 400mg/dL, tratamiento con estatina diferente a las referidas anteriormente, empleo de ezetimiba, resinas de intercambio iónico, ácido nicotínico, ácidos omega-3 en las 4 semanas previas a la aleatorización (6 semanas en el caso de fibratos)

Variables principales de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL en la semana 24 con respecto al valor basal.


Variables secundarias de eficacia: % de pacientes con reducción de c-LDL a valores inferiores a 70mg/dL en la semana 24 y % de cambio respecto al valor basal del c-LDL en la semana 12.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. Hubo 13 abandonos durante el estudio, 12 en el grupo de alirocumab y 1 en el grupo placebo.

Resultados

Variable de eficacia principales evaluadas en el estudio	alirocumab 75mg SC cada 14d + placebo oral diario (N= 467)	ezetimiba 10mg/d + placebo SC cada 14d (N=240)	Diferencia (IC 95%)	p	NNT
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 24	-50,6% \pm 1,4	-20,7% \pm 1,9	-29,8% \pm 2,3 (-34,4% a -25,3%)	<0,0001	NA
Variable de eficacia secundarias evaluadas en el estudio	alirocumab 75mg SC cada 14d + placebo oral diario (N= 467)	ezetimiba 10mg/d + placebo SC cada 14d (N=240)	Diferencia (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
% pacientes c-LDL <70mg/dL semana 24	77,0%	45,6%	31,7% (24,3 a 31,9)	<0,0001	4 (3-5)
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 12	-51,2% \pm 1,3	-21,8% \pm 1,8	-30,6% \pm 2,2 (-34,9 a -26,2)	<0,0001	NA
% variación variables lipídicas secundarias vs valor basal, semana 24					
colesterol No-HDL	-42,1% \pm 1,2	-19,2% \pm 1,7	-22,9% \pm 2,0	<0,0001	NA
apolipoproteína B	-40,7% \pm 1,1	-18,3% \pm 1,5	-22,4% \pm 1,8	<0,0001	NA
colesterol Total	-29,3% \pm 0,9	-14,6% \pm 1,2	-14,7% \pm 1,5	<0,0001	NA
lipoproteína a	-27,8% \pm 1,4	-6,1% \pm 2,0	-21,7% \pm 2,4	<0,0001	NA
triglicéridos	-13,0% \pm 1,5	-12,8% \pm 2,0	-0,3% \pm 2,5	0,91	-
c-HDL	8,6% \pm 0,8	5,0% \pm 0,6	-8,1% \pm 1,3	<0,0001	NA
apolipoproteína A1	5,0% \pm 0,6	-1,3% \pm 0,8	-6,3% \pm 1,0	<0,0001	NA

El valor medio de c-LDL alcanzado en la semana 24 fue 50,3 \pm 1,6mg/dL con alirocumab y 81,2 \pm 1,9mg/dL con ezetimiba. Estos valores se mantuvieron hasta la semana 52. No disponemos de datos correspondientes a la semana 104 (ni para este parámetro de eficacia ni para otros).

Pacientes elevado riesgo CV (hipercolesterolemia familiar heterocigota o primaria): ODYSSEY OPTIONS 

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo.

Los pacientes (N= 355) en tratamiento basal con atorvastatina 20mg/día o 40mg/día fueron randomizados a uno de los siguientes grupos de tratamiento: 1) alirocumab 75mg SC cada 14 días + estatina basal, 2) ezetimiba 10mg/día oral + estatina basal, 3) dosis doble de atorvastatina con respecto a la dosis basal o 4) rosuvastatina 40mg (únicamente podrían randomizarse a este grupo pacientes con dosis basal de 40mg de atorvastatina). Para los pacientes del grupo 1, se permitía incrementar dosis de alirocumab a 150mg SC cada 14 días en la semana 12 si en el control de la semana 8 no se habían alcanzado valores de c-LDL \leq 70mg/dL.

Criterios de inclusión/exclusión: pacientes adultos con riesgo cardiovascular muy elevado (historia de evento adverso cardiovascular como enfermedad coronaria ó diabetes tipo II con daño en órgano diana) y niveles de c-LDL \geq 70mg/dL y pacientes con riesgo cardiovascular alto y niveles de c-LDL \geq 100mg/dL. Los pacientes debían encontrarse en tratamiento basal con atorvastatina 20 mg/día o atorvastatina 40mg/día (al menos durante 4 semanas antes del inicio del estudio). No se permitía el tratamiento con estatinas alternativas, ezetimiba, fibratos u otros agentes hipolipemiantes. Se excluyeron los pacientes con cifras de triglicéridos > 400mg/dL y enfermedades con alteraciones endocrinas que pudiesen afectar a los parámetros lipídicos.

Variables principales de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL en la semana 24 con respecto al valor basal.

Variables secundarias de eficacia: % de pacientes con reducción de c-LDL a valores inferiores a 70mg/dL en la semana 24 y % de cambio respecto al valor basal del c-LDL en la semana 12 y % de variación en la semana 24 de variables lipídicas secundarias.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. Hubo 9 abandonos durante el estudio, 8 en el brazo de tratamiento basal con atorvastatina 20mg/día.

Resultados**Pacientes en tratamiento basal con atorvastatina 20mg/día**

Variable de eficacia primaria evaluadas	alirocumab 75mg SC cada 14d + ATO 20mg/d N=53	EZE 10mg/d + ATO 20mg/d N=50	ATO 20mg/d \rightarrow 40mg/d N=53	ALI vs EZE	ALI vs ATO40	<i>p</i> ALI vs EZE	<i>p</i> ALI vs ATO40
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 24	-44,1% \pm 4,5	-20,5% \pm 4,7	-5,0% \pm 4,6	-23,6% \pm 6,6	-39,1% \pm 6,4	0,0004	<0,0001
Variables de eficacia secundarias evaluadas	alirocumab 75mg SC cada 14d + ATO 20mg/d N=53	EZE 10mg/d + ATO 20mg/d N=50	ATO 20mg/d \rightarrow 40mg/d N=53	ALI vs EZE	ALI vs ATO40	<i>p</i> ALI vs EZE	<i>p</i> ALI vs ATO40
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 12	-48,4% \pm 3,8	-22,6% \pm 3,9	-8,5% \pm 3,9	-39,8% \pm 5,4	-39,8% \pm 5,4	<0,0001	<0,0001
% variación variables lipídicas secundarias vs valor basal, semana 24							
colesterol No-HDL	-36,7% \pm 3,9	-15,1% \pm 4,0	-6,3% \pm 3,9	-21,6% \pm 5,6	-30,4% \pm 5,5	<0,01	<0,0001
apolipoproteína B	-33,7% \pm 3,4	-10,1% \pm 3,6	-4,4% \pm 3,5	-23,6% \pm 4,9	-29,3% \pm 4,9	<0,0001	<0,0001
lipoproteína a	-23,6% \pm 4,0	-10,6% \pm 4,4	-20,2% \pm 4,0	-13,0% \pm 6,0	-3,4% \pm 5,7	-	-
triglicéridos	-12,0% \pm 3,7	-3,3% \pm 4,1	-6,7% \pm 3,7	-8,6% \pm 5,4	-5,3% \pm 5,2	-	-
C-HDL	4,8% \pm 2,0	-0,1% \pm 2,1	1,9% \pm 2,0	4,9% \pm 2,9	2,9% \pm 2,9	-	-

Pacientes en tratamiento basal con atorvastatina 40mg/día

Variable de eficacia primaria evaluadas	alirocumab 75mg SC cada 14d + ATO 40mg/d N=46	EZE 10mg/d + ATO 40mg/d N=46	ATO 40mg/d \rightarrow 80mg/d N=47	ROS 40mg/d N=45	ALI vs EZE	ALI vs ATO80	ALI vs ROS40	<i>p</i> ALI vs EZE	<i>p</i> ALI vs ATO80	<i>p</i> ALI vs ROS40
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 24	-54,0% \pm 4,3	-22,6% \pm 4,3	-4,8% \pm 4,2	-21,4% \pm 4,2	-31,4% \pm 6,1	-49,2% \pm 6,1	-32,6% \pm 6,0	0,0001	0,0001	0,0001
Variables eficacia secundaria evaluadas	alirocumab 75mg SC cada 14d + ATO 40mg/d N=46	EZE 10mg/d + ATO 40mg/d N=46	ATO 40mg/d \rightarrow 80mg/d N=47	ROS 40mg/d N=45	ALI vs EZE	ALI vs ATO80	ALI vs ROS40	<i>p</i> ALI vs EZE	<i>p</i> ALI vs ATO80	<i>p</i> ALI vs ROS40

% reducción c-LDL respecto valor basal semana 12	-50,5% ± 3,2	-29,7% ± 3,2	-14,5% ± 3,2	-23,3% ± 3,2	-20,9% ± 4,6	-36,0% ± 4,5	-27,3% ± 4,6	<0,0001	<0,0001	<0,0001
% variación variables lipídicas secundarias vs valor basal semana 24										
colesterol No-HDL	-47,6±3,7	-21,0% ± 3,7	-6,5% ± 3,6	-17,4% ± 3,6	-26,6% ± 5,3	-41,1% ± 5,2	-30,2% ± 5,2	<0,0001	<0,0001	<0,0001
apolipoproteína B	-41,9±3,4	-14,3% ± 3,3	-3,5% ± 3,3	-10,9% ± 3,2	-27,6% ± 4,8	-38,4% ± 4,8	-30,9% ± 4,0	<0,0001	<0,0001	<0,0001
lipoproteína a	-30,8±4,1	0,2% ± 3,9	-9,7% ± 4,1	-4,9% ± 3,7	-31,0% ± 5,7	-21,1% ± 5,9	-25,9% ± 5,5	<0,0001	<0,01	<0,0001
triglicéridos	-19,1±4,1	-13,9% ± 4,1	-7,3% ± 4,1	-0,5% ± 4,0	-5,2% ± 5,7	-11,8% ± 5,8	-18,7% ± 5,7	-	-	<0,01
C-HDL	7,7±2,7	2,0% ± 2,7	4,7% ± 2,7	5,7% ± 2,7	5,6% ± 3,8	2,9% ± 3,8	2,0% ± 3,8	-	-	-

En los pacientes a tratamiento basal con atorvastatina 20mg diarios, el 87% de los que recibieron alirocumab SC cada 14d alcanzó en la semana 24 cifras de c-LDL <70mg/dL en caso de muy alto riesgo cardiovascular o <100mg/dL si alto riesgo cardiovascular. Estos valores son superiores, con diferencia estadísticamente significativa, a los observados en el resto de grupos. La reducción absoluta del riesgo es del 18,8% (IC95%: 3,0 a 34,6) en el caso de alirocumab SC c/14d + ATO 20mg/d vs EZE 10mg/día + ATO 20mg/día (con un NNT de 6) y del 52,8% (IC95%: 37,2 a 68,5) en el caso de alirocumab 75mg SC c/14d + ATO 20mg/día vs ATO 40mg/día (y un NNT de 2).

Globalmente, el 79,2% de los pacientes con tratamiento basal con atorvastatina 20mg/día y alirocumab 75mg SC c/14d alcanzó cifras de c-LDL <70mg/dL sin considerar el riesgo cardiovascular basal. La reducción absoluta del riesgo es del 29,2% (IC95%: 11,6 a 46,9) en el caso de alirocumab SC c/14d + ATO 20mg/d vs EZE 10mg/día + ATO 20mg/día (con un NNT de 4) y del 64,2% (IC95%: 49,6 a 78,7) en el caso de alirocumab 75mg SC c/14d + ATO 20mg/día vs ATO 40mg/día (y un NNT de 2).

En los pacientes a tratamiento basal con atorvastatina 40mg diarios, el 84,6% de los que recibieron alirocumab SC cada 14d alcanzó en la semana 24 cifras de c-LDL < 70mg/dL en caso de muy alto riesgo cardiovascular o < 100mg/dL si alto riesgo cardiovascular. Estos valores son superiores con diferencia estadísticamente significativa a los observados en el resto de grupos. La reducción absoluta del riesgo es del 19,6% (IC95%: 2,3 a 36,8) en el caso de alirocumab SC c/14d + ATO 40mg/d vs EZE 10mg/día + ATO 40mg/día (con un NNT de 6); del 67,8% (IC95%: 52,8 a 82,7) en el caso de alirocumab 75mg SC c/14d + ATO 40mg/día vs ATO 80mg/día (y un NNT de 2) y del 22,6% (IC95%: 5,0 a 40,1) para alirocumab 75mg SC c/14d + ATO 40mg/día vs ROS 40mg/día (NNT = 5).

Globalmente, el 77,2% de los pacientes con tratamiento basal con atorvastatina 40mg/día alcanzó cifras de c-LDL <70mg/dL sin considerar el riesgo cardiovascular basal. La reducción absoluta del riesgo es del 21,7% (IC95%: 2,8 a 40,7) en el caso de alirocumab SC c/14d + ATO 40mg/d vs EZE 10mg/día + ATO 40mg/día (con un NNT de 5), del 65,4% (IC95%: 50,3 a 80,6) para alirocumab 75mg SC c/14d + ATO 40mg/día vs ATO 80mg/día (y NNT de 2) y del 33,9% (IC95%: 14,9 a 52,8) para alirocumab 75mg SC c/14d + ATO 40mg/día vs ROS 40mg/día (NNT = 3).

Pacientes elevado riesgo CV (hipercolesterolemia familiar heterocigota o primaria): ODYSSEY OPTIONS II²⁵

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo.

Los pacientes (N= 305) en tratamiento basal con rosuvastatina 10mg/día ó 20mg/día fueron randomizados a uno de los siguientes grupos de tratamiento: 1) alirocumab 75mg SC cada 14 días + rosuvastatina basal + placebo oral, 2) placebo SC cada 14 días + ezetimiba 10mg/día oral + rosuvastatina basal diaria, 3) dosis doble de rosuvastatina + placebo SC cada 14d + placebo oral diario con respecto a la dosis basal. Para los pacientes del grupo 1, se permitía incrementar dosis de alirocumab a 150mg SC cada 14 días en la semana 12 si en el control de la semana 8 no se habían alcanzado valores de c-LDL ≤70mg/dL.

Criterios de inclusión/exclusión: pacientes adultos con riesgo cardiovascular muy elevado (historia de evento adverso cardiovascular como enfermedad coronaria ó diabetes tipo II con daño en órgano diana) y niveles de c-LDL ≥ 70mg/dL y pacientes con riesgo cardiovascular alto (riesgo cardiovascular letal ≥5% a 10 años) y niveles de c-LDL ≥ 100mg/dL. Los pacientes debían encontrarse en tratamiento basal con rosuvastatina 10 ó 20mg/día (al menos durante 4 semanas antes del inicio del estudio). No se permitía el tratamiento con estatinas alternativas, ezetimiba, fibratos u otros agentes hipolipemiantes. Se excluyeron los pacientes con cifras de triglicéridos > 400mg/dL y enfermedades con alteraciones endocrinas que pudiesen afectar a los parámetros lipídicos.

Variables principales de eficacia: variación (%) de los niveles de c-LDL en la semana 24 con respecto al valor basal.

Variables secundarias de eficacia: % de pacientes de muy elevado riesgo cardiovascular con reducción de c-LDL a valores inferiores a 70mg/dL en la semana 24, % de pacientes de elevado riesgo cardiovascular y reducción de c-LDL a cifras ≤ 100mg/dL en la semana 24, porcentaje de cambio respecto al valor basal del c-LDL en la semana 12 y porcentaje de variación en la semana 24 de variables lipídicas secundarias.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. Hubo 7 abandonos durante el estudio.

