

# Alirocumab y Evolocumab en Hipercolesterolemia

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2016

ISBN: 978-84-608-9426-1

## ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	7
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	8
4.1 Mecanismo de acción. ....	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	9
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	9
4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	10
4.5 Farmacocinética.....	10
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	11
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	11
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....	14
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	15
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	34
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas .....	41
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	41
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	41
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	44
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	44
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	44
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	45
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	45
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	49
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	52
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	52
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	52
6.3 Precauciones de empleo en casos especiales .....	59
7. AREA ECONÓMICA .....	59
7.1 Coste tratamiento.Coste incremental.....	59
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	60
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .....	61
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .....	63
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	64
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	64

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	64
9.2 Decisión .....	65
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	66
9.4 Plan de seguimiento .....	67
10. BIBLIOGRAFÍA .....	68

<b>Glosario:</b> Apo B: Apolipoproteína B ATV: Atorvastatina C-LDL: Lipoproteína de baja densidad C-no-HDL: lipoproteínas de colesterol distintas de las de alta densidad CT: Colesterol Total CTT: Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration DM: Diabetes Mellitus ECV: Enfermedad Cardiovascular	EZT: Ezetimiba FHhe: Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica HDL: Lipoproteína de Alta densidad MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores PCSK9: Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 RSV: Rosuvastatina TG: Triglicéridos SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.
---	---

Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Alirocumab y Evolocumab

**Indicación clínica solicitada:** Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina o intolerancia a estas.

Evolocumab también está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

**Autores:** Jesús Francisco Sierra Sánchez / Rocio Gavira Moreno / Aguas Robustillo Cortés.

**Revisores:** Pablo Montejano Hervás / Manuel Jesús Cárdenas Aranzana

**Tipo de informe:** Original

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas y a los laboratorios implicados. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan al final del documento. Ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.

**Declaración conflicto de intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD****3.1 Área descriptiva del medicamento****Nombre genérico:** Alirocumab**Nombre comercial:** Praluent®**Laboratorio:** Sanofi-Adventis**Grupo terapéutico:** Otros agentes modificadores de los lípidos**Código ATC:** C10AX (pendiente de asignación)**Vía de administración:** Subcutánea**Tipo de dispensación:** Dispensación Hospitalaria**Información de registro:** Centralizado a nivel europeo por la EMA.**Nombre genérico:** Evolocumab**Nombre comercial:** Repatha®**Laboratorio:** Amgen**Grupo terapéutico:** Otros agentes modificadores de los lípidos.**Código ATC:** C10AX13**Vía de administración:** Subcutánea**Tipo de dispensación:** Dispensación Hospitalaria**Información de registro:** Centralizado a nivel europeo por la EMA**Tabla1. Presentaciones y precio**

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL	PVL+IVA*
<b>Alirocumab</b>				
Praluent 75 mg solución inyectable en pluma precargada	2	708030	200 €	192.4
Praluent 150 mg solución inyectable en pluma precargada	2	708035	200 €	192.4
<b>Evolocumab</b>				
Repatha® 140mg solución inyectable en jeringa precargada	1	707491	206,07 €	198.24

\* PVL-7,5% (RD/2008)+4% (IVA)

**3.2 Área descriptiva del problema de salud****3.2.a Descripción estructurada del problema de salud****Descripción del problema de salud**

Definición	<p>La hipercolesterolemia se define como la presencia de altas concentraciones de colesterol en sangre, incluyendo la 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 genético aislado se denomina familiar, mientras 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>En la hipercolesterolemia familiar heterocigótica se produce una mutación o alteración de uno de los genes que codifica al receptor de C-LDL disminuyendo su actividad.</p> <p>La dislipemia mixta se caracteriza por una elevación en las concentraciones de C-LDL y triglicéridos y que frecuentemente se acompaña de una baja concentración de C-HDL.</p> <p>La definición de “valores normales” no está clara, ya que, al tratarse de un factor de riesgo de padecer una enfermedad vascular, debe realizarse la valoración de las cifras de c-LDL en el contexto del resto de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) del paciente.</p> <p>Según los criterios de Simon Broome [Austin MA, 2004] la Hipercolesterolemia Familiar, presenta las siguientes características, clasificándose como “Definida” o “Posible”:</p> <p><b>- Hipercolesterolemia Familiar Definida:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Niveles elevados de colesterol: &gt;290 mg/dL de colesterol total o &gt;190 mg/dL de c-LDL, en el adulto, y &gt;260 mg/dL de colesterol total o &gt;155 mg/dL de c-LDL, en niños (&lt;16 años de edad).</li> <li>Al menos uno de los siguientes hallazgos:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Xantomas tendinosos en 1er o 2º grado.</li> <li>Diagnóstico genético de una mutación en el receptor de c-LDL, en la apo B-100 o en PCSK9.</li> </ul> </li> </ol> <p><b>- Hipercolesterolemia Familiar Posible:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Niveles elevados de colesterol: &gt;290 mg/dL de colesterol total o &gt;190 mg/dL de c-LDL, en el adulto y &gt;260 mg/dL de colesterol total o &gt;155 mg/dL de c-LDL, en niños (&lt;16 años de edad).</li> <li>Al menos uno de los siguientes hallazgos:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Historia familiar de infarto de miocardio: con edad ≤60 años si se trata de primer grado familiar, y con edad ≤50 años si se trata de segundo grado familiar</li> <li>Historia familiar de resultados de colesterol elevado: &gt;290 mg/dL de colesterol total o &gt;190 mg/dL de c-LDL, en familiares adultos en primer o segundo grado y &gt;260 mg/dL de colesterol total o &gt;155 mg/dL de c-LDL, en hermanos de &lt;16 años de edad.</li> </ul> </li> </ol> <p>Los criterios actualmente utilizados en nuestro medio para el diagnóstico de HFHe, y que se encuentran recogidos en el Proceso Asistencial Integrado de RCV se detallan en la siguiente tabla, que incluye el rango de puntuaciones para clasificar como cierto, probable o posible el diagnóstico de HFHe.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Criterios</th> <th>Puntuación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Historia familiar</td> <td>1. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Familiar de primer grado con c-LDL &gt; P95*</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3. Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>4. Niño menor de 18 años con c-LDL &gt; P95*</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Historia personal</td> <td>1. Antecedentes de cardiopatía coronaria precoz</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>2. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Exámen físico</td> <td>1. Presencia de xantomas</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>2. Arco Corneal (&lt;45 años)</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Analítica con valores normales de TAG (&lt;200 mg/dL)</td> <td>1. c-LDL &gt; 330 mg/dL</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>2. c-LDL 250 - 329 mg/dL</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>3. c-LDL 195 - 249 mg/dL</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>4. c-LDL 155 - 194 mg/dL</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Total puntos</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Diagnóstico de HFHe: &gt; 8 puntos: cierto; 6 - 8 puntos: probable; 3 - 5 puntos: posible</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>*Percentil 95 de la población española (estudio Decre)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Mujeres (mg/dL)</th> <th>Hombres (mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 a 12 años</td> <td>140</td> <td>145</td> </tr> <tr> <td>13 a 19 años</td> <td>128</td> <td>143</td> </tr> <tr> <td>20 a 29 años</td> <td>171</td> <td>163</td> </tr> <tr> <td>30 a 39 años</td> <td>198</td> <td>166</td> </tr> <tr> <td>40 a 49 años</td> <td>200</td> <td>191</td> </tr> <tr> <td>50 a 59 años</td> <td>201</td> <td>211</td> </tr> </tbody> </table>		Criterios	Puntuación	Historia familiar	1. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1	2. Familiar de primer grado con c-LDL > P95*	1	3. Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	2	4. Niño menor de 18 años con c-LDL > P95*	2	Historia personal	1. Antecedentes de cardiopatía coronaria precoz	2	2. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz	1	Exámen físico	1. Presencia de xantomas	6	2. Arco Corneal (<45 años)	4	Analítica con valores normales de TAG (<200 mg/dL)	1. c-LDL > 330 mg/dL	8	2. c-LDL 250 - 329 mg/dL	5	3. c-LDL 195 - 249 mg/dL	3	4. c-LDL 155 - 194 mg/dL	1	<b>Total puntos</b>			<b>Diagnóstico de HFHe: &gt; 8 puntos: cierto; 6 - 8 puntos: probable; 3 - 5 puntos: posible</b>			Edad	Mujeres (mg/dL)	Hombres (mg/dL)	5 a 12 años	140	145	13 a 19 años	128	143	20 a 29 años	171	163	30 a 39 años	198	166	40 a 49 años	200	191	50 a 59 años	201	211
	Criterios	Puntuación																																																									
Historia familiar	1. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1																																																									
	2. Familiar de primer grado con c-LDL > P95*	1																																																									
	3. Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	2																																																									
	4. Niño menor de 18 años con c-LDL > P95*	2																																																									
Historia personal	1. Antecedentes de cardiopatía coronaria precoz	2																																																									
	2. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz	1																																																									
Exámen físico	1. Presencia de xantomas	6																																																									
	2. Arco Corneal (<45 años)	4																																																									
Analítica con valores normales de TAG (<200 mg/dL)	1. c-LDL > 330 mg/dL	8																																																									
	2. c-LDL 250 - 329 mg/dL	5																																																									
	3. c-LDL 195 - 249 mg/dL	3																																																									
	4. c-LDL 155 - 194 mg/dL	1																																																									
<b>Total puntos</b>																																																											
<b>Diagnóstico de HFHe: &gt; 8 puntos: cierto; 6 - 8 puntos: probable; 3 - 5 puntos: posible</b>																																																											
Edad	Mujeres (mg/dL)	Hombres (mg/dL)																																																									
5 a 12 años	140	145																																																									
13 a 19 años	128	143																																																									
20 a 29 años	171	163																																																									
30 a 39 años	198	166																																																									
40 a 49 años	200	191																																																									
50 a 59 años	201	211																																																									
Principales manifestaciones clínicas	Incremento en la frecuencia de aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con elevado riesgo, (ictus, IAM, accidente cerebrovascular y otros eventos aterotrombóticos)																																																										