Resultados

Pacientes en tratamiento basal con rosuvastatina 10mg/día							
Variable de eficacia primaria evaluadas	alirocumab 75mg SC cada 14d + ROS 10mg/d N=48	EZE 10mg/d + ROS 10mg/d N=47	ROS 10mg/d → 20mg/d N=48	ALI vs EZE	ALI vs ROS20	p ALI vs EZE	p ALI vs ROS20
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 24	-50,6% ± 4,2	-14,4% ± 4,4	-16,3% ± 4,1	-36,1% ± 6,1	-34,2% ± 5,9	<0,0001	<0,0001
Variables de eficacia secundarias evaluadas	alirocumab 75mg SC cada 14d + ROS 10mg/d N=48	EZE 10mg/d + ROS 10mg/d N=47	ROS 10mg/d → 20mg/d N=48	ALI vs EZE	ALI vs ROS20	p ALI vs EZE	p ALI vs ROS20
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 12	-49,6% ± 4,1	-17,4% ± 4,2	-17,1% ± 4,1	-32,2% ± 5,8	-32,5% ± 5,8	<0,0001	<0,0001
% variación variables lipídicas secundarias vs valor basal, semana 24							
colesterol No-HDL	-42,7% ± 3,5	-13,4% ± 3,7	-11,3% ± 3,4	-29,3% ± 5,1	-31,4% ± 4,9	<0,0001	<0,0001
apolipoproteína B	-36,5% ± 3,1	-9,7% ± 3,1	-7,3% ± 3,0	-26,8% ± 4,4	-29,2% ± 4,3	<0,0001	<0,0001
lipoproteína a	-27,9% ± 4,1	-4,3% ± 4,5	-4,0% ± 4,3	-23,6% ± 6,2	-23,9% ± 5,9	<0,0001	<0,0001
triglicéridos	-11,2% ± 4,6	-8,3% ± 4,8	-1,8% ± 4,5	-2,9% ± 6,6	-9,3% ± 6,4	0.6639	0.1454
C-HDL	9,1% ± 2,4	4,0% ± 2,5	1,7% ± 2,4	5,1 ± 3,5	7,4% ± 3,4	0.1491	0.0311
Pacientes en tratamiento basal con rosuvastatina 20mg/día							
Variable de eficacia primaria evaluadas	alirocumab 75mg SC cada 14d + ROS 20mg/d N=53	EZE 10mg/d + ROS 20mg/d N=50	ROS 20mg/d → 40mg/d N=52	ALI vs EZE	ALI vs ROS40	p ALI vs EZE	p ALI vs ROS40
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 24	-36,3% ± 7,1	-11,0% ± 7,2	-15,9% ± 7,1	-25,3% ± 10,1	-20,3% ± 10,1	0,0136	0,0453
Variables eficacia secundaria evaluadas	alirocumab 75mg SC cada 14d + ROS 20mg/d N=46	EZE 10mg/d + ROS 20mg/d N=46	ROS 20mg/d → 40mg/d N=47	ALI vs EZE	ALI vs ROS40	p ALI vs EZE	p ALI vs ROS40
% reducción c-LDL vs valor basal semana 12	-32,3% ± 5,2	-19,3% ± 5,4	-22,1% ± 5,3%	-12,9% ± 7,5	-10,2% ± 7,4	0,0861	0,1747
% variación variables lipídicas secundarias vs valor basal semana 24							
colesterol No-HDL	-31,4% ± 5,2	-12,9% ± 5,2	-11,2% ± 5,1	-18,4% ± 7,3	-20,1% ± 7,3	0,0133	0,0063
apolipoproteína B	-28,3% ± 4,3	-11,2% ± 4,3	-9,8% ± 4,1	-17,1% ± 6,1	-18,5% ± 6,0	0,0057	0,0024
lipoproteína a	-22,7% ± 5,1	-5,8% ± 4,6	-5,2% ± 4,8	-16,9% ± 6,8	-17,5% ± 7,0	0,0131	0,0123
triglicéridos	-8,7% ± 4,5	-11,1% ± 4,3	-9,9% ± 4,1	2,4% ± 6,2	1,2% ± 6,1	0,7039	0,8459
C-HDL	7,2% ± 2,3	-1,8% ± 2,3	1,5% ± 2,3	9,0% ± 3,3	5,7% ± 3,3	0,0072	0,0866

En los pacientes a tratamiento basal con rosuvastatina 10mg diarios, el porcentaje de pacientes de muy elevado y elevado riesgo cardiovascular que alcanzaron valores $\leq 70\text{mg/dL}$ y $\leq 100\text{mg/dL}$ respectivamente fue del 84,9% vs el 52,7% del grupo de ezetimiba y el 45,0% del grupo de rosuvastatina "dosis doble" (20mg/día). Las diferencias son estadísticamente significativas con NNTs respectivos de 4 (3-10) y 3 (2-5). Sin considerar el riesgo basal, el porcentaje de pacientes que alcanzaron cifras de c-LDL $\leq 70\text{mg/dL}$ y recibieron alirocumab fue del 77,8% vs 43,1% en el grupo ezetimiba y el 31,3% en el grupo de rosuvastatina 20mg/día. Los NNTs calculados en este caso fueron de 3 (2-7) y 3 (2-4) respectivamente.

En el caso de rosuvastatina 20mg basal, el porcentaje de pacientes de muy alto y alto riesgo cardiovascular que alcanzaron las cifras objetivo predefinidas de c-LDL ($\leq 70\text{mg/dL}$ y $\leq 100\text{mg/dL}$ respectivamente) fue del 66,7% frente al 52,2% de los que recibieron rosuvastatina 20mg + ezetimiba y el 40,1% de los que recibieron rosuvastatina 40mg/día. La diferencia entre alirocumab y ezetimiba + rosuvastatina 20mg/día no es estadísticamente significativa. Si lo es entre el I-PCSK9 y rosuvastatina 40mg con un NNT de 4 (3 a 14). Sin considerar el riesgo basal, el porcentaje de pacientes que alcanzaron cifras de c-LDL $\leq 70\text{mg/dL}$ en el grupo de alirocumab fue del 60,1% vs 43,6% en el grupo ezetimiba + rosuvastatina 20mg y 29,9% en el grupo rosuvastatina 40mg/día. Las diferencias son significativas (aunque por poco entre los dos primeros grupos) con NNTs calculados de 5 (3-28) y 4 (3-8) respectivamente.

Pacientes alto riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia familiar heterocigota o primaria: ODYSSEY LONG TERM)

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo.

Los pacientes (N= 2.341) se randomizaron en proporción 2:1 en dos grupos de tratamiento: alirocumab 150mg SC cada 14 días (N= 1.530) o placebo SC cada 14 días (780 pacientes). Los pacientes recibían tratamiento concomitante con terapia hipolipemiente oral. La duración de estudio fue de 78 semanas.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipocolesterolemia heterocigótica familiar (17,7% de los pacientes incluidos, determinado por genotipo o criterios clínicos) o con enfermedad cardiovascular estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica* con valores iguales o superiores a 70mg/dL de C-LDL (1.8mmol/L). Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas** (46,8% de los pacientes) o estatinas a las máximas dosis toleradas con o sin otros fármacos hipolipemiantes, al menos 4 semanas antes del inicio del estudio (6 semanas con fenofibrato). Se admitían otras terapias hipolipemiantes El tratamiento hipolipemiente continuó durante el desarrollo del estudio.

Criterios de exclusión: No se admitían otras estatinas salvo simvastatina, rosuvastatina o atorvastatina ni otros fibratos salvo fenofibrato. Insuficiencia cardíaca NYHA III-IV, PAS \geq 180mmHg, PAD \leq 110mmHg, uso de corticoides sistémicos en las seis semanas previas, triglicéridos > 400mg/dL, ClCr <30mL/min/1.73 m², HbA1c >10%, transaminasas 3 veces por encima del límite superior de normalidad, CPK 3 veces por encima del límite superior de normalidad, embarazo...

Variable principal de eficacia: porcentaje de variación en c-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal.

Variables secundarias de eficacia: porcentaje de cambio del colesterol LDL en la semana 72 respecto al nivel basal, proporción de pacientes que alcanzan valores de c-LDL \leq 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto a los valores basales en variables lipídicas secundarias en la semana 24.

Tipo de análisis: por intención de tratar (ITT).

Pérdidas: Se describieron 3 pérdidas en el grupo de alirocumab. En el grupo placebo 8 pacientes se excluyeron del análisis por ITT al no tener valores de C-LDL a las 24 semanas.

Resultados

Variable principal evaluada en el estudio	alirocumab 150mg cada 14d (N=1.550)	placebo (N=780)	Diferencia (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 24	-61,0% \pm 0,7	0,8% \pm 1,0	-61,9% \pm 1,3 (-64,3 a -59,4)	<0,001	NA
Variables secundarias evaluadas en el estudio	alirocumab 150mg cada 14d (N=1.550)	placebo (N=780)	Diferencia (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
% reducción c-LDL respecto valor basal Semana 72.	-52,4% \pm 0,9	3,6% \pm 1,3	-56,0% \pm 1,6 (-59,1 a -52,8)	<0,001	NA
% variación variables lipídicas secundarias vs valor basal Semana 24					
colesterol No-HDL	-51,6% \pm 0,6	0,7% \pm 0,9	-52,3% \pm 1,1 (-54,4 a -50,2)	<0,001	NA
apolipoproteína B	-52,8% \pm 0,7	1,2% \pm 1,0	-54,0% \pm 1,2 (-56,3 a -51,7)	<0,001	NA
colesterol total	-37,8% \pm 0,5	-0,3% \pm 0,7	-37,5% \pm 0,8 (-39,1 a -35,9)	<0,001	NA
lipoproteína A	-29,3% \pm 0,7	-3,7% \pm 1,0	-25,6% \pm 1,3 (-28,1 a -23,1)	<0,001	NA
triglicéridos	-15,6% \pm 0,8	1,8% \pm 1,2	-17,3% \pm 1,4 (-20,1 a -14,6)	<0,001	NA
c-HDL	4,0% \pm 0,4	-0,6% \pm 0,5	4,6% \pm 0,7 (3,3 a 5,9)	<0,001	NA
apolipoproteína A1	4,0% \pm 0,4	1,2% \pm 0,6	2,9% \pm 0,7 (1,6 a 4,2)	<0,001	NA
% pacientes con c-LDL \leq 70 mg/dL respecto valor basal Semana 24.	79,3%	8,0%	71,3% (68.6 a 74.1)	<0,001	2 (2)

*Coronary heart disease risk equivalents were defined as peripheral arterial disease, ischemic stroke, moderate chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate, 30 to <60 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area), or diabetes mellitus plus two or more additional risk factors (hypertension; ankle-brachial index of \leq 0.90; microalbuminuria, macroalbuminuria, or a urinary dipstick result of >2+ protein; preproliferative or proliferative retinopathy or laser treatment for retinopathy; or a family history of premature coronary heart disease).

**High-dose statin therapy was defined as a daily dose of 40 to 80 mg of atorvastatin, 20 to 40 mg of rosuvastatin, or 80 mg of simvastatin.

En un análisis post hoc de seguridad (así se menciona literalmente en la discusión de la publicación del ensayo), la tasa de eventos adversos cardiovasculares severos (conjunto de: muerte por enfermedad coronaria cardíaca, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico fatal o no fatal o angina inestable que precisa hospitalización) fue un 48% inferior para los pacientes que recibieron alirocumab vs los que recibieron placebo a 80 semanas de seguimiento (p= 0,02). Cuando todos los eventos adversos cardiovasculares fueron considerados (adición al "pull" previo de insuficiencia cardíaca

congestiva que precisa de hospitalización e isquemia coronaria que precisa de revascularización), las diferencias no fueron significativas. Tener en cuenta que se trata de un análisis de seguridad, no de eficacia.

<i>Análisis post hoc Odyssey Long Term</i>	<i>alirocumab 150mg SC cada 14d (N=1.550)</i>	<i>placebo (N=780)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>P</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
<i>Efectos adversos cardiovasculares severos A 80 semanas</i>					
<i>Muerte por enfermedad coronaria (incluye muerte por cualquier causa)</i>	4 (0,3%)	7 (0,9%)		0,26	
<i>Infarto de miocardio no fatal</i>	14 (0,9%)	18 (2,3%)		0,01	
<i>Ictus isquémico fatal o no fatal</i>	9 (0,6%)	2 (0,3%)		0,35	
<i>Angina inestable con hospitalización</i>	0 (0%)	1 (0,1%)		0,34	
<i>Total</i>	27 (1,7%)	26 (3,3%)	0,51 (0,3 a 0,89)	0,02	NA
<i>Otros eventos adversos cardiovasculares "menores"</i>					
<i>Insuficiencia cardiaca que precisa hospitalización</i>	9 (0,6%)	3 (0,4%)		0,76	
<i>Isquemia coronaria sometida a revascularización</i>	48 (3,1%)	24 (3,0%)		1	
<i>Total Eventos Adversos Cardiovasculares</i>	72 (4,6%)	40 (5,1%)		0,68	-

Asumimos que metodológicamente el siguiente planteamiento no es correcto pero cuando el propio artículo insinúa un resultado de eficacia a partir de parámetros de seguridad no vemos "habilitados" para hacer nuestras propias cálculas. La diferencia absoluta entre los porcentajes de riesgo en eventos adversos cardiovasculares mayores para el grupo activo y el control es del 1,6% y le calculamos un IC95% del 3% al 0,2%. El número necesario de pacientes que habría que tratar con alirocumab para evitar un evento cardiovascular mayor durante 80 semanas serían de 63 (IC95%: 34 a 500).

Este beneficio, de manera subjetiva, consideramos que se diluye aún más cuando sumados al pull anterior la insuficiencia cardiaca que precisa hospitalización y la isquemia coronaria sometida a revascularización muestran aún diferencias menores entre el grupo activo y el control.

Hipercolesterolemia sin esquema hipolipemiente basado en estatinas - alirocumab

Pacientes riesgo cardiovascular moderado (hipercolesterolemia familiar heterocigota o primaria): ODYSSEY MONO

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con ezetimiba.

Los pacientes se randomizaron en proporción 1:1 en dos grupos: alirocumab 75mg SC cada 14 días (N= 52) + placebo oral diario o ezetimiba 10mg/día + placebo SC cada 14 días (N= 51). La duración del estudio fue 24 semanas. La dosis de alirocumab se incrementó en la semana 12 a 150mg SC cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL ≥ 70 mg/dL (en lugar de los 100mg/dL considerados habitualmente en otros estudios debido a un error metodológico).

Criterios de inclusión/exclusión: pacientes adultos con hipercolesterolemia y valores de c-LDL comprendidos entre 100mg/dL y 190mg/dL. El riesgo cardiovascular calculado mediante las tablas SCORE era moderado (1% a 5% a 10 años). Los pacientes no debían haber recibido ningún tratamiento hipolipemiante en las 4 semanas previas al inicio del estudio. Se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica. No debía haberse empleado ningún fármaco hipolipemiante en las 4 semanas previas al inicio del estudio (6 semanas en el caso de los fibratos). Se excluyeron pacientes con valores de TG ≥ 400 mg/dL en la visita de inicio o cifras de tensión arterial sistólicas <160 mmHg o diastólicas >100 mmHg.

Variable principal de eficacia: porcentaje de variación en c-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal.

Variables secundarias de eficacia: porcentaje de cambio del colesterol LDL en la semana 12 respecto al nivel basal, proporción de pacientes con reducciones en las cifras de c-LDL superiores al 50% en la semana 12 y porcentaje de cambio respecto a los valores basales en variables lipídicas secundarias en la semana 24.

Tipo de análisis: por intención de tratar (ITT).

Resultados

Variable principal evaluada en el estudio	alirocumab 75mg/150mg SC cada 14d (N= 52)	ezetimiba 10mg/día (N=780)	diferencia (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
% reducción c-LDL respecto valor basal semana 24	-47,2% \pm 3,0	-15,6% \pm 3,1	-31,6% \pm 4,3 (-40,2 a -23,0)	<0,0001	NA
Variable principal evaluada en el estudio	alirocumab 75mg/150mg SC cada 14d (N= 52)	ezetimiba 10mg/día (N=780)	diferencia (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
% reducción c-LDL respecto valor basal Semana 12.	-48,3% \pm 3,0	-20,0% \pm 3,0	-28,4% \pm 4,0 (-29,1 a -26,8)	<0,0001	NA
% variación variables lipídicas secundarias vs valor basal. Semana 24					
colesterol No-HDL	-40,6% \pm 2,8	-15,1% \pm 2,9	-25,5% \pm 4,1 (-33,5 a -17,4)	<0,001	NA
apolipoproteína B	-36,7% \pm 2,3	-11,0% \pm 2,4	-25,8% \pm 4,2 (-32,3 a -19,2)	<0,001	NA
colesterol total	-29,6% \pm 2,1	-10,9% \pm 2,2	-18,7% \pm 3,0 (-24,7 a -12,7)	<0,001	NA
lipoproteína A	-16,7% \pm 3,7	-12,3% \pm 3,8	-4,4% \pm 5,3 (-14,8 a 5,9)	0.401	NA
triglicéridos	-11,9% \pm 4,2	-10,8% \pm 4,3	-1,2% \pm 5,9 (-12,7 a 10,3)	0.843	NA
c-HDL	6,0% \pm 1,9	1,6% \pm 1,9	4,4% \pm 2,7 (-1,0 a 9,8)	0.112	NA
apolipoproteína A1	4,7% \pm 1,6	-0,6% \pm 1,6	5,3% \pm 2,2 (0,9 a 9,8)	0.020	NA
% pacientes con disminución $\geq 50\%$ vs valor basal del c-LDL semana 12	58%	3%	55% (41 a 70)	<0,0001	2 (2-3)

Hipercolesterolemia e intolerancia a estatinas - evolocumab

Hipercolesterolemia primaria e Intolerancia a estatinas. Estudio GAUSS-2

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con ezetimiba.