Incidencia y prevalencia	<p>La hipercolesterolemia es la alteración lipídica más frecuente. Se calcula que un 4% de la población adulta padece hipercolesterolemia primaria no familiar, lo que supone en nuestro país 1.3 millones de personas.</p> <p>En el caso de la hipercolesterolemia heterocigótica familiar afecta a aproximadamente 1 de cada 300-500 personas lo que supone una cifra cercana a las 100.000 personas en nuestro país.</p> <p>Las ECV suponen la primera causa de muerte en nuestro país con una tasa de mortalidad 252.1 fallecidos por cada 100.000.</p> <p>Según una evaluación preliminar del Estudio Dreca 2 (Evolución del riesgo cardiovascular en la población andaluza en los últimos 16 años, 1.992- 2.007), el 70% de los andaluces entre 20 y 74 años presentan al menos un FRCV, con la siguiente distribución:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuman el 31,3% (34,2% hombres y 28,9% mujeres).</li> <li>• El 29,9% son hipertensos (32,3% hombres y 27,8% mujeres).</li> <li>• El 47,8% tienen dislipemia (53,4% hombres y 42,8% mujeres).</li> <li>• El 14,4% presentan diabetes (16,6% hombres y 12,5% mujeres).</li> <li>• El 29,5% son obesos (30% hombres y 29,1% mujeres).</li> </ul>
Evolución / Pronóstico	<p>La evolución y pronóstico dependen de la situación basal del conjunto de FRCV del paciente, así como de la efectividad del conjunto de medidas aplicadas en la reducción de dichos factores.</p> <p>Según los datos del estudio IMPROVE-IT, que incluyó a pacientes con muy alto RCV, en tratamiento con simvastatina + ezetimiba, la mortalidad a los 7 años alcanza el 15%, y hasta un 30% cuando hablamos de muerte por cualquier causa, evento coronario o ictus no mortal.</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Podemos considerar de forma general, dos situaciones clínicas diferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes que no han presentado evento, pero presentan un incremento en las cifras de colesterol c-LDL.</li> <li>- Pacientes que han padecido un evento cardiovascular, en los que el objetivo del tratamiento será la prevención de un segundo evento.</li> </ul> <p>De forma independiente, han podido caracterizarse perfiles genéticos que pueden ocasionar un déficit en diversas proteínas relacionadas con el metabolismo del c-LDL (R-LDL, APO-B100, NARC1), conformando lo que se ha definido como Hipercolesterolemia Familiar, que puede expresarse de forma homocigótica (de mayor gravedad y menor frecuencia) o heterocigótica. En estos pacientes presenta un incremento sostenido de c-LDL, por lo que tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares</p> <p>El estadiaje más adecuado se realizará en función del riesgo cardiovascular del paciente. En el contexto de las dislipemias se traduce en la probabilidad de que un paciente sufra un evento cardiovascular aterosclerótico.</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.</p> <p>Los pacientes pueden clasificarse en cuatro grupos de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Muy Alto Riesgo (SCORE <math>\geq 10\%</math>): Pacientes con ECV documentada, revascularización, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. Pacientes con DMII o DMI con afectación de órganos diana o pacientes con ERC de moderada a grave)</li> <li>■ Alto Riesgo (SCORE <math>\geq 5</math> a <math>&lt;10\%</math>): Pacientes con factores individuales de riesgo como antecedentes familiares de dislipemia o HTA grave.</li> <li>■ Riesgo Moderado (SCORE <math>\geq 1</math> a <math>&lt;5\%</math>): Pacientes de mediana edad en los que influyen otros factores como familiares con ECV prematura, obesidad, estilo de vida o parámetros bioquímicos.</li> </ul> <p>Bajo Riesgo (SCORE <math>&lt;1\%</math>)</p>
Carga de la enfermedad*	<p>La carga de enfermedad que un factor de riesgo genera en la población depende de su prevalencia, de la intensidad de la asociación de dicho factor con la enfermedad y de su valor predictivo. Estos FRCV son los responsables de la mayor parte de los casos de EV en nuestra población. Uno de los principios básicos de la prevención primaria de la EV es reducir el riesgo de enfermar. El conocimiento de estos aspectos permite establecer una intensidad de la intervención proporcional a la magnitud del riesgo, así como acordar prioridades de actuación.</p> <p>Según datos de CMBD (<a href="http://icmbd.es/indicadorAction.do?method=list">http://icmbd.es/indicadorAction.do?method=list</a>; consultado el 24 de febrero de 2016), las enfermedades relacionadas con el sistema circulatorio causaron 77.644 ingresos en 2013 en Andalucía (521.784 en todo el territorio nacional), con una mortalidad del 7,8 % (6.119 fallecimientos) y una edad media al fallecimiento de 77 años, con la correspondiente pérdida de años de vida.</p>

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

**3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias**

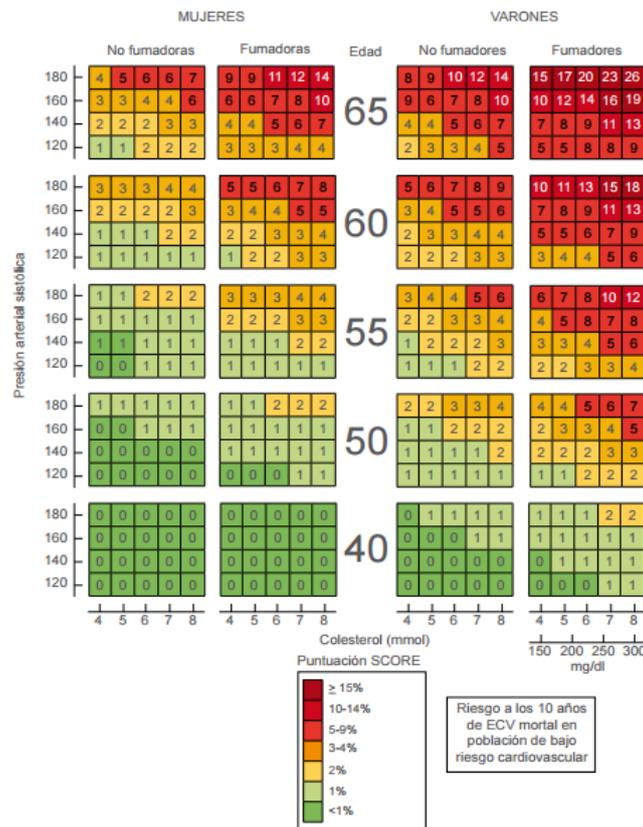
**I) Resumen del tratamiento actual según GPC y textos de referencia**

*Recomendaciones de tratamiento en el SSPA:*

Según recoge el vigente Proceso Asistencial Integrado, el tratamiento farmacológico con hipolipemiantes en pacientes con dislipemia está indicado:

- Pacientes en prevención secundaria: todo paciente debería tener una estatina prescrita, independientemente de sus niveles basales de cLDL.
- Personas en prevención primaria con RV alto y cLDL  $\geq 160$  mg/dl, o con RV bajo (próximo al 5%) y cLDL  $\geq 190$  mg/dl (o CT  $\geq 300$  mg/dl), sobre todo si existen otros FRV no incluidos en el cálculo del RV, como obesidad o sedentarismo.
- Pacientes con hipertrigliceridemia aislada y dislipemias familiares aterogénicas (hiperlipemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia).
- Pacientes con hipertrigliceridemias con riesgo de pancreatitis aguda (TG > 1000 mg/dl, antecedentes personales de pancreatitis).

El mismo proceso asistencial recoge como herramienta de valoración del riesgo CV la escala SCORE (SYSTEMATIC CORONARY RISK EVALUATION) adaptada a población mediterránea, para guiar la estratificación del RCV de los pacientes en situación de prevención primaria.



**II) Finalidad del tratamiento:**

Los objetivos del tratamiento de la dislipemia se basan en los numerosos estudios recogidos en los EC. En la mayoría de los estudios las cifras de C-LDL se han usado como indicador de respuesta. Por tanto, la disminución de estos niveles se considera el objetivo primario en la mayoría de las estrategias para el manejo de las dislipemias.

Un meta-análisis realizado por CTT en el que participaron 170.000 pacientes confirmó la reducción dosis-dependiente entre las ECV y los valores de C-LDL.

Los valores objetivos de C-LDL variarán en función del RCV del paciente, siendo menos exigentes cuanto menor sea el riesgo.

La reducción de 40mg/dL en los niveles C-LDL se ha asociado con una reducción del 22% en morbi-mortalidad asociada a ECV. Los mejores beneficios se producen cuando se alcanzan **valores  $\leq 70\text{mg/dL}$**  o una reducción del **50% en los valores basales**.

Otras lipoproteínas se han estudiado en paralelo en los diferentes EC, especialmente Apo B ya que puede sustituir a C-LDL y se ha comprobado que produce menos fallos en la determinación, aunque la prueba actualmente no está disponible en la mayoría de laboratorios.

### III) Efectividad del tratamiento actual

- Estatinas

Las estatinas reducen la cifra de colesterol en el hígado por inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa. La disminución de la concentración de colesterol en el hepatocito induce la expresión de receptores de LDL en su superficie lo que favorecerá la unión del C-LDL circulante y su retirada del torrente sanguíneo.

En el meta-análisis de la CTT antes mencionado donde se incluyeron 170.000 pacientes y 26 EC de estatinas, se produjo una reducción del 10% en todas las causas de mortalidad y un 20% en las muertes asociadas a ECV con la reducción de 40mg/dL en las cifras de C-LDL. Además, se redujeron los eventos coronarios mayores un 23% y el riesgo de ACV un 17%.

Los datos obtenidos fueron similares en todos los subgrupos de pacientes analizados. No se asoció un incremento del riesgo de muerte por ninguna otra causa no CV. El aumento de riesgo de rhabdmiolisis es pequeño y no significativo.

- Ezetimiba

Fármaco que actúa inhibiendo la absorción intestinal y biliar del colesterol sin afectar a los nutrientes solubles en grasas. Con esto se disminuye la concentración de colesterol en sangre estimulando la expresión de receptores C-LDL en la superficie de los hepatocitos.

En los estudios en monoterapia, la ezetimiba reduce las cifras de C-LDL en un 15-22% en pacientes con hipercolesterolemia.

En los estudios en combinación con estatinas, se produce una reducción de los niveles entre un 15-20%.

La asociación con Simvastina se ha revisado en el estudio SEAS con pacientes con estenosis aórtica y el SHARP con pacientes con ERC. En este último se constató una reducción de eventos CV del 17% frente a placebo.

Recientemente, el estudio IMPROVE-IT ha demostrado que ezetimiba en combinación con la estatina reduce el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares (HR 0,936;  $p=0,016$ ) en pacientes con enfermedad coronaria previa.

Además, puede emplearse en segunda línea asociada con estatinas cuando no se cumplen las cifras objetivo de C-LDL con las dosis máximas de estatina o existe intolerancia a las mismas.

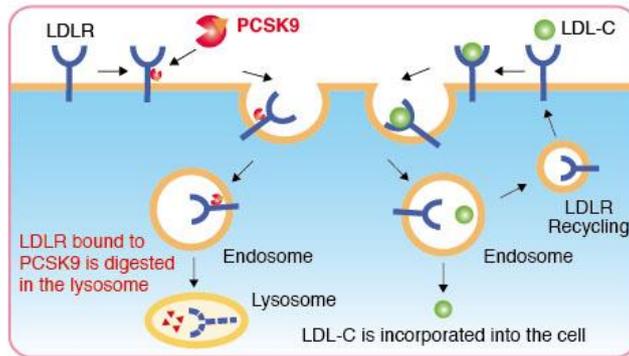
### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Alirocumab	Evolucumab	Ezetimiba	Atorvastatina/ Rosuvastatina	Ezetimiba + Estatina
Presentación	Praluent® 75mg y 150mg	Rephata® 140mg	Ezetrol® 10mg	Prevencor® 10-20-40-80mg Crestor® 5-10-20-40mg	-
Posología	Vía Subcutánea 75mg/150mg cada 14días	Vía Subcutánea 140mg /14 días o 420mg/4semanas	Oral 10mg /24h	Oral 1 comprimido/24h	Oral 2 Comprimido/24h
Efectos adversos	Reacciones locales en la zona de inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior, y prurito	Afecciones respiratorias infecciosas y gripe. Lumbalgia y artralgia	Dolor abdominal, flatulencia, fatiga	Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, trastornos digestivos, cefalea,	Mialgia, cefalea, elevación de las enzimas hepáticas
Utilización de recursos	Tratamiento subcutáneo domiciliario	Tratamiento subcutáneo domiciliario	Tratamiento oral domiciliario	Tratamiento oral domiciliario	Tratamiento oral domiciliario

**4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**

**4.1 Mecanismo de acción.**

Ambos anticuerpos monoclonales se unen selectivamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y evita que el PCSK9 circulante se una al receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL) en la superficie de las células hepáticas, impidiendo así la degradación del rLDL por mediación de PCSK9. El aumento de los niveles de rLDL en el hígado provoca la reducción del colesterol LDL (C-LDL) en suero.



El R-LDL también se une a las lipoproteínas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) residuales ricas en triglicéridos y a la lipoproteína de densidad intermedia (IDL). Por consiguiente, el tratamiento con alirocumab puede reducir los niveles de estas lipoproteínas residuales, como lo demuestra al reducir los niveles de apolipoproteína B (Apo B), de lipoproteínas de colesterol distintas de las de alta densidad (C-no-HDL) y de triglicéridos (TG).

Se cree que además puede tener efecto estabilizador de la placa a través de un mecanismo ligado a reducir la inflamación, estrés oxidativo, así como inhibición de las rutas protrombóticas:

Table. NF-κB Pathways Exerted by PCSK9

Effect	PCSK9 Enzyme	PCSK9 Inhibition
Inflammation	Proinflammatory response by interleukin-1β, interleukin-12, and interferon-γ	Reduced monocyte recruitment Attenuated oxLDL-induced expression of proinflammatory chemokine synthesis and secretion
Necrotic core	Increased necrotic core fraction	Decreased macrophage and necrotic core content Inhibited oxLDL-induced apoptosis (via downregulation of caspase-9 and caspase-3 and improved Bax-Bcl-2 ratio) Reduced oxLDL-induced apoptosis of human endothelial cells
Proliferation	SMC proliferation and remodeling of extracellular matrix via NF-κB pathway activation (IκBα and cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p27)	Increased SMC and collagen content
Activation of thrombotic pathway	Upregulation tissue factor and increase of thrombotic potential of atherosclerotic plaques by NF-κB	NA
Platelet activation Effect on oxLDL and LOX-1 (the major oxLDL receptor on endothelial cells, also present in arterial SMCs)	Increased platelet count and plateletcrit Positive feedback loop between LOX-1 and PCSK9 LOX-1 is a potent mediator of atherogenesis (increased immunoreactivity)	NA Inhibits atherogenesis in hypercholesterolemic states by disrupting LOX-1 expression; LOX-1 inhibition reduces the state of oxidative stress, mitochondrial DNA damage, and NLRP3 inflammasome activation in macrophages
LDL receptor degradation	Reduced hepatic and macrophage LDL receptor levels with subsequent increase of LDL cholesterol levels and activation of LDL oxidation	Increased LDL receptor density
ApoER-2 degradation	Increased M1 macrophage phenotype Increased M1 macrophage responses (migration, generation of reactive oxygen species, antibody-dependent cell cytotoxicity, and phagocytosis) Polyinosinic-polycytidylic acid- or interferon-γ-induced production of proinflammatory cytokines, COX-2 expression, NF-κB, STAT1, and further activation of NF-κB	Reduced monocyte recruitment
Lipoprotein(a) internalization	Reduced lipoprotein(a) internalization by hepatic HepG2 cells and primary human fibroblasts LDL receptor is a PCSK9-regulable clearance receptor for lipoprotein(a)	Dose-related reductions in lipoprotein(a) levels, greater in patients receiving statins