Los pacientes fueron randomizados en proporción 2:2:1:1 en uno de los siguientes 4 brazos de tratamiento: evolocumab 140mg SC cada 14 días+ placebo oral diario, evolocumab 420mg SC cada 30 días + placebo oral diario, placebo SC cada 14 días + ezetimiba 10mg/día y placebo SC cada 30 días + ezetimiba 10mg/día. El periodo de estudio fue de 12 semanas.

Criterios de inclusión/exclusión: pacientes adultos (18-80 años) con hipercolesterolemia y valores de c-LDL superiores a cifras objetivo establecidas por el Nacional Cholesterol Education Program (NCEP). El 56% de los pacientes eran de alto riesgo coronario según clasificación del NCEP. Los pacientes se encontraban sin estatina o con estatina a dosis bajas, debían haber mostrado intolerancia a dos o más fármacos de este grupo terapéutico (incapacidad para tolerar ninguna dosis o aumentos de dosis por encima de la posología más baja disponible como consecuencia de la aparición de efectos adversos musculares intolerables).

Se excluyeron pacientes con hipertensión no controlada, hipo/hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo I o II con control subóptimo, insuficiencia cardiaca clase III-IV de la NYHA, arritmia no controlada y cifras de triglicéridos ≥ 400 mg/dL.

Variable principal de eficacia: porcentaje de variación de las cifras de c-LDL en la semana 12 con respecto al nivel basal, porcentaje de variación del valor medio del c-LDL en las semanas 10 y 12 con respecto al valor basal.

Variables secundarias de eficacia: porcentaje de pacientes que alcanzan cifras de c-LDL objetivo en función de su riesgo cardiovascular basal

Tipo de análisis: por intención de tratar (ITT).

Resultados

Variables primarias evaluadas	evolocumab 140mg SC cada 14d N=103	evolocumab 420mg SC cada 30d N=102	ezetimiba 10mg/d + placebo SC cada 14d N=51	ezetimiba 10mg/d + placebo SC cada 30d N=51	Diferencia (IC95%)	P	NNT (IC95%)
Variación c-LDL vs valor basal semana 12	-56,1% (-59,9% a -52,4%)	-52,6% (-55,7% a -49,5%)	-18,1% (-23,1 a -13,1)	-15,1% (-19,3 a -10,9)	EVO140 vs EZE -38,1% (-44 a -34) EVO420 vs EZE -37,6% (-43 a -34)	<0,001 <0,001	NA NA
Variación c-LDL, valor medio semana 10 y 12 vs valor basal	-56,1% (-59,7 a -52,5)	-55,3% (-58,3 a -52,3)	-19,2% (-23,9 a -14,5)	-16,6% (-20,6 a -12,6)	EVO140 vs EZE -36,9% (-42 a -32) EVO420 vs EZE -38,7% (-43 a -34)	<0,001 <0,001	NA NA
Variables secundaria evaluadas	evolocumab 140mg SC cada 14d N=103	evolocumab 420mg SC cada 30d N=102	ezetimiba 10mg/d + placebo SC cada 14d N=51	ezetimiba 10mg/d + placebo SC cada 30d N=51	Diferencia (IC95%)	P	NNT (IC95%)
% pacientes que alcanzan c-LDL objetivo (según riesgo basal)	74% (76)	75% (76)	6% (3)	8% (4)	EVO140 vs EZE -68% (-57 a -79) EVO420 vs EZE -67% (-55 a -78)	<0,001 <0,001	2 (1 a 2) 2 (1-2)

Se estima que entre el 10%-20% de los pacientes que reciben una estatina muestran algún grado de intolerancia a la misma. En el estudio, se detectaron eventos adversos a nivel muscular en el 12% de los pacientes que recibieron evolocumab y en el 23% de los que recibieron ezetimiba.

Hipercolesterolemia e intolerancia a estatinas - aliocumab

Hipercolesterolemia primaria, intolerancia a estatinas (RCV elevado/muy elevado): ODYSSEY ALTERNATIVE²⁹

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con ezetimiba y atorvastatina (grupos paralelos).

Los pacientes se randomizaron en proporción 2:2:1 en los siguientes brazos de tratamiento: aliocumab 75mg SC cada 14 días + placebo oral diario, ezetimiba 10mg/día + placebo SC cada 14 días y atorvastatina 20mg/día + placebo SC cada 14 días. Se incorporó el grupo activo con atorvastatina con la intención de confirmar la intolerancia (no se considera cada a evaluar eficacia del tratamiento ensayado). Se consideró un periodo denominado "run in", tras el periodo de lavado, durante el cual, durante 4 semanas los pacientes recibieron placebo oral y una inyección subcutánea de placebo con el objetivo también de retirar aquellos pacientes que refiriesen dolor muscular e intolerancia (se excluyeron 47/361 durante esta fase). El periodo de duración del estudio fue de 24 semanas. El protocolo del ensayo consideraba el incremento de dosis de aliocumab a 150mg SC cada 14 días en la semana 12 en aquellos pacientes que no habían alcanzado cifras de c-LDL ≤ 100 mg/dL en la semana 8. El periodo de estudio fue de 24 semanas.

Criterios de inclusión/exclusión: pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria y riesgo cardiovascular elevado o muy elevado (con valores de c-LDL ≥ 100 mg/dL y ≥ 70 mg/dL respectivamente) que hubiesen manifestado intolerancia a estatinas en forma de síntomas musculares (intolerancia al menos a 2 o más estatinas habiéndose empleado una de ellas a la dosis mínima aprobada de inicio). No se permitía el empleo de terapia hipolipemiente adicional.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 63 años con valor basal de c-LDL de 191,3mg/dL (81-577mg/dL). El 54,4% de los pacientes tenía un riesgo cardiovascular muy elevado, el 27,0% elevado y el 18,6% moderado*.

Se excluyeron pacientes con hipertensión no controlada, hipo/hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo I o II con control subóptimo, insuficiencia cardiaca clase III-IV de la NYHA, arritmia no controlada y cifras de triglicéridos ≥ 400 mg/dL.

Variable principal de eficacia: porcentaje de variación de las cifras de c-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal.

Variables secundarias de eficacia: porcentaje de cambio del colesterol LDL en la semana 12 respecto nivel basal, proporción de pacientes que reducen c-LDL a un valor < 70 mg/dL (riesgo cardiovascular muy elevado) ó < 100 mg/dL (riesgo cardiovascular

elevado) en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto a los valores basales en variables lipídicas secundarias en la semana 24.

Tipo de análisis: por intención de tratar (ITT), no incluimos los resultados correspondientes al análisis por protocolo/análisis completo. En el brazo de ezetimiba, tras la fase "run-in" se incluyen 125 pacientes pero sólo se considerará 122 de este brazo en el análisis ITT, desconocemos la razón de estas 3 pérdidas.

Resultados

Variables primarias evaluadas	alirocumab SC 75/150mg cada 14d N=126	ezetimiba 10mg/d N=122	diferencia (IC95%)	P	NNT (IC95%)
Variación c-LDL vs valor basal semana 24	-45,0% ± 2,2	-14,6% ± 2,2	-30,4% (-36,6 a -24,2)	<0,0001	NA
Variables primarias evaluadas	alirocumab SC 75/150mg cada 14d N=126	ezetimiba 10mg/d N=122	diferencia (IC95%)	P	NNT (IC95%)
Variación c-LDL vs valor basal semana 12	-47,0% ± 1,9	-15,6% ± 2,0	-31,5% (-36,9 a -26,1)	<0,0001	NA
Alcanzan objetivo c-LDL <70mg/dL RCV muy elevado ó <100mg/dL RCV elevado (%). semana 24	41,9% (52)	4,4% (5)	38% (28,7 a 47,3)	<0,0001	NA
% variación variables lipídicas secundarias vs valor basal. semana 24					
colesterol No-HDL	-40,2% ± 1,7	-14,6% ± 1,7	-25,6% (-30,4 a -20,8)	<0,0001	NA
apolipoproteína B	-36,3% ± 1,7	-11,2% ± 1,7	-25,1% (-29,8 a -20,4)	<0,0001	NA
colesterol total	-31,8% ± 1,4	-10,9% ± 1,4	-20,8% (-24,7 a -17,0)	<0,0001	NA
lipoproteína A	-25,9% ± 2,4	-7,3% ± 2,5	-18,7% (25,5 a -11,8)	<0,0001	NA
triglicéridos	-9,3% ± 2,7	-3,6% ± 2,8	-5,7% (-13,3 a 1,9)	0,14	NA
c-HDL	7,7% ± 1,7	6,8% ± 1,7	0,9% (-3,8 a 5,6)	0,70	NA
apolipoproteína A1	4,8% ± 1,2	2,9% ± 1,2	1,9% (-1,5 a 5,3)	0,28	NA

*Moderate cardiovascular risk was defined as a 10-year fatal cardiovascular disease (CVD) risk Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) of ≥1%-5%.

High cardiovascular risk was defined as the presence of at least one of the following: 10-year fatal CVD risk SCORE ≥5%; moderate chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate 30-60 mL/min/1.73m² according to the MDRD equation); type 1 or type 2 diabetes mellitus without target organ damage; or familial hypercholesterolemia.

Very high cardiovascular risk was defined as the presence of one or more of the following: documented history of coronary heart disease, ischemic stroke, peripheral artery disease, transient ischemic attack, abdominal aortic aneurysm, or carotid artery occlusion >50% without symptoms; carotid endarterectomy or carotid artery stent procedure; renal artery stenosis or renal artery stent procedure; or type 1 or type 2 diabetes mellitus with target organ damage.

De los pacientes que accedieron a la fase de tratamiento doble ciego, 141 (45%) recibía algún tratamiento hipolipemiante adicional (no se autorizaba uso de estatina ni ezetimiba fuera de la asignación por protocolo) como secuestrantes de ácidos biliares, ácido nicotínico, fenofibrato o ácidos grasos ω3. El 49,5% de los pacientes a tratamiento con alirocumab recibieron dosis doble de 150mg SC cada 14 días a partir de la semana 12 por no alcanzar las cifras de reducción predeterminadas en la semana 8.

A pesar de que no incluire en el análisis de eficacia, el porcentaje de reducción del c-LDL en el brazo de tratamiento con atorvastatina 20mg/día fue del -39,1% (diferencia no estadísticamente significativa para la variable primaria de eficacia). Durante la fase doble-ciego de 24 semanas abandonaron el tratamiento 30/126 pacientes del grupo alirocumab y 42/125 del grupo de ezetimiba.

Estudios de extensión - evolocumab

"Pull" pacientes estudios fase II y III evolocumab, estudio de extensión. Estudio OSLER I-II³⁰

Diseño: el estudio OSLER I en un ensayo abierto, randomizado, controlado, multicéntrico donde se incluyeron pacientes que habían participado en al menos 1 de los 5 estudios fase II realizados con evolocumab. El estudio OSLER II es otro ensayo abierto, randomizado, controlado, multicéntrico donde participaron pacientes incluidos en al menos uno de los siete estudios fase III realizados con evolocumab.

Independientemente del grupo de tratamiento asignado en el ensayo de partida, los pacientes seleccionables fueron nuevamente randomizados en la última visita del ensayo original. Se distribuyeron en proporción 2:1 en dos grupos: evolocumab + terapia estándar o terapia estándar únicamente (sin placebo subcutáneo). Evolocumab fue administrado a dosis de 420mg SC cada 30 días en el estudio OSLER I (N= 1.324 pacientes), en el estudio OSLER II (N= 3.128 pacientes) se administró a dosis de 420mg cada 30 días o 140mg cada 14 días en función de las preferencias del paciente. La duración de tratamiento fue de 56 semanas en el OSLER I y de 48 semanas en el OSLER II. Los pacientes incorporados representaron el 74,1% del total de pacientes que participaron en los ensayos fase II y III realizados con evolocumab. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 11,1 meses (11,0 a 12,8 meses).

Criterios de inclusión/exclusión: los pacientes incluidos no habían experimentado ningún efecto adverso que pudiese haber motivado su retirada del ensayo original, no debían padecer ninguna situación clínica inestable, no deberían precisar determinaciones bioquímicas que incluyesen determinación de parámetros lipídicos y pudiesen conducir a modificación de la terapia hipolipemiente basal. La edad media de los pacientes fue de 58 años y el 80,4% tenía al menos un factor de riesgo cardiovascular.

Variable principal de eficacia: incidencia de efectos adversos.

Variabes secundarias de eficacia: incidencia de efectos adversos severos, incidencia de efectos secundarios que condujeron a retirada del tratamiento (en el grupo de evolocumab), alteración de los niveles de CK y transaminasas hepáticas y desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-evolocumab.

Otra variable secundaria fue el porcentaje de variación en los niveles de c-LDL. Otros parámetros de eficacia analizadas fueron la variación en parámetros lipídicos secundarios (c-HDL, triglicéridos, colesterol total, apolipoproteínas A1/B y lipoproteína A.

Se predefinió un análisis sobre la incidencia de eventos adversos cardiovasculares durante el desarrollo del estudio

Tipo de análisis: se combinaron los resultados de ambos grupos.

Resultados

Variable primarias evaluada	evolocumab N=2.976	terapia estándar N= 1.489	HR (IC95%)	p
Cualquier evento adverso	2.060 (69,2%)	965 (64,8%)	-	-
Variables secundarias evaluadas	evolocumab N=2.976	terapia estándar N= 1.489		
Eventos adversos severos	222 (7,5%)	111 (7,5%)	-	-
Eventos adversos que motivaron la retirada de evolocumab	71 (2,4%)	NA	-	-
Alteración CK (nivel >5xLSN)	17 (0,6%)	17 (1,1%)	-	-
Alteración ALAT/ASAT (nivel >3xLSN)	31 (1%)	18 (1,2%)	-	-
Incidencia de eventos cardiovasculares (Total)	29 (0,95%)	31 (2,18%)	0,47 (0,28-0,78)	0,003
- muerte	4 (0,14%)	6 (0,41%)	-	-
- eventos coronarios (infarto de miocardio, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización coronaria)	22 (0,75%)	18 (1,30%)	-	-
- eventos cerebrovasculares (ictus, ataque isquémico transitorio)	4 (0,14%)	7 (0,47%)	-	-
- Insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización	1 (0,03%)	1 (0,07%)	-	-

Evolocumab redujo significativamente el c-LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 52 comparado con el grupo control ($p < 0,001$). Los efectos del tratamiento continuaron durante 124 semanas (reducción del c-LDL desde la semana 12 del estudio original hasta la semana 112 del estudio de extensión abierto.) También se redujeron de manera significativa otros parámetros lipídicos secundarios.

Si consideramos la reducción del riesgo en incidencia de eventos cardiovasculares como parámetro de eficacia y planteamos la diferencia en términos absolutos, la reducción del riesgo sería del 1% (prácticamente no significativo) con un número de pacientes necesario a tratar para evitar un evento adverso cardiovascular de 90.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Los estudios son metodológicamente correctos, todos ellos son ensayos aleatorizados, multicéntricos y en su mayoría con enmascaramiento doble ciego. En muchos de ellos se incluyen comparadores activos que representan el esquema terapéutico habitual actualmente empleado en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

El análisis principal de resultados (tanto a nivel de variables principales como secundarias) siempre se realiza por intención de tratar especificándose, en la mayor parte de los casos, el motivo de las escasas pérdidas de pacientes. Este análisis por intención de tratar se complementa con otros tipos de análisis que poco aportan.

Una limitación de estos estudios es la decisión de tomar la variación del c-LDL como principal medida de eficacia. Se trata de una variable subrogada o secundaria que no puede asociarse, por el momento, con disminución de morbilidad cardiovascular para estos fármacos. El “salto”: reducción c-LDL → reducción morbilidad cardiovascular es arriesgado. Tal afirmación no es superficial, existen ejemplos de fármacos que mostraron reducción de cifras de colesterol-LDL pero que finalmente, a pesar de las expectativas, no pudieron asociarse a beneficios en términos de morbilidad (incluso en algún caso, al contrario)^{31,32}. Los estudios que extraen, a partir de un análisis post-hoc (Long-TERM)²⁶ y otros análisis exploratorio de datos agregados³, conclusiones en este sentido, lo hacen desde una extrapolación de datos de eventos adversos y aún cuando los diésemos por aceptables, plantean dudas sobre su umbral de eficiencia.

Insistiendo sobre la misma idea, las estatinas, han mostrado sobradamente su papel en la reducción de la morbilidad cardiovascular en diferentes ensayos (todas, salvo pitavastatina). Su capacidad para disminuir los niveles plasmáticos de c-LDL ha sido considerada como razón principal de este beneficio pero hay decenas de publicaciones que hacen referencia a otras propiedades que también podrían contribuir. Hasta qué punto, estas otras propiedades de las estatinas (efecto antiinflamatorio, estabilizante de placa, acción antioxidante, mejora de la funcionalidad del endotelio vascular...), más allá de la propia disminución del c-LDL, son responsables de efecto final, es desconocido pero parece que, a largo plazo, la asociación de las estatinas con la reducción de la morbilidad cardiovascular es más compleja que la mera bajada de las cifras de c-LDL plasmático.

Independientemente de estas consideraciones, la EMA y otras agencias reguladoras establecen que la finalidad de cualquier terapia hipolipemiente no debe ser disminuir unos parámetros lipídicos alterados sino prevenir morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a dichas alteraciones. El propio informe de posicionamiento terapéutico de evolocumab señala: “En cualquier caso, el objetivo último del tratamiento es la reducción de los acontecimientos cardiovasculares, más allá del control de los parámetros lipídicos, siendo los acontecimientos cardiovasculares mayores (MACE: muerte por cualquier causa, infarto de miocardio e ictus) la variable compuesta más adecuada para evaluar la eficacia de tratamientos hipolipemientes en ensayos clínicos”. Asimismo, parece claro que un tratamiento hipolipemiente debería instaurarse no exclusivamente a causa de una cifra concreta de c-LDL si no a partir de una valoración más compleja del riesgo cardiovascular individual.

Otro aspecto llamativo es el elevado porcentaje de pacientes que por circunstancias diversas no son aleatorizados tras su selección inicial como candidatos a ser incluidos en el protocolo de estudio. Para evolocumab, el 45,2% de los pacientes no son randomizados tras el screening inicial, los porcentajes varían desde el 57,3% del estudio DESCARTES al 3,8% del TESLA. En el caso de alirocumab varían desde el 58,6% del estudio OPTIONS II y el 18,6% del estudio FH I, con un valor medio del 46,4% en el conjunto de estudios fase III de pacientes que participaron en el screening inicial y finalmente no fueron aleatorizados.

Esta elevada tasa de rechazos es indicativa de que la selección de pacientes constituirá un punto crítico a la hora de establecer el acceso a estos fármacos. Los criterios de exclusión considerados en los diferentes estudios son numerosos y corresponden a situaciones habituales en nuestro entorno clínico diario, no existe evidencia que avale plena eficacia y seguridad de uso de estos

agentes en pacientes con las siguientes circunstancias: niveles de triglicéridos en ayunas >400mg/dl, eventos cardiovasculares graves recientes, insuficiencia cardiaca grados III-IV de la NYHA, enfermedad renal ó hepática grave, diabetes tipo I o II con deficiente control, hipertensión arterial no controlada, arritmia cardiaca no controlada...

Respecto a la edad, el 27% de los pacientes que recibieron evolocumab tenía >65 años mientras que el 3,3% de los incluidos era >75 años. Para alirocumab, el 37% de los pacientes incluidos en sus estudios tenía >65 años mientras que el 9,1% era >75 años. La eficacia y seguridad de estos agentes no ha sido adecuadamente establecida en mayores de 75 años.

Para evolocumab, respecto al riesgo cardiovascular de los pacientes incluidos en los estudios, la distribución para algunos de los principales ensayos se aprecia en la siguiente tabla recogida del informe de posicionamiento terapéutico.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características basales	20110114 Mendel-2	20110115 Laplace-2	20110117 Rutherford-2	20110116 Gauss-2
Edad (años). Media (SD)				
	53(12)	60 (10)	51 (13)	62 (10)
Cardiopatía isquémica				
	<1%	23%	31%	29%
Diabetes Mellitus tipo 2				
	<1%	16%	7%	20%
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica				
	10%	20%	59%	32%
Riesgo según guía ESC/EAS (%)				
Muy elevado	8%	43%	42%	56%
Elevado	2%	5%	58%	9%
Moderado	57%	43%	0%	29%
Bajo	33%	9%	0%	6%
LDL-C (mg/dL). Media (SD)				
	142,9 (22,9)	109,1 (41,1)	155,5 (44,9)	193,1 (58,5)

Para al alirocumab, el porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado representa más del 90% de la población incluida en sus estudios.

Si bien la distribución de pacientes en base al perfil de riesgo cardiovascular puede considerarse adecuada (especialmente para alirocumab), los estrictos criterios de exclusión considerados para ambos I-PCSK9 hacen que seguramente no se encuentren fielmente representadas algunas características comunes presentes en pacientes del día a día (presencia de diabetes no adecuadamente controlada, insuficiencia cardiaca clase III-IV...).

Otro aspecto que probablemente escapa a la finalidad última de estos estudios pero que hubiese sido interesante caracterizar, es la adherencia previa al tratamiento hipolipemiente oral por parte de la población incluida. Únicamente se exigía cumplimiento terapéutico estricto durante las 4 semanas previas al inicio del ensayo. Se planteará, en relación al uso futuro de estos fármacos, la duda de hasta qué punto debe tratarse un paciente con mal control lipídico y mala adherencia al tratamiento con estatinas u otros agentes orales... ¿Deben beneficiarse estos pacientes de estos nuevos agentes cuando su situación es derivada, cuando menos parcialmente, de un mal cumplimiento terapéutico?, ¿debe exigirse una adherencia previa?... En caso afirmativo, ¿cómo se determinaría esta?, ¿durante cuánto tiempo se exigiría?.

Por último, una limitación adicional de los estudios es su escasa duración con valoración de eficacia y seguridad a 12 semanas en la mayor parte y a 24 semanas en una proporción menor de los ensayos. El estudio de mayor duración abarcó 52 semanas y en otros casos se consideraron fases de extensión abiertas. No obstante, para tratamientos que en principio se presuponen crónicos y correspondientes a terapias biológicas con sus dudas sobre posible pérdida de eficacia

y potencial aparición de problemas de seguridad con el tiempo, es deseable diseños con duraciones superiores.

Uno de los aspectos que resultaría interesante explotar es la posibilidad de optimización terapéutica de los anti-PCSK-9. Implicaría emplear aquella dosis mínima eficaz que permite alcanzar y mantener una cifra objetivo de c-LDL; para ello se podría ajustar bien la frecuencia de administración o bien la dosis a administrar por inyección (más difícil al disponer de apenas dos "juegos de dosis" en el caso de alirocumab y una única para evolocumab). Está claro que esta posibilidad permitiría optimizar el empleo de estos fármacos, hacer más eficiente su uso y minimizar el riesgo de efectos secundarios derivados de concentraciones de c-LDL excesivamente bajas; esta estrategia estaría amparada incluso por la ficha técnica de alirocumab que señala que debe emplearse la mínima dosis que logre el objetivo terapéutico de c-LDL.

Pensamos que existe margen para plantear la posibilidad de alargamiento del intervalo posológico y optimización terapéutica de los anti-PCSK9 (ver punto 7 del presente informe). Idealmente, una vez alcanzado el valor objetivo de c-LDL, debería disponerse de un procedimiento de ajuste posológico que, determinando periódicamente los valores de c-LDL, permitiese adaptar a cada paciente aquella dosis mínima eficaz que permita alcanzar cifras objetivo. Sería una aproximación similar a la que se realiza con los valores de hemoglobina y el uso de eritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal crónica por ejemplo.

Por otro lado, resultará también importante definir claramente la manera de caracterizar la intolerancia a estatinas como criterio de acceso a la terapias con estos agentes.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Como ya se ha mencionado, aún estos agentes no han mostrado beneficio en términos de reducción de mortalidad cardiovascular. Han mostrado eficacia en reducción de uno de los factores relevantes que condicionan el riesgo cardiovascular, el c-LDL, así como en otros parámetros lipídicos secundarios.

Están en marcha estudios importantes (en número de pacientes y duración) que tratarán de demostrar el efecto de los inhibidores del PCSK-9 sobre la morbimortalidad cardiovascular cómo en su día se demostró para las estatinas (estudios TAUSSIG, FOURIER...).

La capacidad de los inhibidores del PCSK-9 para disminuir las cifras de c-LDL es importante, las reducciones observadas se diluyen si el comparador es una estatina a dosis altas (especialmente atorvastatina o rosuvastatina) o sí se emplea adicionalmente ezetimiba. Es aceptable considerar que frente a la terapia hipolipemiente estándar, los inhibidores del PCSK-9 ofrecerían reducciones adicionales de (al menos) el 30% del c-LDL plasmático. No obstante, hay estudios como el ODYSSEY OPTIONS II donde se observa que para alirocumab estos porcentajes son inferiores frente a rosuvastatina a dosis de 40mg.

Esta capacidad para disminuir los niveles séricos del c-LDL se manifiesta rápidamente, a las pocas semanas de haberse iniciado el tratamiento.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No existe evidencia disponible en este sentido.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Evaluaciones publicadas, cómo la realizada en Andalucía, consideran ambos fármacos como alternativas terapéuticas equivalentes.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Describimos los principales metanálisis localizados:

McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab³⁹.

En septiembre de 2015 se revisaron las bases de datos OVID-MEDLINE, Cochrane, SCOPUS y clinicaltrials.gov para localizar los ensayos clínicos de alirocumab o evolocumab frente comparador activo que ofreciesen resultados en términos de beneficio clínico (por ejemplo enfermedad cardiovascular), variación en variables lipídicas y seguridad. La información de dichos ensayos clínicos fue solicitada a los promotores de dichos estudios. Estos fueron analizados individualmente y se seleccionaron aquellos que cumplieran con una serie de criterios predefinidos (ver referencia).

Se localizaron 17 ensayos clínicos de calidad. En ninguno de ellos se presentaron beneficios en términos de resultados clínicos primarios (enfermedad cardiovascular). No se localizaron comparaciones directas entre ambos agentes. Los dos mostraron capacidad para reducir los niveles de colesterol c-LDL y otras variables lipídicas secundarias. Alirocumab demostró especial capacidad en reducir significativamente el c-LDL a 12-24 semanas en los siguientes grupos: a) hipercolesterolemia familiar heterocigota y b) pacientes con riesgo cardiovascular elevado que no alcanzaron valores objetivo de c-LDL con estatina optimizada. Evolocumab mostró la mayor capacidad de disminución del c-LDL en: a) pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota u homocigota, b) pacientes intolerantes a estatinas y c) pacientes con perfil diverso de riesgo cardiovascular y niveles elevados de c-LDL.

Con los datos disponibles, hay evidencia de falta de capacidad para la prevención de eventos cardiovasculares a 52-78 semanas para ambas opciones (alirocumab vs ezetimiba, alirocumab vs placebo, evolocumab vs placebo). Únicamente una fase de extensión abierta de dos estudios arrojó diferencias en este sentido en favor de los nuevos agentes pero los autores señalan que los datos son insuficientes para extraer conclusiones (estudios de fase abierta, falta de consistencia en los datos y baja precisión de los intervalos).

No se pueden establecer conclusiones en términos de seguridad salvo quizá una mayor asociación entre alirocumab y reacción en el lugar de inyección y mayor tasa de notificación de efectos adversos globales para alirocumab.

Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials³⁴.

Se revisaron las Bases de Datos de PubMed, Embase y Cochrane para localizar aquellos ensayos clínicos donde un inhibidor del PCSK9 hubiese sido comparado frente otra estrategia terapéutica (incluyendo placebo) en pacientes con hipercolesterolemia. Se consideraron también estudios referenciados en los Congresos de la Asociación Americana de Cardiología y otras Sociedades científicas relevantes en el año 2014 (aún no publicados en aquel momento).

Se incluyeron 25 ensayos clínicos, tanto fase II como fase III, con 12.200 pacientes. Se excluyeron ensayos no randomizados, no comparativos, estudios farmacocinéticos, estudios in vivo/in vitro y realizados en animales. Las variables de seguridad primarias consideradas fueron la tasa de eventos adversos mientras que las variables de eficacia principales analizadas fueron el porcentaje y reducción absoluta en los valores de c-LDL. Otras variables secundarias consideradas fueron la tasa de reducción del c-LDL a 52 semanas para evolocumab y otras variaciones de parámetros lipídicos estratificadas por dosis de tratamiento empleada y duración del ensayo.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasa acumulada de eventos adversos graves. Desglosados, se observa una mayor predisposición para alirocumab para provocar reacciones en el lugar de inyección (RR: 1,48 IC95%: 1,05-2,09) frente a placebo. Para alirocumab se registran quince muertes (11/3.363) por 11 para placebo (11/992) y 7 para ezetimiba (7/862); esta diferencia es estadísticamente significativa vs placebo (RR: 0,43 IC95%: 0,19 a 0,92 $p=0,04$). No hay diferencias en incidencia de efectos secundarios entre las dosis de 75mg y 150mg de alirocumab y la de 140mg y 420mg para evolocumab.

La administración mensual de 420mg de evolocumab vs placebo reduce de forma significativa el c-LDL un 54,6% (IC95%: 50,5%-58,7), en términos absolutos, la reducción es de 78,9mg/dL (IC95%: 68,9-88,9). Frente ezetimiba lo hace un 36,3% (IC95%: 33,9%-38,8%). Asimismo, evolocumab aumenta de manera significativa los niveles c-HDL frente placebo y ezetimiba. Valores similares o incluso superiores se registran para la administración de 140mg cada 2 semanas.

En el caso de alirocumab, para dosis de 75mg o 150mg cada 2 semanas, la reducción media relativa del c-LDL es del 52,6% (IC95%: 47,0%-58,2%) frente placebo y del 29,9% (IC95%: 26,9%-32,9%) frente ezetimiba. Se asocia también a aumentos significativos en los niveles del c-HDL.

Señalar que de los 25 ensayos clínicos incluidos, nueve de ellos (más de la tercera parte) no estaban publicados en el momento de la realización del estudio. Los datos correspondientes a estos nueve trabajos finalmente incluidos en el metanálisis, fueron obtenidos a partir de su

presentación provisional (y parcial) en los Congresos de 2014 de la American Heart Association (AHA) y la European Society of Cardiology (ESC).

Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials³⁶.

Se incluyeron aquellos ensayos clínicos randomizados de duración superior a 8 semanas que empleaban un inhibidor del PCSK-9 para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se revisaron las bases de datos de Pubmed, Cochrane y Embase. Se consideraron los estudios publicados hasta el 19 de marzo de 2015.

Se incluyeron 20 ensayos clínicos con 9.880 pacientes. Ambos inhibidores del PCSK-9 redujeron significativamente el colesterol LDL (diferencia media: -65.29mg/dL; IC95%: -58,49 a -72.08), colesterol total (diferencia media: -60,04mg/d; IC95%: -50,13 a -69,95), triglicéridos (diferencia media: -12.21mg/dL; IC95%: -8,22 a -16.21), apolipoproteína B (diferencia media: -41.01mg/dL; IC95%: -35.94 a -46.07), lipoprotein A (diferencia media -0,94, IC95%: -0.77 a -1.12) y elevaron las cifras de c-HDL (diferencia media = 3.40mg/dL; IC95%: 3,12 a 3,68) y apolipoproteína A1 (diferencia media: 6,75mg/dL; IC95%: 4,64 a 8,86).

No hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos severos o graves. Tampoco hubo diferencias en cuanto a abandonos de tratamiento frente a otras alternativas de tratamiento (placebo o ezetimiba).

Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U, Hartfield E, Allcott K, Dent R et al. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia³⁸.

La revisión incluyó ensayos clínicos fase III publicados en inglés antes del 20 de octubre de 2016, realizados con evolocumab y alirocumab, en pacientes con hipercolesterolemia. También se incluyeron datos preliminares de ensayos clínicos fase III de ambos fármacos presentados en Congresos Científicos antes de noviembre de 2015.

Se incluyeron 12 estudios de alirocumab y nueve de evolocumab (aproximadamente 10.000 pacientes). La mayor parte de los trabajos incluyeron pacientes con hipercolesterolemia y los mejores resultados se obtuvieron para para la combinación de anti-PCSK9 y estatina. Un 87% de los pacientes que recibieron alirocumab y un 98% de los que fueron tratados con evolocumab alcanzaron cifras objetivo de c-LDL. Ambos anticuerpos fueron bien tolerados.

La única conclusión válida de esta revisión es que ambos fármacos contribuyen a alcanzar cifras objetivo de c-LDL asociados a tratamiento hipolipemiante o en monoterapia en pacientes intolerantes a estatinas.

Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gqurbel PA, Tantry U, Lin Y et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis³⁷.

El metanálisis tiene como objetivo caracterizar la eficacia y seguridad de los agentes anti-PCSK9 en pacientes adultos con hipercolesterolemia. Se revisaron las bases de datos Medline, PubMed y Google Scholar así como *clinicaltrials.gov* y actas de Congreso Científicos con el objetivo de localizar ensayos clínicos fase II y III donde se comparase el uso de anti-PCSK9 frente otras estrategias. El periodo de análisis abarcó hasta abril de 2015.

La variable principal de eficacia considerada fue la mortalidad por cualquier causa. Se evaluaron otras variables secundarias de eficacia como la mortalidad de origen cardiovascular, la tasa de infarto de miocardio o la tasa de eventos adversos graves.