ApoER-2 = apolipoprotein E receptor-2; COX-2 = cyclooxygenase-2; NF-κB = nuclear factor-κB inhibitor-α; LDL = low-density lipoprotein; LOX-1 = lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1; NA = not available; NF-κB = nuclear factor-κB; NLRP3 = NACHT, LRR, and PYD domains-containing protein 3; oxLDL = oxidized low-density lipoprotein; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SMC = smooth-muscle cell; STAT1 = signal transducer and activator of transcription.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**Hipercolesterolemia y dislipemia mixta

Adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipemia mixta, como complemento a la dieta:

- en combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien
- sólo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (Sólo Evolocumab)

Adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

El efecto en la morbilidad y mortalidad cardiovascular aún no se ha determinado.

Indicaciones financiadas con cargo al Sistema Nacional de Salud:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (C-LDL superior a 100 mg/dl);
- Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (C-LDL superior a 100 mg/dl). (solo evolocumab)
- Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (C-LDL superior a 100 mg/dl).
- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores, que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo nivel de LDL sea superior a 100 mg/dl.

**4.3 Posología, forma de preparación y administración.****Alirocumab:**

La dosis inicial habitual de alirocumab es de 75 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (>60 %) pueden empezar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.

La dosis se puede individualizar en función de las características del paciente, tales como el nivel basal de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta. Los niveles de lípidos se pueden evaluar 4 semanas después del inicio del tratamiento o de su ajuste, cuando normalmente se alcanza el estado estacionario del C-LDL, y en consecuencia la dosis se puede ajustar (aumentando o disminuyendo la dosis). Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzar la reducción deseada de C-LDL.

Alirocumab se administra como inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo. Se recomienda alternar el lugar de la inyección en cada inyección.

**Evolocumab:**

*Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta en adultos:* 140mg/2 sem o 420mg/mes.

*Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y adolescentes a partir de 12 años* 420 mg/mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la dosificación se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

##### **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.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### **Evolocumab:**

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de evolocumab en niños menores de 18 años en la indicación para hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta. No se dispone de datos.

Pacientes con edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Evolocumab se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave

#### 4.5 Farmacocinética.

##### **Alirocumab**

-Absorción: Tras la administración subcutánea de 50 mg a 300 mg de alirocumab, las medianas de los tiempos hasta la concentración sérica máxima (tm<sub>ax</sub>) fueron de 3 a 7 días.

La farmacocinética de alirocumab después de una única administración subcutánea de 75 mg en el abdomen, en la parte superior del brazo o en el muslo, fue similar.

La biodisponibilidad absoluta de alirocumab después de la administración subcutánea fue de alrededor del 85 % según se determinó mediante el análisis farmacocinético de la población.

Se alcanzó el estado de equilibrio tras 2 o 3 dosis, con una tasa de acumulación de aproximadamente el doble.

-Distribución: Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución fue de unos 0,04 o 0,05 l/kg, lo que indica que alirocumab se distribuye sobre todo en el sistema circulatorio.

-Metabolismo: No se han realizado estudios específicos al tratarse de una proteína. Es de esperar que alirocumab se degrade a péptidos pequeños y aminoácidos individuales.

-Excreción: Se observaron dos fases de eliminación de alirocumab. A concentraciones bajas, la eliminación se produce predominantemente a través la unión saturable a la proteína objetivo (PCSK9), mientras que, a concentraciones altas, la eliminación de alirocumab se produce en gran parte a través de una vía proteolítica insaturable.

Basándose en un análisis farmacocinético de la población, la mediana de la semivida aparente de alirocumab en estado de equilibrio fue de 17 a 20 días en pacientes que recibieron alirocumab en monoterapia a dosis subcutáneas de 75 mg cada dos semanas o de 150 mg cada dos semanas. Cuando se coadministró con una estatina, la mediana de la semivida aparente de alirocumab fue de 12 días.

##### **Evolocumab**

-Absorción y distribución: Tras la administración de una dosis subcutánea única de 140 mg o 420 mg de Repatha a adultos sanos, las medianas de las concentraciones séricas máximas se obtuvieron pasados 3 a 4 días. La administración de una única dosis subcutánea de 140 mg provocó una Cm<sub>ax</sub> media (DE) de 13,0 (10,4) µg/ml y una AUC última media (DE) de 96,5 (78,7) día·µg/ml. La administración de una dosis subcutánea única de 420 mg provocó una Cm<sub>ax</sub> media (DE) de 46,0 (17,2) µg/ml y una AUC última media (DE) de 842 (333) día·µg/ml. Tres dosis subcutáneas de 140 mg eran bioequivalentes a una dosis subcutánea única de 420 mg. A partir

de modelos farmacocinéticos, se determinó que la biodisponibilidad absoluta tras la administración SC era del 72%.

Se calculó que, tras una dosis intravenosa única de 420 mg de Repatha, el volumen (DE) de distribución medio en estado estable era de 3,3 (0,5) l, lo que sugiere que evolocumab tiene una distribución tisular limitada.

-Metabolismo: Repatha está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos como las inmunoglobulinas naturales y es improbable que se elimine a través de mecanismos metabólicos hepáticos. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

-Eliminación: Se calculó que evolocumab tiene una semivida efectiva de entre 11 y 17 días. En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) que recibían dosis altas de estatina, la exposición sistémica a evolocumab era ligeramente inferior que en sujetos que recibían dosis de estatina entre bajas y moderadas (la relación de AUC<sub>última</sub> 0,74 [IC 90% 0,29; 1,9]). El aumento de aproximadamente el 20% en el aclaramiento se debe en parte a que las estatinas aumentaron la concentración de PCSK9, lo que no afectó negativamente al efecto farmacodinámico de evolocumab en los lípidos. Los análisis farmacocinéticos de la población determinaron que no existían diferencias apreciables en las concentraciones séricas de evolocumab en los pacientes con hipercolesterolemia (hipercolesterolemia no familiar o hipercolesterolemia familiar) que tomaban estatinas de forma concomitante.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

#### Alirocumab

Se realizó con fecha 11 de marzo de 2016 una búsqueda bibliográfica en PUBMED con los términos Mesh "alirocumab" AND "hypercholesterolemia" y utilizando como filtro de búsqueda "randomized controlled trials", "humans" y "adults", obteniendo como resultado de búsqueda 11 estudios. Se seleccionan los 10 artículos que hacen referencia a los ensayos para su autorización. Se dispone tanto del informe EPAR de la EMA, como del informe CDER de la FDA.