Dos revisores analizaron la calidad de los estudios localizados. Se incluyeron finalmente 24 ensayos clínicos y 10.159 pacientes. Comparado con cualquier estrategia que no contemplase el uso de agentes anti-PCSK-9, el empleo de estos anticuerpos se asoció con una reducción de las cifras de c-LDL (diferencia: -47.49% [IC95%: -69.64% a -25.35%]; $p < 0,001$) y de otras variables lipídicas secundarias. Respecto a la mortalidad por cualquier causa, se asoció de manera significativa con el empleo de los nuevos agentes (OR: 0,45 [IC95%: 0,23 a 0,86] $p=0,015$), no así con la mortalidad cardiovascular (OR: 0,50 [IC95%: 0,23 a 1,10] $p=0,084$).

La incidencia de infarto agudo de miocardio fue significativamente inferior en los pacientes que recibieron un inhibidor de PCSK-9 (OR: 0,49 [IC95%: 0,26 a 0,93] $p=0,030$). La tasa de efectos adversos fue similar entre la estrategia basada en el uso de anticuerpos y cualquiera alternativa considerada, únicamente se asocia el empleo de los primeros con menor aumento de los niveles de creatinina sérica (OR: 0,72 [IC95%: 0,54 a 0,96] $p= 0,026$).

El estudio concluye que el empleo de anticuerpos anti-PCSK9 es seguro y efectivo en pacientes con hipercolesterolemia aunque reconoce como limitación principal del ensayo que carecía de pocos datos de beneficio clínico real.

El metanálisis emplea datos procedentes de ensayos clínicos que en ningún caso tienen como objetivos de eficacia variables duras como las que sí considera dicho metanálisis. La mayor parte de datos relativos a beneficios en términos clínicos "reales" y potentes procede de fases de extensión abierta y análisis post-hoc.

El número de casos referenciados es muy pequeño (de ahí la amplitud de los intervalos de confianza y la baja precisión) y las reducciones absolutas muy bajas. En las gráficas del metanálisis no se reflejan los datos comparativos desglosados frente a cada una de las distintas estrategias alternativas al anticuerpo ensayadas. Por ejemplo, en el caso de mortalidad por cualquier causa, se encuentran 19 muertes en pacientes tratados con un anti-PCSK-9 (N= 6.187), tasa igual a 0,31% y 21 muertes en el resto de brazos (N= 3.971), tasa igual a 0,53%. Diferencia absoluta de 0,23%.

Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis⁸⁸.

Metanálisis que incluye los ensayos clínicos randomizados fase III donde participasen pacientes con hipercolesterolemia primaria y que comparasen eficacia y seguridad de un agente anti-PCSK9 vs placebo y/o ezetimiba.

Se revisaron las bases de datos Medline, PubMed, Cochrane y *ClinicalTrials.gov*. Se incluyeron 17 ensayos clínicos con 13.083 pacientes (anti-PCSK9= 8.250, placebo =3.957 y ezetimiba =846). El valor basal de c-LDL de los pacientes participantes fue 122 ± 36 mg/dL. Los anticuerpos frente al PCSK9 redujeron los niveles de c-LDL un 57% respecto a placebo ($p < 0,001$) y un 36,1% vs ezetimiba ($p < 0,001$).

El uso de los anticuerpos se asoció a una disminución en la mortalidad por cualquier causa [OR 0.43 (IC95%: 0.22-0.82), $p = 0.01$] y con un aumento de la incidencia de efectos adversos neurocognitivos [OR 2.34 (CI 95%: 1.11-4.93), $p = 0.02$]. En ambos casos en comparación frente placebo. El NNT calculado para la mortalidad por cualquier causa es 345 pacientes (IC95%: 252 a 1.094). Para los efectos adversos neurocognitivos, el "number need to harm" es 269 (93 a 3.257). El uso de un anti-PCSK9 no se asoció de manera significativa con una disminución en la mortalidad cardiovascular.

El estudio concluye que el empleo de anticuerpos anti-PCSK9 es capaz de disminuir la mortalidad en pacientes con hipercolesterolemia primaria y niveles elevados de c-LDL y representa una alternativa en casos de intolerancia a estatinas y en casos de falta de eficacia de otras terapias hipolipemiantes.

De nuevo, el número de muertes por cualquier causa o de origen cardiovascular es muy pequeño (tasa del 0,2% para los anti-PCSK9 en ambos casos frente el 0,5% y 0,3% para placebo respectivamente). La diferencia absoluta de riesgo muy pequeña y los NNT calculados muy altos y poco precisos. En el caso de los eventos adversos neurocognitivos, las tasas observadas son del 0,7% para los pacientes que recibieron un anticuerpo y el 0,3% de los que recibieron placebo.

5.3.b Comparaciones indirectas

5.3.b.1 Comparaciones indirectas publicadas

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No se dispone de ninguna comparación indirecta ni propia ni ajena. Las únicas comparaciones que se establecen entre ambos agentes proceden de pequeñas diferencias observadas en algún metanálisis o revisión sistemática; sus autores se atreven a expresar las mismas a raíz de desglosar resultados en variables concretas para cada fármaco y medir diferencias. Pero las conclusiones que se pueden extraer son escasas dado que el comparador no es igual siempre, los tiempos de medida de esas variables pueden no coincidir, las características basales las poblaciones son distintas...

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guía Uptodate. Treatment of lipids (including hypercholesterolemia) in primary prevention⁸⁹.

En relación al uso de anticuerpos anti-PCSK9 en prevención primaria en pacientes con hipercolesterolemia, el autor señala que éstos no han sido adecuadamente evaluados en esta indicación de uso. Su coste, necesidad de inyección y la ausencia de datos de seguridad a largo

plazo hacen que únicamente deban considerarse en pacientes de muy alto riesgo que no toleran estatinas.

Los autores consideran que en prevención primaria no es preciso marcar un valor objetivo de c-LDL a alcanzar. La estrategia terapéutica a implementar debe guiarse en base al riesgo cardiovascular basal calculado y el beneficio global que implicaría introducir una estatina. En caso de no alcanzarse el objetivo deseado, consideran que no debe asociarse un segundo agente hipolipemiente debido a la existencia de datos contradictorios en relación al beneficio que se obtendría. En prevención primaria, es en pacientes de elevado riesgo cardiovascular (riesgo a 10 años $\geq 20\%$) e intolerantes a estatina, donde plantean la única posibilidad de uso de un inhibidor del PCSK-9 (en otros intolerantes a estatinas y menor riesgo cardiovascular recomiendan no emplear ningún hipolipemiente).

Guía Uptodate. Treatment of lipids (including hypercholesterolemia) in secondary prevention⁴⁰.

La experiencia con anticuerpos anti-PCSK9 es pequeña. Se desconocen sus beneficios a largo plazo, los estudios disponibles son de corto seguimiento y con número limitado de eventos clínicos detectados. No obstante, parece que estos fármacos podrían reducir de manera substancial el riesgo de acontecimientos cardiovasculares severos y la mortalidad.

La cifra objetivo de c-LDL a alcanzar es controvertida y plantea en pacientes de alto riesgo cardiovascular una reducción $>50\%$ y valor objetivo $\leq 100\text{mg/dL}$. Consideran válido un descenso menor al 50% pero con valor final $<70\text{mg/dL}$. En el caso de que no se alcancen alguna de estas dos premisas (descenso $>50\%$ y/o valor final c-LDL $>100\text{mg/dL}$ con la excepción comentada) sugieren introducir un segundo hipolipemiente.

En pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, la cifra objetivo de c-LDL es $\leq 70\text{mg/dL}$ con reducción superior al 50% . Si no se alcanza alguna (o ambas) de estas recomendaciones, debería introducirse un segundo hipolipemiente.

Respecto al empleo de inhibidores del PCSK-9, consideran específicamente el uso de los mismos en pacientes intolerantes a estatinas y elevado o muy elevado riesgo cardiovascular.

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Agosto 2016⁴¹

El cálculo del riesgo cardiovascular total se realiza mediante el empleo de las tablas SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) que dará lugar a la clasificación del paciente en alguna de las siguientes categorías.

Riesgo cardiovascular muy elevado (Very high-risk)	<ul style="list-style-type: none"> • Documented cardiovascular disease (CVD), clinical or unequivocal on imaging. Documented CVD includes previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft surgery (CABG)) and other arterial revascularization procedures, stroke and transient ischaemic attack (TIA), and peripheral arterial disease (PAD). Unequivocally documented CVD on imaging is what has been shown to be strongly predisposed to clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. • DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia. • Severe CKD (GFR $<30\text{ mL/min/1.73 m}^2$). • A calculated SCORE $\geq 10\%$ for 10-year risk of fatal CVD.
Riesgo cardiovascular elevado (High-risk)	<ul style="list-style-type: none"> • Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol $>8\text{ mmol/L}$ ($>310\text{ mg/dL}$) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP $\geq 180/110\text{ mmHg}$. • Most other people with DM (some young people with type 1 diabetes may be at low or moderate risk). • Moderate CKD (GFR $30\text{--}59\text{ mL/min/1.73 m}^2$). • A calculated SCORE $\geq 5\%$ and $<10\%$ for 10-year risk of fatal CVD.
Riesgo cardiovascular moderado (Moderate-risk)	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE is $\geq 1\%$ and $<5\%$ for 10-year risk of fatal CVD.
Bajo Riesgo cardiovascular (Low-risk)	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE $<1\%$ for 10-year risk of fatal CVD

ACS= acute coronary syndrome; AMI= acute myocardial infarction; BP= blood pressure; CKD= chronic kidney disease; DM= diabetes mellitus; GFR= glomerular filtration rate; PAD= peripheral artery disease; SCORE= systematic coronary risk estimation; TIA= transient ischaemic attack.

Se definen las siguientes estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y los niveles de colesterol LDL.

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A
≥5 to <10, or high-risk	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

CV= cardiovascular; LDL-C= low-density lipoprotein cholesterol; SCORE= Systematic Coronary Risk Estimation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cIn patients with myocardial infarction, statin therapy should be considered irrespective of total cholesterol levels

Dado su mecanismo de acción, estos fármacos son efectivos en reducción de niveles plasmáticos de c-LDL en pacientes con capacidad de expresar receptores LDL en el hígado. Por tanto, una aproximación farmacológica con estos agentes será efectiva en la mayor parte de los casos (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota y -en un menor nivel- hipercolesterolemia familiar homocigota y capacidad residual para expresar receptores LDL).

Pacientes con elevado riesgo cardiovascular, hipercolesterolemia familiar heterocigota, hipercolesterolemia familiar homocigota y tratamiento hipolipemiente oral a dosis máxima (ya en prevención primaria o secundaria y/o en aféresis) o intolerantes a estatinas con niveles elevados de c-LDL persistentemente serían candidatos a recibir un anti-PCSK9 según este documento.

Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia:

Recomendación	Grado	Nivel de evidencia
Prescribir estatina a dosis máxima o dosis máxima tolerada para alcanzar cifras objetivo.	I	A
En caso de intolerancia a estatina, debería considerarse asociar secuestrador de ácidos biliares u otro hipolipemiente.	IIa	C
Si no se alcanza la cifra objetivo, debería plantearse asociar estatina con un inhibidor de la absorción de colesterol.	IIa	B
Si no se alcanza la cifra objetivo, debería considerarse asociar a estatina un secuestrador de ácidos biliares.	IIb	C
En pacientes de muy alto riesgo y niveles de c-LDL persistentemente elevados a pesar de tratamiento con estatinas a dosis máxima tolerada (en combinación con ezetimiba) ó si intolerancia a las mismas, debería plantearse un anti-PCSK9.	IIb	C

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

AEMPS. Informe Posicionamiento Terapéutico evolocumab (marzo 2016) y alirocumab (abril 2016) ^{41,42}.

Ambos informes concluyen que evolocumab y alirocumab se financien en las siguientes situaciones:

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no controlados (c-LDL >100mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatinas (con o sin otros agentes hipolipemiantes).
- Pacientes con hipercolesterolemia primaria no familiar o dislipemia mixta y enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y/o enfermedad arterial periférica), no controlados (c-LDL >100mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatinas (con o sin otros agentes hipolipemiantes).
- Cualquiera paciente de los grupos anteriores que sean intolerantes a estatinas o donde estén contraindicadas y con C-LDL >100mg/dL.

Además se contempla la siguiente situación de financiación para evolocumab:

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota no controlados (c-LDL >100mg/dL) con dosis máximas toleradas de estatinas.

Además, ambos informes señalan que el empleo de ambos agentes debe plantearse únicamente si se ha descartado falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas prescritas.

Se definen unos límites de c-LDL objetivo idénticos a los valores considerados en los ensayos clínicos pivotaes. Se aceptan como válidos y no se plantea discusión sobre si las indicaciones financiadas deberían ajustarse a un riesgo cardiovascular global y no a una cifra concreta de c-LDL. El informe de posicionamiento deja margen a varias interpretaciones, considera que el uso de estas terapias debe plantearse siempre y cuando se haya contrastado que las medidas higiénico-dietéticas oportunas han sido implementadas por el paciente: ¿Debe descartarse el uso de este fármaco en pacientes que continúen fumando o si el paciente no realiza un ejercicio físico adecuado (sedentarismo)?, ¿cómo valorar y evaluar estos aspectos?...

Se establece que la intolerancia a estatinas debe definirse a través de los siguientes puntos: 1) Incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis; 2) Asociada con efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías de laboratorio significativas; 3) Resolución de síntomas o de las anomalías de laboratorio, o mejora significativa, tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina; 4) Síntomas o anomalías de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia a estatinas.

Ninguno de los IPT posiciona claramente el empleo de ezetimiba (ya sea en combinación o en monoterapia).

NICE. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance. (22 de junio de 2016)⁴³.

El documento recomienda evolocumab como opción de tratamiento en hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, sólo si:

- La dosis son 140mg cada 14 días.
- Los valores de c-LDL están persistentemente elevados por encima de los umbrales señalados en la siguiente tabla a pesar del uso de agentes hipolipemiantes orales a dosis máxima tolerada.
- La compañía que comercializa evolocumab proporciona el fármaco con el descuento negociado (confidencial).

	Sin ECV	Con antecedentes de ECV	
		Alto riesgo de ECV	Muy alto riesgo ECV
Hipercolesterolemia primaria no familiar. Dislipemia mixta.	No recomendado (independientemente c-LDL)	Recomendado sí c-LDL >155mg/dL	Recomendado sí c-LDL >135mg/dL
Hipercolesterolemia primaria familiar heterocigota	Recomendado si c-LDL >193,4mg/dL	Recomendado si c-LDL >135mg/dL	
<small>¹Alto riesgo cardiovascular se define como historia de alguno de los siguientes acontecimientos: Síndrome Coronario Agudo (Infarto de Miocardio o Angina inestable que precisa de hospitalización), revascularización coronaria (o cualquier otro procedimiento de revascularización arterial), ictus isquémico, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca crónica. ²Muy alto riesgo cardiovascular se define como enfermedad cardiovascular recurrente o acontecimientos adversos cardiovasculares en más de un lecho vascular. ³ECV= Enfermedad Cardiovascular</small>			

El informe considera que los estudios pivotaes realizados con evolocumab son relevantes y de calidad. Los pacientes y sus características clínicas están adecuadamente distribuidos entre los distintos brazos de tratamiento. Respecto a los criterios de exclusión, critica que los estudios excluyan pacientes con diabetes tipo I, o pacientes diabéticos tipo II recientemente diagnosticados y/o con inadecuado control. Consideran el fármaco seguro respecto a los comparadores utilizados.

Los autores del informe señalan que el descenso en las cifras de c-LDL conseguidos con el fármaco son relevantes pero que no deja de ser una variable subrogada dentro de la complejidad de la enfermedad cardiovascular. Si bien un beneficio más contundente ha sido demostrado para las estatinas, en el caso de evolocumab esto no es así y habrá que esperar a los resultados de ensayos clínicos actualmente en marcha (FOURIER, TAUSSIG). Los autores también critican el modelo de coste-efectividad presentado por el Laboratorio fabricante y exigen descuentos para optimizar la eficiencia del anti-PCSK9.

NICE. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance TA393. (22 de junio de 2016)

El documento recomienda alirocumab como opción de tratamiento en hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, sólo si:

- Los valores de c-LDL están persistentemente por encima de los umbrales señalados en la tabla siguiente a pesar del uso de agentes hipolipemiantes orales a la dosis máxima tolerada.
- La compañía que comercializa alirocumab proporciona el fármaco con el descuento negociado (confidencial).