#### Evolocumab

Búsqueda en Medline: Therapy/Broad[filter] AND ("AMG 145"[Supplementary Concept] OR "AMG 145"[All Fields] OR "evolocumab"[All Fields]) AND (Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])

Esta búsqueda nos ofrece 25 resultados, de los que 12 refieren a estudios fase 2-3 o actualización del análisis de los mismos y tres es la publicación del protocolo de algunos de los ensayos clínicos. El resto son revisiones (no sistemáticas) y revisiones sistemáticas o meta-análisis de los anteriores ensayos clínicos

A continuación, se detallan las características de los estudios fase 3 disponibles hasta la fecha:

Tabla 3a. Resumen las características de los ensayos clínicos fase 3 disponibles hasta la fecha.						
Alirocumab						
Estudio	Grupo experimental	Comparador	Tipo paciente	N Pacientes	Objetivo principal	Duración
FH I	Alirocumab 75-150mg	Placebo	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	486 pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
FH II	Alirocumab 75-150mg	Placebo	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	249pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas

<b>FH HIGH</b>	<b>Alirocumab 150mg</b>	Placebo	Pacientes con heFH con cifra de C-LDL $\geq 160$ mg/dL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>107</b> pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 150mg cada dos semanas vs placebo.	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
<b>LONG TERM</b>	<b>Alirocumab 150mg</b>	Placebo	Pacientes con heFH o no familiar con RCV elevado (ECV estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica) sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>2.341</b> pacientes (aleatorización 2:1 a Alirocumab 150mg cada dos semanas vs placebo.	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
<b>COMBO I</b>	Alirocumab 75-150mg	Placebo	<b>Pacientes con RCV elevado</b> sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>316</b> pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	52 semanas
<b>COMBO II</b>	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	<b>Pacientes con RCV elevado</b> sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>720</b> pacientes aleatorizados 2:1 a alirocumab 75mg cada dos semanas o Ezetimiba 10mg	% de reducción c-LDL en la semana 24	104 semanas
<b>OPTIONS I</b>	Alirocumab 75-150mg + ATV20/40mg	Ezetimiba 10mg + ATV20/40mg	Pacientes con heFH o no familiar con RCV muy alto sin control adecuado de las cifras de C-LDL en tratamiento con dosis subóptimas de estatinas (ATV20mg/40mg)	<b>355</b> pacientes aleatorizados según la dosis de estatina de base en 3 0 4 grupos. <b>-ATV20mg</b> los tres brazos de tratamiento fueron: Alirocumab 75-150mg +ATV20mg, ATV40mg o ATV20mg + EZT10mg <b>-ATV40mg</b> : Alirocumab 75-150mg + ATV40mg, ATV 80mg, ATV40mg +EZT10mg o el cambio a RSV40mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		Aumento de dosis de ATV				
		Cambio de ATV a RSV (Solo caso ATV40mg)				
<b>OPTIONS II</b>	Alirocumab 75-150mg + RSV10/20mg	Ezetimiba 10mg+ RSV10/20mg	Pacientes con heFH o no familiar con RCV muy alto sin control adecuado de las cifras de C-LDL en tratamiento con dosis subóptimas de estatinas (RSV10/20mg)	<b>305</b> pacientes aleatorizados según la dosis de estatina de base en 3 grupos: -RSV 10mg: alirocumab 75-150mg +RSV10mg, RSV20mg o RSV10mg + EZT10mg. -RSV20mg: Alirocumab 75-150mg + RSV20mg, RSV40mg o RSV20mg + EZT10mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		Aumento de dosis de RSV				
<b>ALTERNATIVE</b>	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg ATV20mg (control)	<b>Pacientes con intolerancia a estatinas y RCV moderado, alto o muy alto</b>	<b>314</b> pacientes aleatorizados (2:2:1) a alirocumab 75mg, ezetimiba 10mg o atorvastatina 20 mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
<b>MONO</b>	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	Pacientes con hipercolesterolemia <b>sin tratamiento hipolipemiante</b> y RCV moderado.	<b>103</b> pacientes asignados al azar 1:1 a alirocumab 75/150mg o Ezetimiba 10mg /24h	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas

Tabla 3b. Resumen las características de los ensayos clínicos fase 3 disponibles hasta la fecha.

Evolocumab						
Estudio	Grupo experimental	Comparador	Tipo paciente	N Pacientes	Objetivo principal	Duración
DESCARTES	Evolocumab 420 mg cada 28 días	Placebo	Pacientes con <b>bajo-moderado RCV</b> : c-LDL > 75 mg/dL y nivel de TAG < 400 mg/dL. El 26% de los pacientes clasificados como alto riesgo y 64 % moderado-bajo riesgo, según clasificación ATP-III.	<b>901</b> (aleatorización 2:1)	% de reducción c-LDL en la semana 52	52 semanas

<b>TESLA</b>	Evolocumab 420 mg cada 28 días	Placebo	<b>Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica.</b> Nivel medio c-LDL 351 mg/dL. El 43% de los pacientes con enfermedad coronaria arterial clínicamente evidente.	<b>49</b> (aleatorización 2:1)	% de reducción c-LDL en la semana 12	12 semanas
<b>RUTHERFORD-2</b>	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas	<b>Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica</b> (criterios Simon Broome)	<b>329</b> pacientes aleatorizados (2:1:2:1) a recibir placebo cada 2 semanas, cada 4 semanas y cada una de las dos pautas de evolocumab	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
<b>LAPLACE-2</b>	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	<b>Pacientes con moderado-bajo RCV:</b> c-LDL < 110 mg/dL, 17-23% de los pacientes presentaba enfermedad arterial coronaria, el 9,9-11,1% presentaba enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular y entre un 13,3-19,9% de diabéticos tipo 2.	<b>2.067</b> pacientes aleatorizados entre 24 grupos de tratamiento en los que evolocumab 140 mg cada 2 semanas, 420 mg cada 4 semanas, ezetimiba y placebo se asociaron a diferente intensidad de dosis de estatina: intensidad moderada (atorvastatina 10 mg; rosuvastatina 5 mg; simvastatina 40 mg) y alta intensidad (atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 20 mg).	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
<b>GAUSS-2</b>	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	<b>Pacientes con intolerancia a estatinas</b> (al menos 2 estatinas previas) definida como la imposibilidad de administrar ninguna dosis o incrementar a partir de la dosis mínima por presencia de efectos adversos musculares. El 60% de alto RCV según la clasificación de la NCEP. Un 30% con RCV moderado-bajo.	<b>307</b> pacientes, aleatorizados 1:2:1:2 entre 4 grupos de tratamiento: - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas + PBO sc cada 2 semanas. - Placebo oral cada 24 horas + EVOLOCUMAB 140 mg cada 2 semanas. - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas + PBO sc cada 4 semanas. - Placebo oral cada 24 horas + EVOLOCUMAB 420 mg cada 4 semanas.	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
<b>MENDEL-2</b>	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	<b>Pacientes con bajo RCV</b> (criterio de inclusión: Framminghan ≤10%, presentando el 90% de los pacientes ≤1 FRCV) con c-LDL entre 100-190 mg/dL y TAG < 400 mg/dL.	<b>615</b> pacientes, aleatorizados 1:1:2 entre 3 grupos de tratamiento: - Placebo. - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas. - Evolocumab. Estos pacientes se dividieron en dos grupos: 140 mg cada 2 semanas; 420 mg cada 4 semanas.	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas

**5.1.b Variables utilizadas en los ensayos****Tabla4a. Variables empleadas en los ensayos clínicos pivotaes. Alirocumab**

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable
Variables principal	Porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en el C-LDL en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de C-LDL basal en la semana 24. Esta es la variable principal en todos los ensayos clínicos.	Intermedia
Variables secundarias	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.	Intermedia
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.	Intermedia
Variables secundarias	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.	Intermedia
Variables secundarias	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en Lp(a) en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de Lp (a) basal en la semana 24.	Intermedia
Variables secundarias	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en la cifra de TG en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de TG basal en la semana 24.	Intermedia
Variables secundarias	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el C-HDL en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de C-HDL basal en la semana 24.	Intermedia
Variables secundarias	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en la ApoA-1 en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de ApoA1 basal en la semana 24	Intermedia
Variables secundarias	Porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de cifras C-LDL en la semana 24	Proporción de pacientes que se sitúan por debajo de 70 mg/dL de c-LDL en la semana 24.	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable i
Variables principal	Porcentaje de pacientes que sufren efectos adversos	Pacientes que sufren efectos adversos incluidos síntomas, alteraciones de laboratorio, en el electrocardiograma o eventos cardiovasculares durante el periodo comprendido entre la primera administración y 10 días después de la última.	Intermedia

**Tabla 4b. Variables empleadas en los ensayos clínicos. Evolocumab**

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
<b>Variable principal</b>	% de reducción c-LDL en la semana 12	Reducción encontrada respecto al valor de c-LDL basal. Esta es la variable principal en todos los ensayos clínicos. En la mayor parte de ellos forma parte de una co-variable con la mediana de reducción respecto al basal en la semana 12.	<b>Intermedia</b>
<b>Variable principal</b>	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la 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.	<b>Intermedia</b>
<b>Variable secundaria</b>	Proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 12	Proporción de pacientes que se sitúan por debajo de 70 mg/dL de c-LDL en la semana 12	<b>Intermedia</b>

**5.2.a Resultados de los ensayos clínicos**

A continuación, se describen los resultados de los ensayos fase 3 de Alirocumab y Evolocumab, agrupándolos según el tipo de dislipemia evaluada.

**1) Hipercolesterolemia familiar heterocigota****Alirocumab:****Tabla 5. ODYSSEY FH I**

-Nº de pacientes: 486  
 -Diseño: multicéntrico (89 centros de Europa, Norte América y el Sur de África), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 75mg (323 pacientes) o placebo (163 pacientes) cada 2 semanas junto con el tratamiento con estatinas ± otros fármacos hipolipemiantes durante 78 semanas. La dosis del fármaco se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/mL.  
 -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipercolesterolemia heterocigótica familiar (determinado por genotipo o criterios clínicos) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que no cumplan con los valores de C-LDL que recomiendan las guías para prevención primaria (C-LDL  $\geq$  100mg/dL) o pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente isquémico con cifras C-LDL  $\geq$  70mg/dL. Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* 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). El resto de fibratos no estaban permitidos. El tratamiento hipolipemiante continuó durante el desarrollo del estudio.  
 Criterios de Exclusión: Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica o con valores  $\geq$  400mg/dL de TG en sangre.  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -Pérdidas: En el análisis FAS y en el de seguridad se produjo una pérdida en el grupo de alirocumab.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24.

**Resultados**

<b>Variable evaluada en el estudio N=485</b>	<b>Alirocumab 75mg Q2W (N=322)</b>	<b>Placebo (N=163)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT</b>
<b>Resultado principal</b>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-48.8±1.6	9.1±2.2	-57.9±2.7 (-63.3 a -52.6)	<0.0001	NA
<b>Resultados secundarios:</b>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12	-43.5±1.4	5.7±2.0	-49.2±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±1.4	9.6±2.0	-52.4±2.4 (-52.7 a -52.1)	<0.0001	NA
-Apolipoproteína B	-41.1±1.2	4.7±1.6	-45.8±2 (-46,05 a -45,5)	<0.0001	NA
_ Lipoproteína a	-25.2±1.4	-7.5±2.0	-17.7±2.5 (-18,0 a -17,4)	<0.0001	NA
-Triglicéridos	-9.6±1.6	6.3±2.2	-16.0±2.7 (-16,2 a -15,5)	<0.0001	NA
-C-HDL	8.8±0.9	0.8±1.2	8.0±1.5 (7,8 a 8,2)	<0.0001	NA
Apolipoproteína A1	5.0±0.7	0.3±1.0	4.7±1.2 (4,5 a 4,8)	<0.05	NA
-% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24:					
-<70mg/dL en pacientes de alto riesgo o < 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo	72.2	2.4	69,4 (63,9 a 78.4)	<0.0001	2 (2 a 2)
-<70mg/dL sin considerar el riesgo	59.8	0.8	58,8 (53,3 a 64,3)	<0.0001	2 (2 a 2)

**Tabla 6. ODYSSEY FH II**

-Nº de pacientes: 249  
 -Diseño: multicéntrico (26 centros de Europa), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 75mg (167 pacientes) o placebo (82 pacientes) como grupo control cada 2 semanas junto con el tratamiento con estatinas ± otros fármacos hipolipemiantes durante 78 semanas. La dosis del fármaco se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/mL.  
 --Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipocolesterolemia heterocigótica familiar (determinado por genotipo o criterios clínicos) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que no cumplan con los valores de C-LDL que recomiendan las guías para prevención primaria (C-LDL  $\geq$ 100mg/dL) o pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente isquémico con cifras C-LDL  $\geq$ 70mg/dL. Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* 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). El resto de fibratos no estaban permitidos. El tratamiento hipolipemiante continuó durante el desarrollo del estudio.  
 Criterios de Exclusión: Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica o con valores  $\geq$ 400mg/dL de TG en sangre.  
 -Tipo de análisis: ITT; la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar. Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -Pérdidas: Se produjeron dos pérdidas uno en el grupo placebo y otra en el grupo activo.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

**Resultados**

<b>Variable evaluada en el estudio N=247</b>	<b>Alirocumab 75mg Q2W (N=166)</b>	<b>Placebo (N=81)</b>	<b>Diferencia de medias (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
<i>Resultado principal</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24</i>	-48.7 $\pm$ 1.9	2.8 $\pm$ 2.8	-51.4 $\pm$ 3.4 (-58.1 a -44.8)	<0.0001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 72</i>	-43.8 $\pm$ 1.4	4.6 $\pm$ 2.6	-48.4 $\pm$ 3.2 (-48.9 a -47.9)	<0.0001	NA
<i>-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24</i>					
<i>-Colesterol No-HDL</i>	-42.6 $\pm$ 1.8	3.1 $\pm$ 2.5	-45.7 $\pm$ 3.1 (-46.2 a -45.1)	<0.0001	NA
<i>-Apolipoproteína B</i>	-42.8 $\pm$ 1.4	-3.5 $\pm$ 2.0	-39.3 $\pm$ 2.4 (-39.7 a -38.9)	<0.0001	NA
<i>_ Lipoproteína a</i>	-30.3 $\pm$ 1.8	-10.0 $\pm$ 2.5	-20.3 $\pm$ 3.1 (-20.8 a -19.7)	<0.0001	NA
<i>-Triglicéridos</i>	-10.4 $\pm$ 2.0	0.5 $\pm$ 2.8	-10.9 $\pm$ 3.4 (-11.5 a -10.3)	<0.05	NA
<i>-C-HDL</i>	6.0 $\pm$ 1.2	-0.8 $\pm$ 1.6	6.8 $\pm$ 2.0 (6,4 a 7,1)	<0.05	NA
<i>Apolipoproteína A1</i>	2.8 $\pm$ 0.9	-1.6 $\pm$ 1.3	4.4 $\pm$ 1.6 (4.1 a 4.7)	<0.05	NA
<i>-% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24</i>					
<i>-&lt;70mg/dL en pacientes de alto riesgo o &lt; 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo</i>	81.4	11.3	70.2 (61,2 a 79,3)	<0.0001	2 (2 a 2)
<i>-&lt;70mg/dL sin considerar el riesgo</i>	68.2	1.2	66.8 (59,3 a 74,3)	<0.0001	2 (2 a 2)

**Tabla 7. ODYSSEY HIGH FH**

-Nº de pacientes: 107  
 -Diseño: multicéntrico (33 centros de Europa, Norte América y el Sur de África), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 150mg (72 pacientes) o placebo (35 pacientes) como grupo control cada 2 semanas junto con el tratamiento con estatinas± otros fármacos hipolipemiantes durante 78 semanas.  
 -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipocolesterolemia heterocigótica familiar (determinado por genotipo o criterios clínicos) con cifra de C-LDL  $\geq$ 160mg/dL. Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* 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). El resto de fibratos no estaban permitidos. El tratamiento hipolipemiente continuó durante el desarrollo del estudio.  
 Criterios de Exclusión: Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica, valores  $\geq$ 400mg/dL de TG en sangre, no tratamiento estable hipolipemiente en las 4 semanas previas al inicio, tratamiento con estatinas o fibratos no permitidos o dosis diferentes a las acordadas en el protocolo de estos fármacos.  
 -Tipo de análisis: ITT; la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

**Resultados**

<b>Variable evaluada en el estudio N=106</b>	<b>Alirocumab 150mg Q2W (N=71)</b>	<b>Placebo (N=35)</b>	<b>Diferencia de medias (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
<i>Resultado principal</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24</i>	-45.7±3.5	-6.6±4.9	-39.1±6.0 (-40.7 a -37.4)	<0.0001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12</i>	-46.9	-6.6	-40.3		NA
<i>-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24:</i>					
<i>-Colesterol No-HDL</i>	-41.9	-6.2	-35.7		NA
<i>-Apolipoproteína B</i>	-39.0	-8.7	-30.3		NA
<i>-Colesterol Total</i>	-33.2	-4.8	-28.4		NA
<i>_ Lipoproteína a</i>	-23.5	-8.7	-14.8		NA
<i>-Triglicéridos</i>	-10.5	-1.9	-8.6		NA
<i>-C-HDL</i>	7.5	3.9	3.6		NA
<i>Apolipoproteína A1</i>	5.6	2.0	3.6		NA
<i>-% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24 (&lt;70mg/dL en pacientes de alto riesgo o &lt; 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo)</i>	41.0	5.7	34.6 (20.9 a 48.3)	<0.0001	3 (3 a 5)

**Evolocumab:****Tabla nº 8**

**Resultados. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.**

-Nº de pacientes: 331.