	Sin ECV	Con antecedentes de ECV	
		Alto riesgo de ECV	Muy alto riesgo ECV
Hipercolesterolemia primaria no familiar. Dislipemia mixta.	No recomendado (independientemente c-LDL)	Recomendado sí c-LDL >155mg/dL	Recomendado sí c-LDL >135mg/dL
Hipercolesterolemia primaria familiar heterocigota.	Recomendado si c-LDL >193,4mg/dL	Recomendado si c-LDL >135mg/dL	
<small>¹Alto riesgo cardiovascular se define como historia de alguno de los siguientes acontecimientos: Síndrome Coronario Agudo (Infarto de Miocardio o Angina inestable que precisa de hospitalización), revascularización coronaria (o cualquier otro procedimiento de revascularización arterial), ictus isquémico, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca crónica. ²Muy alto riesgo cardiovascular se define como enfermedad cardiovascular recurrente o acontecimientos adversos cardiovasculares en más de un lecho vascular. ³ECV= Enfermedad Cardiovascular</small>			

Al igual que ocurre con evolocumab, el informe considera que los estudios pivotaes realizados son relevantes y de calidad. Señalan que el fármaco ha demostrado ampliamente su capacidad para disminuir de manera rápida y sostenida las cifras de c-LDL y otras variables lipídicas en comparación con placebo, ezetimiba y estatina. De acuerdo a los datos resultantes de los ensayos clínicos, el fármaco puede ser considerado seguro.

Los autores señalan que la principal limitación respecto a los datos de eficacia del fármaco es que se corresponden con variables subrogadas, blandas... Los estudios realizados no estaban adecuadamente diseñados para medir beneficios en términos de morbimortalidad cardiovascular.

Australian Government, Department of Health. PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme): evolocumab (Repatha®)⁴⁵.

Se financia el fármaco para la siguiente condición de uso: Hipercolesterolemia Familiar Homocigota. Deben cumplirse los siguientes condicionantes: 1) El tratamiento debe ser realizado acompañado de dieta y ejercicio físico. 2) Se precisa una confirmación diagnóstica de la indicación de uso mediante test genético o mediante una puntuación ≥ 7 en la escala "Dutch Lipid Clinic Network". 3) El paciente debe tener unos niveles de c-LDL $>127\text{mg/dL}$ tras 3 meses de tratamiento con una estatina o bien presentar idéntica situación respecto al c-LDL e intolerancia a estatina o contraindicación a la misma.

Existe un documento específico que debe cumplimentarse y remitirse al Ministerio de Salud Australiano para que proceda a la revisión y autorización individualizada de financiación.

No hemos localizado ninguna referencia (noviembre 2016), ni para alirocumab ni para otras indicaciones de uso evolocumab diferente a la descrita anteriormente, que avale la cobertura de ambos fármacos dentro del "Pharmaceutical Benefits Scheme" del Ministerio de Sanidad Australiano.

Scotish Medicines Consortium (SMC). Evolocumab 140mg solution for injection in pre-filled pen (Repatha® Sureclick) or pre-filled syringe (Repatha® PFS). SMC No 1.148/16. Mayo 2016⁴⁶.

No se recomienda el empleo de evolocumab. La evidencia disponible y la información proporcionada por el fabricante no es lo suficientemente robusta desde el punto de vista clínico y económico (en términos de eficiencia) como para que el fármaco sea financiado por el momento.

Se acepta, en base a la evidencia disponible, la capacidad del fármaco para disminuir los niveles de colesterol que representa uno de los numerosos factores de riesgo cardiovascular conocido. No obstante, la falta de evidencia sobre los beneficios clínicos cardiovasculares a largo plazo en relación al elevado coste de la terapia, supone que el uso de este agente no se adecue a los recursos del SMC.

Scotish Medicines Consortium (SMC). Alirocumab 75mg y 150mg solution for injection in pre-filled pen (Praluent®). SMC No 1.147/16. Julio 2016⁴⁷.

Se acepta la financiación con carácter restringido para la siguiente situación clínica: adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipemia mixta conjuntamente con dieta y estatina o estatina más otro agente hipolipemiente oral. Únicamente se considerará su uso cuando no se alcancen niveles objetivos de c-LDL a la dosis máxima tolerada de estatina \pm hipolipemiente oral alternativo o en casos de intolerancia a estatinas o contraindicación.

Los niveles de c-LDL a partir de los cuales se considera la financiación del fármaco son los siguientes:

- Prevención primaria e hipercolesterolemia familiar heterocigota, 193mg/dL .
- Prevención secundaria e hipercolesterolemia familiar heterocigota con alto riesgo cardiovascular, 154mg/dL .
- Prevención secundaria e hipercolesterolemia familiar heterocigota con muy alto riesgo cardiovascular, 135mg/dL .

Servicio Gallego de Salud. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Dictamen Comisión Autónoma Central de Farmacia y Terapéutica. Evolocumab/Alirocumab, 15 de diciembre de 2016.

Se contempla la financiación del fármaco en las siguientes situaciones:

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota no controlados (definido como c-LDL $\geq 100\text{mg/dL}$) y dosis máxima tolerada de estatinas (exclusivamente para evolocumab).
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no controlados (definido como c-LDL $\geq 100\text{mg/dL}$) y dosis máxima tolerada de estatinas.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cardiovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados definido como c-LDL $\geq 100\text{mg/dL}$) y dosis máxima tolerada de estatinas.
- Se considera que un paciente no está controlado con la dosis máxima de estatina cuando, no alcanzando valores objetivo de c-LDL ($< 100\text{mg/dL}$), se cumplen las siguientes condiciones:
 - o Adherencia al régimen terapéutico previo (registro de dispensaciones de los últimos 6 meses $\geq 80\%$).
 - o Adherencia a las recomendaciones higiénico-dietéticas.
 - o Paciente que haya ensayado al menos 2 estatinas diferentes (preferiblemente asociadas a otros hipolipemiantes) a dosis máximas durante un periodo mínimo de 8 semanas y siendo una de las mismas: atorvastatina 80mg/24h o rosuvastatina 40mg/24h.
- Se considera que un paciente es intolerante a estatinas cuando se cumplen los siguientes supuestos:
 - a. Incapacidad para tolerar dos estatinas distintas, una de ellas a la dosis más baja recomendada y otra a cualquier otra dosis.
 - b. Efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías bioquímicas significativas.
 - c. Resolución de estos síntomas o de las anomalías bioquímicas, o mejora significativa, tras reducción de dosis o retirada de la estatina.
 - d. Los síntomas o anomalías bioquímicas no pueden ser achacables a otras causas tales como interacciones farmacológicas u circunstancias que eleven el riesgo de intolerancia..
- Se establece un documento normalizado para solicitar alguno de estos fármacos. Se establece un periodo de seguimiento que implica control analítico cada 8 semanas durante los 6 primeros meses, posteriormente, semestralmente.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Agencia de Salud Comunidad Valenciana: sobre criterios y procedimientos de utilización de evolocumab (Repatha®) en el ámbito del Sistema Público de Salud en la Comunidad Valenciana. Abril de 2016.

Serán candidatos a recibir tratamiento pacientes que ostenten la condición de asegurado/asegurada o beneficiario/beneficiaria del Sistema Nacional de Salud, tratados y controlados en centros de la red sanitaria dependiente de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública. Deben cumplirse los siguientes criterios de indicación:

- A. Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota no controlados (definido como c-LDL $> 100\text{mg/dL}$) con dosis máxima tolerada de estatinas.
- B. Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no controlados (definido como c-LDL $> 100\text{mg/dL}$) con dosis máxima tolerada de estatinas.

C. Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como c-LDL >100mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatinas.

D. Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas estén contraindicadas y cuyo c-LDL sea >100mg/dL.

Criterios para la definición de paciente no controlado con tratamiento hipolipemiante previo:

Se define paciente no controlado cuando los valores de c-LDL son superiores a 100mg/dL. Será candidato a recibir evolocumab siempre y cuando se den las siguientes condiciones:

- Pacientes adherentes al régimen terapéutico previo (registro de dispensación en los seis meses previos del 100%).
- Pacientes adherentes al régimen higiénico-dietético recomendado.
- Pacientes que hayan utilizado, al menos, dos estatinas (solas o combinadas con ezetimiba y/u otros fármacos hipolipemiantes) a sus dosis máximas durante un periodo mínimo de ocho semanas siendo alguna de ellas: atorvastatina 80mg/día o rosuvastatina 40mg/día.

Cuando el paciente presente una cifra de triglicéridos extremadamente alta que impida el cálculo del valor de c-LDL, se empleará la cifra de colesterol no HDL que deberá superar los 130mg/dL para clasificar al paciente como no controlado.

Criterios para la definición de paciente intolerante a estatinas:

La intolerancia a estatinas es un síndrome clínico caracterizado por lo que se deben cumplir todos los siguientes supuestos:

- Incapacidad para tolerar al menos dos estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis.
- Efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías de laboratorio significativas.
- Resolución de los síntomas o de las anomalías de laboratorio, o mejora significativa, tras reducción de dosis o discontinuación del tratamiento.
- No atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumentan el riesgo de intolerancia a las mismas.

El Comité valenciano estima que el esquema de dosificación más eficiente son 140mg/14 días para hipercolesterolemias heterocigotas, enfermedad cardiovascular o en casos de intolerancia. En hipercolesterolemia homocigota, la dosis de inicio recomendada son 420mg cada 28 días.

Se establece un formulario de solicitud normalizado, la validación de la solicitud será realizada por un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria para poder obtener la Conformidad Previa de Financiación (CPF) del tratamiento.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Agencia de Salud Comunitat Valenciana: sobre criterios y procedimientos de utilización de alirocumab (Praluent®) en el ámbito del Sistema Público de Salud en la Comunidad Valenciana ⁴⁹. Mayo de 2016.

Serán candidatos a recibir tratamiento pacientes que ostenten la condición de asegurado/asegurada o beneficiario/beneficiaria del Sistema Nacional de Salud, tratados y controlados en centros de la red sanitaria dependiente de la Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública. Deben cumplirse los siguientes criterios de indicación;

A. Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no controlados (definido como c-LDL >100mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatinas.

B. Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como c-LDL >100mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatinas.

C. Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas estén contraindicadas y c-LDL >100mg/dL.

Criterios para la definición de paciente no controlado con tratamiento hipolipemiante previo:

Se define paciente no controlado cuando los valores de c-LDL son superiores a 100mg/dL. Será candidato a recibir alirocumab siempre y cuando se den las siguientes condiciones:

- Pacientes adherentes al régimen terapéutico previo (registro de dispensación en los seis meses previos del 100%).
- Pacientes adherentes al régimen higiénico-dietético recomendado.
- Pacientes que hayan utilizado, al menos, dos estatinas (solas o combinadas con ezetimiba y/u otros fármacos hipolipemiantes) a sus dosis máximas durante un periodo mínimo de ocho semanas siendo alguna de ellas: atorvastatina 80mg/día o rosuvastatina 40mg/día.

Cuando el paciente presente una cifra de triglicéridos extremadamente alta que impida el cálculo del valor de c-LDL, se empleará la cifra de colesterol no HDL que deberá superar los 130mg/dL para clasificar al paciente como no controlado.

Criterios para la definición de paciente intolerante a estatinas:

La intolerancia a estatinas es un síndrome clínico caracterizado por lo que se deben cumplir todos los siguientes supuestos:

- Incapacidad para tolerar al menos dos estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis.
- Efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anormalidades de laboratorio significativas.
- Resolución de los síntomas o de las anormalidades de laboratorio, o mejora significativa, tras reducción de dosis o discontinuación del tratamiento.
- No atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumentan el riesgo de intolerancia a las mismas.

El Comité valenciano estima que el esquema de dosificación adecuado son 75mg/14 días, en pacientes que precisen reducción superior (>60%), se podría plantear dosis de 150mg cada 14 días. La dosis deberá emplearse según respuesta obtenida; debe utilizarse la mínima dosis necesaria para obtener la reducción deseada de c-LDL.

Se establece un formulario de solicitud normalizado, la validación de la solicitud será realizada por un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria para poder obtener la Conformidad Previa de Financiación (CPF) del tratamiento.

5.4.3 Opiniones de expertos

Hay múltiples publicaciones sobre el papel de estos nuevos agentes en el control de la hipercolesterolemia así como el potencial beneficio que podrían representar en términos de morbimortalidad. Estas opiniones poco aportan sobre lo referido hasta el momento en el informe.

Señalar la preocupación en parte de los análisis publicados sobre la potencial sobreutilización que pueda existir de estos fármacos y su impacto sobre el gasto farmacéutico^{50,51}.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos^{1,2,3,4}

Alirocumab

Los datos de seguridad remitidos a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y recogidos en el informe EPAR incluyen datos de nueve ensayos clínicos controlados con placebo (cuatro fase II y cinco fase III: FH I, FH II, HIGH-FH, COMBO I y LONG-TERM) y cinco fase III controlados con ezetimiba (COMBO II, OPTIONS II, ALTERNATIVE y MONO). Dos de los estudios controlados con ezetimiba (ALTERNATIVE y MONO) no incluyeron uso concomitante con estatina.

Estos datos de seguridad combinan ambas dosis, 75mg y 150mg, ya que los estudios fase II no identificaron ninguna incidencia de eventos adversos significativamente superior con la escalada de dosis a 150mg.

Alirocumab se administró a 3.340 pacientes; 2.856 recibieron al menos 24 semanas de tratamiento, 2.408 al menos 52 semanas y 683, 72 semanas. La tasa de eventos adversos que requirieron atención médica inmediata, efectos adversos graves, que causaron muerte o retirada del fármaco fueron similares entre los diferentes brazos de tratamiento.

El efecto adverso más común que motivo retirada del anti-PCSK9 fue la reacción local en el sitio de inyección. En el conjunto de estudios controlados con placebo, los eventos adversos más comunes fueron: nasofaringitis (11% vs 11%), reacción en el sitio de inyección (6.7% vs 4.8%), infección del tracto respiratorio superior (6.1% vs 7.0%), gripe (5.7% vs 4.6%), dolor de cabeza (4.8% vs 5.2%) y artralgia (4.0% vs 5.5%) en los grupos de alirocumab y placebo respectivamente.

En el conjunto de estudios controlados con ezetimiba, los eventos adversos más comúnmente notificados fueron: mialgia (6.7% vs 7.6%), infección del tracto respiratorio superior (5.9% vs 6.0%) y nasofaringitis (5.4% vs 5.7%) en los brazos de alirocumab y ezetimiba respectivamente.

Un nivel de c-LDL < 23,2mg/dL se observó, al menos en una ocasión, en el 41% de los pacientes que recibieron alirocumab. El 24% de los pacientes tratados con el anticuerpo obtuvo dos medidas consecutivas de c-LDL menores a dicho valor. La mayor parte de estos pacientes se incluían en algunos de los estudios que únicamente empleaban la dosis de 150mg, hubo cierta mayor incidencia de algún efecto secundario en estos pacientes pero no para los eventos adversos relevantes y de principal interés clínico. Recordar que los pacientes deben recibir la dosis más baja de alirocumab necesaria para alcanzar la reducción de c-LDL deseada.

Se produjeron 20 muertes (0,6%) en los grupos de tratamiento de alirocumab frente a 17 (0,9%) en los grupos control. La principal causa de muerte fueron eventos fatales de origen cardiovascular. Un análisis de la incidencia de efectos adversos fatales calculó una OR de 0,44 (IC95%: 0,21 a 0,93) favorable a alirocumab. Para los ensayos fase III, el conjunto de eventos adversos severos de tipo cardiovascular (MACE: muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico fatal o no fatal y angina inestable) tuvo una incidencia inferior en el conjunto de pacientes tratados con alirocumab vs control (1,5% vs 1,8%). El HR calculado es de 0,81 (IC95%: 0,52 a 1,25). Estas diferencias proceden fundamentalmente de los estudios que emplearon ezetimiba como control (2,0% vs 1,0%).

En el análisis post hoc de MACE realizado en el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM², el número de MACE confirmados por adjudicación fue 27/1.550 (1,7%) en el grupo tratado con alirocumab frente a 26/788 (3,3%) en el grupo placebo [HR (IC95%): 0,52 (0,31 a 0,90)]. El análisis sugiere que alirocumab (más terapia habitual) podría reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola.

Evolocumab

Un total de 6.026 pacientes recibieron alguna dosis de evolocumab (en monoterapia o asociado a otros agentes hipolipemiantes) durante el desarrollo clínico del fármaco. En la mayor parte de los casos para las indicaciones de hipercolesterolemia primaria e hiperlipemia mixta. Recibieron evolocumab durante al menos 6 meses 3.549 pacientes, durante 12 meses 2.458 pacientes y 1.124 durante un periodo de tiempo ≥ 2 años. La población estudiada incluía pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria (18,9%), enfermedad cerebrovascular (8,4%) o diabetes (13,3%). Sólo el 11% de pacientes presentaba insuficiencia renal (ClCr ≤ 60 mL/min/1.73m²). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática.

El abandono del ensayo por aparición de eventos adversos que recomendasen retirada del tratamiento se observó en 75 pacientes (1,9%) tratados con evolocumab vs 48 pacientes (2,3%) de cualquiera de los grupos control. Los motivos más comunes fueron mialgia (0,3% vs 0,5%), náusea (0,2% vs 0,1%) y discinesia (0% vs 0,2%) para los grupos de evolocumab y control respectivamente. En la indicación de hipercolesterolemia homocigota, el 2,4% de pacientes tratados con evolocumab abandonó el tratamiento por rash o efecto adverso grado 3.


Eventos adversos graves se comunicaron en 110 pacientes (2,8%) tratados con evolocumab y en 43 pacientes (2,1%) tratados con placebo o hipolipemiante alternativo. No hubo diferencia en incidencia de efectos adversos graves entre la dosis de 140mg/14 días y 420mg/mes. Se registraron 15 muertes, 12 en pacientes que recibieron evolocumab y 3 en pacientes de algún grupo control. Seis de las muertes se produjeron durante el periodo de enmascaramiento y el resto una vez concluido el estudio de referencia, durante la fase de extensión y/o seguimiento abierto. De las 15 muertes, 11 fueron atribuidas a causas cardiovasculares.

La incidencia de reacciones en el punto de inyección fue baja y no se asoció de manera importante con la retirada del tratamiento. Debido a las dudas sobre la asociación entre niveles muy bajos de colesterol y mayor riesgo de cáncer, ictus hemorrágico, muerte no cardiovascular o efectos adversos neurocognitivos se analizó de manera específica la seguridad en pacientes con cifras muy bajas de c-LDL. Durante el periodo de tratamiento ciego y hasta el primer año de seguimiento abierto no se encontraron diferencias en incidencia de efectos adversos y efectos adversos muy graves en pacientes con niveles de c-LDL < 25 mg/dL, < 40 mg/dL o ≥ 40 mg/dL (o frente al conjunto de la población). No obstante, en el segundo año de tratamiento, la incidencia de efectos secundarios fue ligeramente superior en pacientes con cifras de c-LDL < 25 mg/dL y c-LDL < 40 mg/dL (82,4% y 77,3% respectivamente) comparado con aquellos que presentaban persistentemente valores de c-LDL ≥ 40 mg/dL (74,5%). No puede hablarse de forma específica de un perfil de efectos secundarios que destaque asociado a niveles excesivamente bajos de c-LDL.

Inmunogenicidad

Al igual que con cualquier otro tratamiento de naturaleza proteica, existe riesgo de generación de anticuerpos. En el 4,8% de los pacientes tratados con alirocumab se detectaron anticuerpos, de éstos, el 1,2% fueron anticuerpos de tipo neutralizante. La aparición de estos anticuerpos anti-alirocumab no se relacionó con alteraciones en la exposición, eficacia o seguridad del fármaco. Únicamente se notificó mayor posibilidad de reacciones alérgicas locales. Para evolocumab, el 0,1% de los pacientes tratados presentaron anticuerpos, aunque ninguno fue neutralizante. Tampoco se observaron diferencias en la eficacia o seguridad de evolocumab en pacientes con estos anticuerpos.

Efectos adversos neurocognitivos

Un metanálisis  analizó la incidencia de eventos adversos neurocognitivos, considera 6 ensayos clínicos (9.581 pacientes) siendo la incidencia de los mismos en pacientes que recibieron alirocumab del 0,7% vs 0,3% en los pacientes tratados con placebo. Calcula un riesgo relativo incremental del 133% (IC95%: 11 a 388) con un NNH de 269 (93 a 3.257).

Como ya hemos comentado, están en marcha estudios que pretenden evaluar el beneficio asociado a estos fármacos a largo plazo. Obviamente, de estos trabajos, se extraerán también conclusiones en relación a su seguridad. Específicamente, para evolocumab ya se ha diseñado un seguimiento sobre alrededor de 4.000 pacientes donde se observará la posible asociación entre efectos adversos neurocognitivos (amnesia, déficit cognitivo...) y niveles bajos de c-LDL.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales^{1,2}

Alirocumab

Precauciones

Insuficiencia renal grave (ClCr <30ml/min). Experiencia clínica muy limitada.

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No hay datos disponibles en estos pacientes. Monitorizar niveles de colesterol estrechamente.

Reacciones de hipersensibilidad: al igual que con otros fármacos de naturaleza proteica, podrían producirse reacciones de hipersensibilidad graves, e incluso cuadros de anafilaxia. Se recomienda vigilar al paciente durante la administración y en un periodo posterior prudencial, especialmente tras la primera dosis. En caso de anafilaxia se instaurará un tratamiento adecuado.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a alirocumab o a cualquier otro componente del medicamento.

Embarazo: no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en humanos. Es de esperar que alirocumab pueda atravesar la placenta al tratarse de una IgG1. Su administración sólo se acepta si no existen alternativas terapéuticas más seguras, y los beneficios superan los posibles riesgos.

Interacciones: no se han descrito.

Monitorización de efectos adversos: niveles de colesterol y triglicéridos, los pacientes deben ser instruidos ante la posible aparición de signos y síntomas de una reacción alérgica (especialmente tras las primeras dosis).

Evolocumab

Precauciones

Insuficiencia renal grave (ClCr <30ml/min). Experiencia clínica muy limitada. No se dispone de experiencia clínica. Monitorizar niveles de colesterol.

Insuficiencia hepática. La exposición y los efectos podrían reducirse en pacientes con insuficiencia moderada (clase B de Child-Pugh). No hay datos en insuficiencia grave (clase C de Child-Pugh). Monitorizar niveles de colesterol estrechamente.

Reacciones de hipersensibilidad: al igual que con otros fármacos de naturaleza proteica, podrían producirse reacciones de hipersensibilidad graves, e incluso cuadros de anafilaxia. Se recomienda vigilar al paciente durante la administración y en un periodo posterior prudencial, especialmente tras la primera dosis. En caso de anafilaxia se instaurará un tratamiento adecuado.

Embarazo: no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en humanos. Es de esperar que evolocumab pueda atravesar la placenta al tratarse de una IgG2. Su administración sólo se acepta si no existen alternativas terapéuticas más seguras, y los beneficios superan los posibles riesgos.

Interacciones: no se han descrito.

Monitorización de efectos adversos: niveles de colesterol y triglicéridos, los pacientes deben ser instruidos ante la posible aparición de signos y síntomas de una reacción alérgica (especialmente tras las primeras dosis).

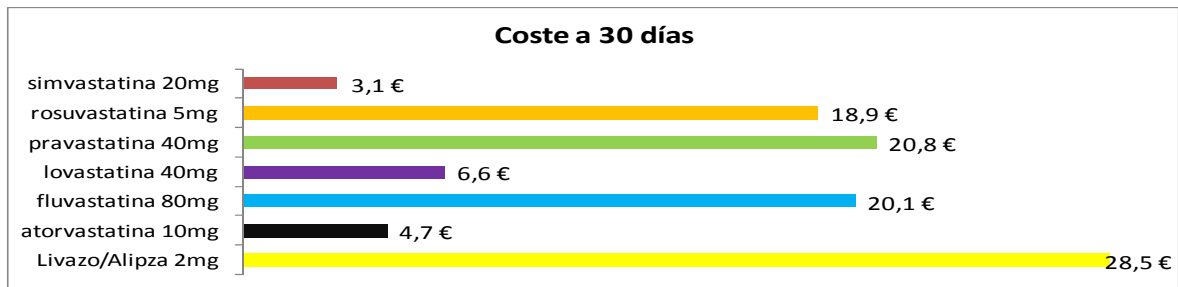
7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Coste tratamiento adultos

Medicamento	Repatha® 140mg pluma precargada c/2	Praulent® 75mg pluma precargada c/2	Praulent® 150mg pluma precargada c/2
Precio unitario (PVL- 7,5% RD8/2010 +IVA)	192,4€	192,4€	192,4€
Posología	140mg cada 14 días	75mg cada 14 días	150mg cada 14 días
Coste anual	5.016,14 €	5.016,14 €	5.016,14 €

Podríamos calcular el coste incremental respecto a la terapia actualmente disponible para tratamiento de la hipercolesterolemia familiar, no familiar y dislipemia primaria. El esquema más habitual de tratamiento lo constituiría una estatina ± ezetimiba. Pero la introducción del anti-PCSK9 no supone retirada del esquema hipolipemiante de base, podría mantenerse conjuntamente al mismo. El cálculo del coste incremental no aporta excesiva información. No obstante, a modo de información, referenciamos los costes actuales de las estatinas disponibles. El coste de ezetimiba 10mg para 30 días de tratamiento son 55,08€.



7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No existen estudios farmacoeconómicos publicados actualmente que hayan evaluado estos agentes en nuestro medio. Entendemos, además, que serían incompletos ya que únicamente podrían presentar de manera fiable medidas de costes asociados al descenso de marcadores bioquímicos lipídicos. Cualquier conclusión, a día de hoy, que relacione gasto en estos fármacos con impacto en prevención de enfermedad cardiovascular *persé* sería incorrecta, estos agentes no han mostrado aún beneficios en términos de morbimortalidad.

En los Estados Unidos, Tice y cols del ICER (Institute for Clinical and Economic Review) publicaron una revisión sistemática de la eficacia, seguridad y costes de estos agentes y su impacto en el gasto sanitario⁵³. Tal y cómo se señala en la revisión, los fármacos aparentemente son efectivos y seguros pero la falta de datos de uso a largo plazo y que en los estudios pivotaes no se definieran variables principales de eficacia sobre resultados cardiovasculares, plantean una incertidumbre relevante. Para los precios autorizados en 2015 en los Estados Unidos, los autores señalan que estos agentes son claramente ineficientes⁵⁴.

De manera provisional, únicamente podríamos reflejar unos costes asociados a la disminución de los valores de c-LDL por debajo del umbral objetivo considerado en los ensayos pivotaes. Se da además la paradoja de que mientras que en algunos estudios se establece el valor objetivo (variable de eficacia secundaria) en 70mg/dL de c-LDL, el fármaco se financia para valores objetivo de c-LDL <100mg/dL.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Es mencionable el análisis que hacen en la evaluación de alirocumab y evolocumab para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía en este apartado. Marcan como nivel objetivo 70mg/dL y calculan el coste eficacia incremental de ambas opciones frente al grupo comparador en base a la siguiente tabla de costes.

Fármaco	INTENSIDAD BAJA Reducción c-LDL <30%		INTENSIDAD MODERADA Reducción c-LDL 30-50%		INTENSIDAD ALTA Reducción c-LDL ≥50%		
Estatinas							
Atorvastatina			10 mg 60,09 €	20 mg 120,05 €	40 mg 240,12 €	60 mg 360,18 €	80 mg 480,24 €
Fluvastatina	20 mg 65,18 €	40 mg 130,23 €		80 mg 260,45 €			
Lovastatina		20 mg 32,59 €	40 mg 51,10 €				
Pitavastatina		1 mg 271,01 €	2 mg 372,04 €	4 mg 557,93 €			
Pravastatina	10 mg 53,06 €	20 mg 106,24 €	40 mg 212,48 €				
Rosuvastatina			5 mg 246,38 €	10 mg 338,28 €	20 mg 507,35 €		40 mg 1.014,70 €
Simvastatina		10 mg 12,38 €	20 mg 20,60 €	40 mg 28,29 €			
Otros hipolipemiantes							
Ezetimiba		10 mg 672,06 €					
Evolocumab							140 mg cada 2 semanas 5.171,94 €
Alirocumab						75 mg cada 2 semanas 4.824,95 €	150 mg cada 2 semanas 5.171,94 €
						150 mg cada 4 semanas 2.412,48 €	
* Los costes de alirocumab no están disponibles de manera oficial a la fecha de realización de este informe (21/3/2016), ya que el fármaco entra en financiación el próximo 1 de abril de 2016.							

Los cálculos de coste-eficacia incremental que realizan son los siguientes:

Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias (tomado de Informe de evaluación de alirocumab y evolocumab para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía).				
evolocumab				
Estudio	Variable de eficacia/subgrupo de pacientes	Coste incremental respecto a comparador (12 semanas)	NNT	Coste-eficacia incremental (CEI)
LAPLACE-2	↓↓ c-LDL ≤70mg/dL	52 semanas: 4.499,9€	1,5 (1,2 a 1,8)	Coste-eficacia incremental para conseguir reducción ≤70mg/dL en un paciente adicional a 52 semanas: 6.749 € (5.399 a 8.099€)
GAUSS-2 (intolerancia estatinas)	↓↓ c-LDL ≤70mg/dL	12 semanas: 1.034,9€	1,5 (1,3 a 1,7)	Coste-eficacia incremental para conseguir reducción ≤70mg/dL en un paciente adicional a 12 semanas: 1.552 € (1.342 a 1.759€)
alirocumab				
ODYSSEY COMBO II	↓↓ c-LDL ≤70mg/dL	24 semanas: 2.219,3€	3 (a 24 semanas)	Coste-eficacia incremental para conseguir reducción ≤70mg/dL en un paciente adicional a 24 semanas: 6.658€

ODYSSEY COMBO II	↓↓ c-LDL ≤70mg/dL	52 semanas: 4.152,9€	3 (a 24 semanas)	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción ≤70mg/dL en un paciente adicional a 52 semanas: 12.459€.
------------------	-------------------	----------------------	---------------------	---

Según los datos de la tabla, el informe andaluz concluye que el coste-eficacia incremental para lograr que un paciente consiga objetivos de c-LDL ≤70mg/dL serían 6.750€/año con evolocumab y 12.458€/año con alirocumab. Según esta consideración, evolocumab sería una opción con un ratio coste-eficacia más favorable.

La falta de datos comparativos directos, las diferencias entre poblaciones incluidas en los ensayos clínicos y sobre todo, vuelvo a insistir, el análisis sobre resultados de perfiles bioquímicos lipídicos y no sobre variables clínicas “duras” hacen que posicionar un agente sobre otro en base a este aspecto quizá sea prematuro y arriesgado.

Como ya mencionamos en la descripción de los diferentes ensayos clínicos, para evolocumab, en los estudios de extensión OSLER I y II se realizó un análisis exploratorio por el cual se concluía que el fármaco reducía, en términos relativos, aproximadamente un 50% el porcentaje de eventos cardiovasculares graves (vs placebo). En términos absolutos, esta reducción, observada frente placebo en un estudio no diseñado para tal fin (los datos de eventos adversos graves cardiovasculares se obtienen a partir del análisis de seguridad), es del 1,1% con un NNT en torno a 90. Según esto, y el precio de evolocumab harían falta en torno a 475.000€ y tratar 90 pacientes/año para evitar un evento cardiovascular grave⁵⁰.

Igualmente, ya mencionado previamente también (y cómo describe su informe de posicionamiento terapéutico⁴²), en el caso de alirocumab en el análisis exploratorio de MACE (muerte por cardiopatía isquémica + infarto de miocardio + ictus isquémico y hospitalización por angina inestable) que se realizó con todos los datos de los estudios fase III, el riesgo en el grupo de alirocumab fue del 1,6% (52/3.182) frente un 1,8% (33/1.792) en el grupo control [HR (IC95%): 0,81 (0,52 a 1,25)]. Si estas cifras las expresásemos en términos absolutos, acabaríamos obteniendo un NNT (año) de 482.

Asimismo, y curiosamente destacado también en el IPT en relación al estudio LONG-TERM²⁶, en el análisis *post-hoc* para eventos MACE, el número de MACE confirmados para alirocumab fue de 27/1.550 (1,7%) vs 26/788 en el grupo placebo (3,3%). El IPT calcula un control [HR (IC95%): 0,52 (0,31 a 0,90)]. En términos absolutos, la reducción absoluta del riesgo calculada es de 0,02 (IC95%: 0,00 a 0,03) con un NNT de 64 (habría que tratar 64 pacientes anualmente, ± 340.000€, para evitar un MACE).

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

En relación a la penetración de su medicamento en Asturias, laboratorios Sanofi ha realizado una estimación específica según las condiciones de uso establecidas por el IPT⁴².

En este informe, Laboratorios Sanofi cifra, a partir de extrapolaciones de sendas bases de datos de la población de Cataluña (SIDIAP) y la Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar (SAFEHEART), en 2.833 la población asturiana con hipercolesterolemia familiar heterocigota, enfermedad cardiovascular, LDL>100mg/dL y dosis máximas de estatinas.

En el análisis señalan que, “gran parte de los pacientes con ECV establecida son manejados por el médico de Atención Primaria, exceptuando los más graves, según datos obtenidos de estudios de mercado un 20,6% de estos pacientes llegan al especialista por el médico de atención primaria”. En base a esta consideración, asumen que de esos 2.833 individuos únicamente llegarán a derivarse al especialista el 21%, por tanto serían 577 los pacientes susceptibles de recibir el fármaco. En el estudio de penetración de mercado asumen que, obviamente, esos 577 pacientes no accederán simultáneamente al fármaco, consideran una penetración el primer año del 6%, el segundo del 21% y el tercero del 37%.