-Diseño: fase III, doble ciego, aleatorizado 2:1, multicéntrico, controlado con placebo.

-Tratamiento:

Todos los pacientes estaban en tratamiento con dosis estables aprobadas de estatinas. Adicionalmente, los pacientes se trataron con evolocumab o placebo en las dosis que se detallan a continuación.

Grupo experimental:

- Evolocumab 420 mg cada 4 semanas.
- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas.

Grupo control:

- Placebo cada 2 semanas.
- Placebo cada 4 semanas.

-Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres de 18-80 años de edad.
- Diagnóstico de HFHe
- Con dosis estable de estatinas.
- c-LDL  $\geq$  100 mg/dL
- TAG  $\leq$  400 mg/dL

-Criterios de exclusión:

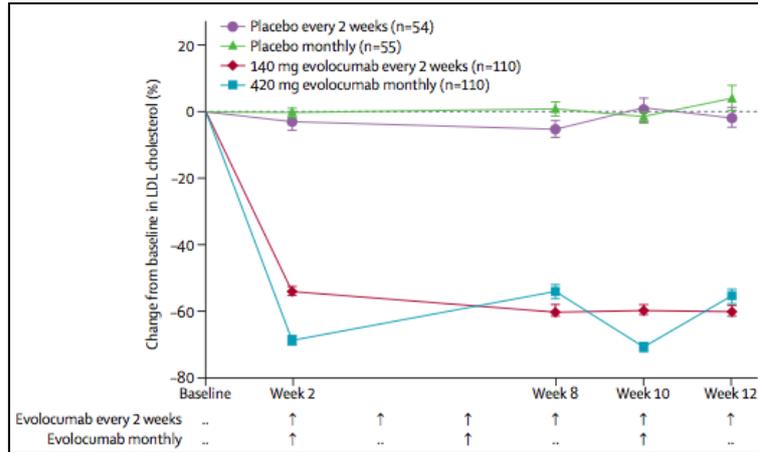
- HFHo.
- Sometido a aféresis de c-LDL o plasmaféresis.
- Insuficiencia cardíaca grado III-IV según la NYHA.
- Con alguna arritmia no controlada.
- Con hipertensión no controlada.
- Diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con control pobre.
- Hipotiroidismo o hipertiroidismo no controlados.

-Pérdidas: 6 pacientes, con una distribución equilibrada entre los grupos.

-Tipo de análisis: por intención de tratar.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Placebo cada 2 semanas	Evolocumab 140 mg cada 2 semanas	Placebo cada 4 semanas	Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
Variables coprimarias							
- % Reducción c-LDL semana 12	-2,0% (-6,9 a 2,9%)	-61,3% (-64,7 a -57,8%)	5,5% (-0,9 a 12,0%)	-55,7% (-60,2 a -51,3%)	EVO-140 vs PBO: -59,2% (-65,1 a -53,4%)	<0,0001	NA
					EVO-420 vs PBO: -61,3% (-69,0 a -53,6)	<0,0001	NA
- Diferencia en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-1,1% (-5,8 a 3,7%)	-61,2% (-64,6 to -57,9)	2,3% (-2,5 a 7,1%)	-63,3% (-66,6 a -59,9%)	EVO-140 vs PBO: -60,2% (-65,8 a -54,5)	<0,0001	NA
					EVO-420 vs PBO: -65,6% (-71,3 a -59,8%)	<0,0001	NA



2) **Hipercolesterolemia familiar homocigota** (solo Evolocumab)

**Tabla nº 9**

**Resultados. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):341-50.**

-Nº de pacientes: 49.

-Diseño: fase III, doble ciego, aleatorizado 2:1, multicéntrico, controlado con placebo.

**-Tratamiento:**

Grupo experimental: evolocumab 420 mg cada 4 semanas.  
Grupo control: placebo.

Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con estatinas y con ezetimiba (92%).

**-Criterios de inclusión:** > 12 años, con hipercolesterolemia familiar homocigótica, diagnosticada genéticamente o clínicamente (historia de c-LDL > 13 mmol/L y xantoma antes de los 10 años de edad o evidencia de hipercolesterolemia familiar heterocigótica en ambos padres). Se seleccionaron aquellos pacientes que tenían un c-LDL > 3,4 mmol/L tras 4 semanas de realizar una dieta estable baja en lípidos y una dieta hipolipemiente, TAG < 4,5 mmol/L y un peso corporal mayor o igual a 40 kg.

**-Criterios de exclusión:**

- Aféresis de C-LDL dentro de las 8 semanas antes de la inclusión
- Uso de mipomersen o lomitapide dentro de los 5 meses de cribado
- Insuficiencia cardíaca NYHA clase III-IV, o último valor de fracción de eyección ventricular izquierda conocida <30%.
- Arritmia cardíaca grave no controlada definida como: taquicardia ventricular recurrente, fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, taquicardia supraventricular sintomáticas o que no son adecuadamente controladas con medicación, en los últimos 3 meses antes de la inclusión.
- Pacientes con infarto de miocardio, angina inestable, intervención coronaria percutánea, bypass coronario o un accidente cerebrovascular en los 3 meses anteriores a la inclusión.
- Pacientes con cirugía cardíaca o revascularización programada dentro de las 20 semanas posteriores al inicio del estudio.
- Hipertensión no controlada PAS>180 mm Hg - PAD> 110 mmHg.
- Necesidad de tratamiento con estatina, en titulación, en las 4 semanas previas al inicio.
- Insuficiencia renal moderada-severa, definida como un índice de filtración glomerular estimada <30 ml/min/ 1,73m2 en el cribado.
- Enfermedad hepática activa o disfunción hepática, definida como la AST o ALT > 3 veces el límite superior normal (LSN).
- CPK > 5 veces el LSN.

**-Pérdidas:**

**-Tipo de análisis:**

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Evolocumab N= 33	Placebo N= 16	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
Resultado principal - % Reducción c-LDL semana 12	-23,1% (-30,7 a -15,4)	7,9% (-2,7 a 18,5)	-30,9% (-43.9 to -18.0)	<0,0001	NA

3) Hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta

## Alirocumab:

**Tabla 10. ODYSSEY COMBO I**

-Nº de pacientes:316  
 -Diseño: multicéntrico (76 centros en Reino Unido), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 75mg (205 pacientes) o placebo (106 pacientes) como grupo control cada 2 semanas junto con el tratamiento con estatinas ± otros fármacos hipolipemiantes durante 52 semanas. La dosis del fármaco se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/mL.  
 -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años que cumplan:  
 a)  $\geq$  70mg/mL C-LDL y enfermedad cardiovascular.  
 b)  $\geq$  100mg/mL C-LDL y riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica\*.  
 Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* 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).  
 -Criterios de Exclusión: Hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales, mujeres en edad fértil sin métodos anticonceptivos, pacientes con DM descontrolada ( HbA1c > 8.5%) o diagnóstico reciente, enfermedad endocrina que pueda alterar los valores lipídicos, cifras de TA <160/100, evento CV mayor en los últimos tres meses, insuficiencia cardiaca grado NYHA III y IV, fallo cardiaco en el año previo al inicio del estudio, valores de TG >400mg/dL, alteraciones en la hormona tiroidea y cifras de enzimas hepáticas ( ALT, AST, CK) tres veces por encima de su valor normal.  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -Pérdidas: En el análisis FAS, se incluyeron todos los pacientes excepto 5 que no tuvieron valores de C-LDL.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: la proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

Resultados					
Variable evaluada en el estudio N=311	Alirocumab 75mg Q2W (N=205)	Placebo (N=106)	Diferencia (IC 95%)	P	NNT
<i>Resultado principal</i>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-48.2 (-52.0 a -44.4)	-2.3 (-7.6 a 3.1)	-45.9 ( -52.5 a -39.3)	<0.001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24					
-C-LDL (método $\beta$ )	-46.1 (-50.9 a -41.4)	-0.2 (-7.1 a 3.1)	-45.9 (-54.2 a -37.5)	<0.0001	NA
-Colesterol No-HDL	-39.1 (-42.6 a -35.6)	-1.6 (-6.6 a 3.3)	-37.5 (-43.5 a -31.4)	<0.0001	NA
-Apolipoproteína B	-36.7 (-39.9 a -33.5)	-0.9 (-5.4 a 3.5)	-35.8 (-41.3 a -30.3)	<0.0001	NA
- Colesterol Total	-27.9 (-30.4 a -25.4)	-2.9 (-6.3 a 0.6)	-25. (-29.3 a -20.7)	<0.0001	NA
_ Lipoproteína a	-20.5 (-24.4 a -16.6)	-5.9 (-11.3 a -0.5)	-14.6 (-21.3 a -7.9)	<0.0001	NA
-Triglicéridos	-6.0 (-10.5 a 1.6)	-5.4 (-11.7 a 0.9)	-0.6 (-8.3 a 7.0)	0.8699	NA
-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
-% pacientes que alcanzaron niveles <70mg/dL de C-LDL en la semana 24 (ITT)	75.0	9.0	66.6 (58.7 a 74.6)	<0.0001	2 (2 a 2)