En base al coste de alirocumab el impacto para el Servicio de Salud del Principado de Asturias sería, según sus cálculos, el siguiente:

Año 1		Año 2		Año 3	
Pacientes	Coste	Pacientes	Coste	Pacientes	Coste
35 (6%)	78.000 €	118 (21%)	351.000 €	211 (37%)	775.000 €

Lógicamente, en este estudio de penetración se habrá tenido en cuenta la presencia del segundo agente anti-PCSK9 disponible, evolocumab, y que habrá pacientes (de ese “pull” de 577) que recibirán el fármaco alternativo. Considerando igual penetración, el cálculo total para ambos anti-PCSK9 existentes, en nuestra Comunidad Autónoma a partir de la aproximación de Sanofi sería de 2.400.000€ en tres años.

Consideramos que estas previsiones son excesivamente optimistas para el “pagador”. En la Fundación Hospital de Jove, con un área asignada de unos 65.000 habitantes, desde que se produjo la comercialización de estos agentes (apenas 9 meses), se han realizado un total de 12 solicitudes de uso (desconocemos el número total de solicitudes realizadas para el conjunto del Principado). Por otro lado, muchas de estas solicitudes se realizan para pacientes “etiquetados” de intolerantes a estatinas (aspecto que no contempla la previsión de Sanofi). Además, probablemente en nuestra Comunidad Autónoma sea mayor a ese 20,6% el acceso al “especialista” de pacientes con mal control de colesterol y antecedentes de evento adverso cardiovascular a pesar de estatinas a dosis altas.

Es cierto que muchas de las solicitudes (al menos en la Fundación Hospital de Jove) quedan fuera de los planteamientos recogidos en el IPT del Ministerio y es pertinente su rechazo. Será crítica la manera en la que el SESPA establezca el circuito para la autorización de empleo de estos fármacos. En este sentido, una aprobación centralizada sería una posibilidad adecuada.

Diversos autores ya predicen de que independientemente de la ausencia de datos de eficacia a largo plazo de estos agentes, existen amplias razones para considerar que habrá una generalización y sobreutilización de estos fármacos⁸¹.

El cálculo hecho público por Sanofi dejaría abierta la puerta a plantear un acuerdo de volumen. Las características del fármaco y la facilidad para medir su beneficio sobre la evolución de parámetros lipídicos bioquímicos permitirían incluso valorar negociar acuerdos de riesgo compartido cuyo seguimiento sería sencillo en la práctica.

Es difícil hacer una estimación propia y precisa que calcule el número de candidatos a tratamiento con anti-PCSK9. Habría que tener en cuenta a pacientes en tratamiento actual con ezetimiba y estatinas a dosis máximas (a pesar de que el IPT no posicione el uso previo de ezetimiba) y no alcanzan niveles de c-LDL objetivo así como pacientes con ezetimiba y estatinas, que no toleran dosis altas de las últimas y no alcanzan valores objetivo. También, pacientes en monoterapia con ezetimiba (por intolerancia total a estatinas,) que no consiguen alcanzar cifras LDL objetivo.

En el informe referido anteriormente y correspondiente a Andalucía, estiman en un 0,5% el porcentaje de andaluces en esta situación (42.000 candidatos). A partir de aquí plantean diferentes escenarios en función del porcentaje de esas 42.000 personas que finalmente recibiese terapia.

Considerando este mismo porcentaje para Asturias, la cifra sería de unas 4.500 personas. Este valor es superior al señalado por Sanofi en su previsión que cifraba en 2.833 el número de pacientes de nuestra Comunidad Autónoma con valores de c-LDL ≥ 100 mg/dL a pesar de terapia optimizada con hipolipemiantes orales.

Una manera de maximizar el rendimiento en el tratamiento con estos agentes sería diseñar esquemas de optimización posológica. Este aspecto está recogido en ficha técnica y se alude al mismo en los informes de posicionamiento. El estudio CHOICE II con alirocumab podría ser una aproximación válida para plantear manejos de este tipo en la práctica clínica habitual.

Alirocumab 150mg/4 semanas en pacientes sin estatinas (uso optimizado alirocumab): CHOICE II⁸⁵

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con ezetimiba y atorvastatina (grupos paralelos).

El objetivo es caracterizar la eficacia y seguridad de alirocumab 150mg cada 4 semanas como opción terapéutica para pacientes que no reciben estatinas. El estudio empleó alirocumab 74mg cada 2 semanas como brazo control. Los pacientes (N= 233) se randomizaron inicialmente en proporción 2:1:1 en los siguientes brazos de tratamiento: alirocumab 150mg SC cada 4 semanas, alirocumab 75mg SC cada 2 semanas + placebo SC cada 14 días. No obstante, por un error metodológico en el algoritmo de asignación, el estudio publicado señala que al final la randomización realizada fue 1:2:1 (150mg alirocumab cada 4 semanas: alirocumab 75mg cada 2 semanas: placebo cada 2 semanas). La duración del estudio fue de 24 semanas.

Criterios de inclusión/exclusión: pacientes adultos con hipercolesterolemia (definida como c-LDL \geq 70mg/dL en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular y c-LDL \geq 100mg/dL en pacientes con alto o moderado riesgo) a tratamiento con fenofibrato o ezetimiba o dieta. Únicamente se descartaban del estudio pacientes a tratamiento basal con estatinas (por intolerancia o por otras razones). De los pacientes incluidos, los intolerantes a estatinas (síntomas musculares asociadas a estatinas –SAMS-) tenían un riesgo cardiovascular moderado, alto o muy alto mientras que los pacientes que no recibían estatina basal por cualquier otra circunstancia distinta a intolerancia tenían un riesgo cardiovascular moderado. La definición de intolerancia a estatina fue similar a la de otros estudios de la serie ODYSSEY: incapacidad para tolerar cualquier estatina a dosis mínima de inicio e incapacidad para tolerar una segunda estatina a cualquier dosis por sintomatología muscular.

El 90,3% de los pacientes incluidos eran intolerantes a estatinas.

Variable principal de eficacia: porcentaje de variación de las cifras de c-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal.

Variables secundarias de eficacia: porcentaje de cambio del colesterol LDL en la semana 12 respecto nivel basal, proporción de pacientes que reducen c-LDL a un valor $<$ 70mg/dL (riesgo cardiovascular muy elevado) ó $<$ 100mg/dL (riesgo cardiovascular elevado) en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto a los valores basales en variables lipídicas secundarias en la semana 24.

Tipo de análisis: por intención de tratar (ITT), completó el estudio el 90,3% de los pacientes inicialmente randomizados.

Resultados

Variables primarias evaluadas	alirocumab SC 75mg/14d N=115	alirocumab SC 150mg/4S N=58	Placebo SC N=57	P vs placebo*	NNT (IC95%)
Variación c-LDL vs valor basal semana 24	-53,5% \pm 1,6	-51,7% \pm 2,3	4,7% \pm 2,3	$<$ 0,0001	NA
Variables primarias evaluadas	alirocumab SC 75mg/14d N=115	alirocumab SC 150mg/4S N=58	Placebo SC N=57	P vs placebo	NNT (IC95%)
Variación c-LDL vs valor basal semana 12	-50,8% \pm 1,7	-41,7% \pm 2,4	3,2% \pm 2,5	$<$ 0,0001	NA
Alcanzan objetivo c-LDL $<$ 70mg/dL RCV muy elevado ó $<$ 100mg/dL RCV elevado (%). semana 24	70,3%	63,9%	1,8%	$<$ 0,0001	NA
% variación variables lipídicas secundarias vs valor basal. semana 24					
colesterol No-HDL	-45,3% \pm 1,5	-44,2% \pm 2,1	4,8% \pm 2,1	$<$ 0,0001	NA
apolipoproteína B	-39,7% \pm 1,5	-38,9% \pm 2,2	7,5% \pm 2,1	$<$ 0,0001	NA
colesterol total	-34,0% \pm 1,1	-32,3% \pm 1,6	3,0% \pm 1,6	$<$ 0,0001	NA
lipoproteína A	-21,8% \pm 2,6	-15,5% \pm 3,7	4,1% \pm 3,7	$<$ 0,0002	NA
triglicéridos	-10,6% \pm 2,7	-9,2% \pm 3,9	1,1% \pm 3,8	**	NA
c-HDL	7,4% \pm 1,4	7,7% \pm 2,0	-2,4% \pm 1,9	$<$ 0,0003	NA
apolipoproteína A1	8,2% \pm 1,1	10,0% \pm 1,5	-3,4% \pm 1,5	$<$ 0,0025	NA

*Para ambas opciones de tratamiento active vs placebo

**0,0109 para 75mg cada 2 semanas vs placebo y 0,0556 para 150mg cada 2 semanas vs placebo

En resumen, para alirocumab, 150mg cada 4 semanas consiguen reducciones similares a la lograda con la dosis de 75mg cada 4 semanas en este mismo estudio (y a las logradas con dosis de 150 mg cada 2 semanas en otros estudios).

En el caso de evolocumab, en estudios fase II, dosis inferiores a 140mg cada dos semanas, como la administración de 105mg cada dos semanas, y mayores que esta, pero con intervalos mayores de administración, como 420mg cada 4 semanas, han demostrado la consecución de reducciones similares de los niveles de c-LDL.

8. AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

Alirocumab y evolocumab han demostrado capacidad importante para disminuir los valores de c-LDL así como otras variables lipídicas en pacientes con hipercolesterolemia. Esta capacidad se manifiesta de manera rápida y en porcentajes de reducción que oscilan entre el 30 y 70% sobre los niveles basales. Ambos fármacos proporcionan capacidad hipolipemiante adicional sobre esquemas basados en el uso de estatinas ± hipolipemiante oral alternativo.

No existe evidencia actual que permita asociar el uso de estos fármacos con reducción de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hiperlipemia. Los datos disponibles en este sentido son obtenidos indirectamente, proceden de análisis de datos de seguridad y en caso de ser dados como válidos arrojan dudas sobre la eficiencia de los anti-PCSK9.

En los ensayos pivotaes se constata que estos fármacos son seguros. No obstante, dado que a priori su uso será crónico, sería deseable disponer de datos de seguridad procedentes de estudios a más largo plazo.

Están en marcha estudios con importantes reclutamientos y duraciones más prolongadas que valoraran de manera más adecuada la relación entre estos fármacos y su potencial capacidad para disminuir la morbimortalidad cardiovascular. También proporcionarán estos estudios información útil para definir en mejor grado su seguridad a largo plazo.

Sendos Informes de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPs definen los criterios de uso financiado para estos anticuerpos. Frente a estos, otros Organismos Regulatorios (NICE, SMC...) o Guías de Práctica clínica consideran criterios más estrictos de empleo o incluso rechazan financiar su utilización a la espera de datos válidos de beneficio en morbimortalidad.

Su impacto sobre el gasto farmacéutico en el Principado de Asturias estará condicionado de manera fundamental por cómo se defina el circuito de autorización y seguimiento de uso de estos agentes. Actualmente, numerosas solicitudes no se ajustan a los requisitos establecidos en los propios IPTs y en muchos casos, se alude a situaciones de intolerancia a estatinas que no cumplen con la definición de la misma empleada en los estudios pivotaes o en los propios IPT. Se trata de fármacos para los que existe un potencial riesgo de sobreutilización. Es necesario definir criterios y procedimientos rígidos y estrictos de autorización de uso y seguimiento para estas terapias.

9.2 Decisión/Recomendaciones

Pendiente evaluación y estudio en CEMAI.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica Repatha®. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf
2. Ficha Técnica Praluent®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf
3. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Praluent. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf
4. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Repatha. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf

5. Mata, P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria* 2015; 47 (1): 56-65.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18; 372(25): 2387-97.
7. Rosenson RS, de Ferranti S, Durrington P. Inherited disorders of LDL-cholesterol metabolism. *UptoDate review*. Acceso noviembre de 2016.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272.2999-3058>. First published online: 27 August 2016
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670 – 1681.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397 –1405.
11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581-590.
12. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD004816.
13. Lago F, Guía Clínica Dislipemias. *Fisterra* (última revisión 26/06/2014). Acceso: noviembre de 2016
14. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L et al. PCSK9 inhibition with evolocumab in heterozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24; 385(9965): 331-40.
15. Kastelein J, Ginsberg H, Langsl et G et al. ODYSSEY FH I and II: 78week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):2996-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehv370.
16. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014 Jun;28(3):281-9.
17. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Oct; 30(5):473-483.
18. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R et al. Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24; 385 (9965):341-50.
19. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014 May 8; 370 (19): 1809-19.
20. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014 May 14; 311(18):1870-82.
21. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2531-40.
22. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy. *Am Heart J*. 2015 Jun; 169 (6):906-915.
23. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins. *Eur Heart J*. 2015 May 14; 36(19):1186-94.
24. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug; 100(8):3140-8.
25. Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients. *Atherosclerosis*. 2016 Jan; 244:138-46.
26. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16; 372(16):1489-99.
27. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, Kastelein JJ, Colhoun HM, Robinson JG et al. monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized phase 3 trial. *Int J Cardiol*. 2014 Sep;176(1):55-61.

28. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17; 63 (23): 2541-8.
29. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm. *J Clin Lipidol*. 2015 Nov-Dec; 9 (6): 758-69.
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16; 372 (16): 1500-9.
31. Lloyd-Jones DM. Niacin and HDL cholesterol-time to face facts. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):271-3.
32. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007 Nov.
33. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016. Jun;22(6):641-653q. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016 Jun;22(6):641-653q
34. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015 Jun 23; 13:123.
35. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jun 15;4 (6).
36. Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U, Hartfield E, Allcott K, Dent R et al. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Dec; 82(6):1412-1443.
37. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gqurbel PA, Tantry U, Lin Y et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7; 163(1):40-51.
38. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016 Feb 7; 37(6):536-45.
39. Pignone M. Treatment of lipids (including hypercholesterolemia) in primary prevention. UptoDate review. Acceso noviembre de 2016.
40. Rosenson RS. Treatment of lipids (including hypercholesterolemia) in secondary prevention. UptoDate review. Acceso noviembre de 2016.
41. AEMPS. Informe posicionamiento terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia, marzo de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>
42. AEMPS. Informe posicionamiento terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia, marzo de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>
43. NICE. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance TA394. (22 de junio de 2016). Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394?unlid=24764761720161127162943>
44. NICE. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance TA393. (22 de junio de 2016). Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393?unlid=525330942201610303610>
45. Australian Government, Department of Health. PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme): evolocumab (Repatha®). Disponible en <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10958R>.
46. Scottish Medicines Consortium (SMC). Evolocumab 140mg solution for injection in pre-filled pen (Repatha® Sureclick) or pre-filled syringe (Repatha® PFS). SMC No 1.148/16. Mayo 2016. Disponible en: https://scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_evolocumab_Repatha_FINAL_May_2016_for_website.pdf
47. Scottish Medicines Consortium (SMC). Alirocumab 75mg y 150mg solution for injection in pre-filled pen (Praluent®). SMC No 1.147/16. Julio 2016. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alirocumab_Praluent_FINAL_July_2016_Amended_04_08.16_for_website.pdf
48. Nota informativa Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre criterios y procedimientos de uso de alirocumab en ámbito del Sistema Público de Salud en la Comunidad Valenciana . Abril 2016. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/4245347/20160420+Nota+Informativa+Evolocumab+DGFyPS.pdf>
49. Nota informativa Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre criterios y procedimientos de uso de alirocumab en ámbito del Sistema Público de Salud en la Comunidad Valenciana . Mayo

2016. Disponible en:
<http://www.san.gva.es/documents/152919/4245347/20160518+Nota++Informativa+Alirocumab+dgfyfyps.pdf>
50. Doggrell SA, Lynch KA. Is there enough evidence with evolocumab and alirocumab (antibodies to proprotein convertase subtilisin-kexin type, PCSK9) on cardiovascular outcomes to use them widely?. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(12):1671-5.
 51. Rodriguez-Gutierrez R, Shah ND, Montori VM. Predicting the Overuse of PCSK-9 Inhibitors. *JAMA.* 2015 Nov 10; 314 (18): 1909-10.
 52. Santos RD. PCSK9 inhibitors reduce mortality but increase neurocognitive events in hypercholesterolemia. *Ann Intern Med.* 2016 Mar 15;164(6):JC3
 53. Tice JA, Kazi DS, Pearson SD. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors for Treatment of High Cholesterol Levels: Effectiveness and Value. *JAMA Intern Med.* 2016 Jan; 176 (1):107-8.
 54. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, Tice JA, Guzman D, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2016 Aug 16;316(7):743-53.
 55. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, Civeira F, Gaudet D, Watts GF et al. Efficacy and Safety of Alirocumab 150mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Sep 13;5(9).