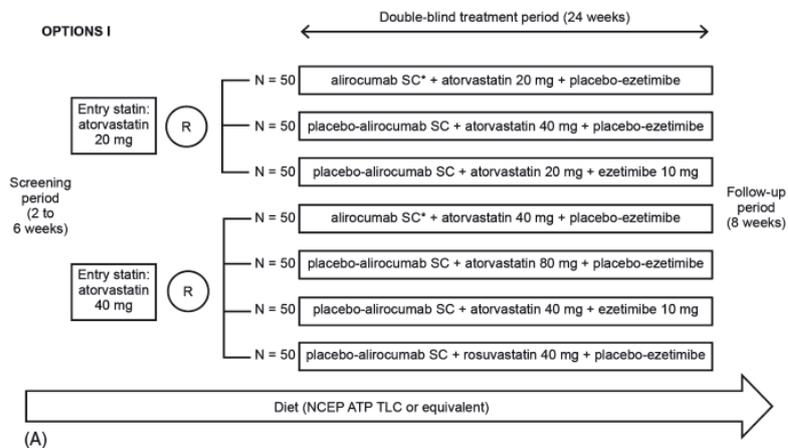
**Tabla 11. ODYSSEY COMBO II**

-Nº de pacientes:720  
 -Diseño: multicéntrico (126 centros), aleatorizado, doble-ciego, controlado con fármaco activo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 75mg (479 pacientes) cada 2 semanas o Ezetimiba 10mg (241 pacientes) cada 24h como grupo control junto con el tratamiento con estatinas durante 104 semanas. La dosis del fármaco se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/mL.  
 -Criterios de inclusión: pacientes con hipercolesterolemia y una enfermedad cardiovascular conocida o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica\*.  
 Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* o estatinas a las máximas dosis toleradas al menos 4 semanas antes del inicio del estudio.  
 -Criterios de Exclusión: Edad <18 años, cifras de TG >400mg/dL, tratamiento con una estatina diferente de las permitidas (Simvastatina, Atorvastatina o Rosuvasatina), uso en las últimas 4 semanas antes del inicio del estudio de Ezetimiba, secuestradores de ácidos biliares, ácido nicotínico u omega 3 ( $\geq$ 1000mg/día) o levadura roja de arroz. En el caso de los fibratos el periodo se extiende hasta los 6 meses previos al inicio del estudio.  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -Pérdidas: 13 pacientes no se incluyeron en el análisis por ITT. 12 en el grupo de alirocumab y uno en el placebo.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12 y el porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio N=707</b>	<b>Alirocumab 75mg Q2W (N=467)</b>	<b>Ezetimiba 10mg/24h (N=240)</b>	<b>Diferencia de medias (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
<i>Resultado principal</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24</i>	-50.6 $\pm$ 1.4	-20.7 $\pm$ 1.9	-29.8 $\pm$ 2.3 (-34.4 a -25.3)	<0.0001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12</i>	-51.2 $\pm$ 1.3	-21.8 $\pm$ 1.8	-30.6 $\pm$ 2.2 (-34.9 a -26.2)	<0.0001	NA
<i>-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24</i>		-			
<i>-C-LDL (método <math>\beta</math>)</i>	-47.7 $\pm$ 1.6	-18.0 $\pm$ 2.2	-29.7 $\pm$ 2.7 (-35.0 a 24.4)	<0.0001	NA
<i>-Colesterol No-HDL</i>	-42.1 $\pm$ 1.2	-19.2 $\pm$ 1.7	-22.9 $\pm$ 2.0 (-26.9 a 18.9)	<0.0001	NA
<i>-Apolipoproteína B</i>	-40.7 $\pm$ 1.1	-18.3 $\pm$ 1.5	-22.4 $\pm$ 1.8 (-26.0 a -18.8)	<0.0001	NA
<i>- Colesterol Total</i>	-29.3 $\pm$ 0.9	-14.6 $\pm$ 1.2	-14.7 $\pm$ 1.5 (-17.7 a 11.7)	<0.0001	NA
<i>_ Lipoproteína a</i>	-27.8 $\pm$ 1.4	-6.1 $\pm$ 2.0	-21.7 $\pm$ 2.4 (-26.4 a -17.0)	<0.0001	NA
<i>-Triglicéridos</i>	-13.0 $\pm$ 1.5	-12.8 $\pm$ 2.0	-0.3 $\pm$ 2.5 (-5.1 a 4.6)	0.91	NA
<i>-C-HDL</i>	8.6 $\pm$ 0.8	0,5 $\pm$ 1.1	8.1 $\pm$ 1.3 (5.4 a 10.7)	<0.0001	NA
<i>Apolipoproteína A1</i>	5.0 $\pm$ 0.6	-1.3 $\pm$ 0.8	6.3 $\pm$ 1.0 (4.3 a 8.3)	<0.0001	NA
<i>-% pacientes que alcanzaron niveles &lt;70mg/dL de C-LDL en la semana 24 (ITT)</i>	77%	45.6%	31.7% (24.3 a 39.0)	<0.0001	4 (3 a 5)

**Tabla 12. ODYSSEY OPTIONS I**

-Nº de pacientes:355  
-Diseño: multicéntrico (91 centros de Europa, Australia y Norte América), aleatorizado, doble-ciego, controlado con fármaco activo, en grupo paralelos, fase III.  
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Dependiendo de si los pacientes estaban en tratamiento basal con Atorvastatina de 20mg o 40mg se asignaron al azar 1:1 a 3 o 4 brazos de tratamiento.



La dosis de Alirocumab se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/dL.

-Criterios de inclusión: pacientes >18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o no familiar y riesgo cardiovascular muy elevado (antecedentes de ECV incluyendo enfermedad coronaria, DM tipo 2 con afectación de órganos diana) y una cifra de C-LDL  $\geq$ 70mg/dL o riesgo cardiovascular elevado (No antecedentes de ECV o enfermedad coronaria pero otros factores de riesgo: SCORE  $\geq$ 5%, ERC moderada o DM sin afectación de órganos diana) y cifras  $\geq$ 100mg/dL de C-LDL.

Todos los pacientes debían estar en tratamiento con Atorvastatina 20/40mg con o sin otros fármacos hipolipemiantes (Excluido Ezetimiba) al menos 4 semanas antes de la randomización. Los pacientes que no estuvieran en tratamiento previo con Atorvastatina podían completar una fase de preparación tomando dicho fármaco durante 4 semanas antes de iniciar el estudio.

-Criterios de Exclusión: Pacientes menores de 18 años, pacientes con valores de TG  $\geq$ 400mg/dL en el periodo de reclutamiento, pacientes con tratamiento activo con Ezetimiba o durante las 4semanas previas al inicio del estudio o pacientes con desordenes endocrinos que puedan alterar los parámetros lipídicos.

-Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.

-Pérdidas: En el análisis por ITT 9 pacientes no fueron analizados. 1 en tratamiento basal con ATV40 y 8 en ATV 20. En el brazo de alirocumab se produjeron 3 pérdidas.

- Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.

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

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio N=169	Atorvastatina 20mg			Diferencia de medias 1-2 (IC 95%)	Diferencia de medias 1-3 (IC 95%)	P1-2	P1-3
	1 ATV 20mg +Alirocumab 75-150mg (N=53)	2 EZT 10mg+ ATV 20mg (N=50)	3 ATV 40mg (N=53)				
<b>Resultado principal</b> -% de cambio respecto al basal C-LDL 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
<b>Resultados secundarios:</b>							
-% de cambio respecto al basal C-LDL 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
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias 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
-Apolipoproteina B	-33.7 $\pm$ 3.4	-10.1 $\pm$ 3.6	-4.4 $\pm$ 3.5	-23.6 $\pm$ 4.9		<0.0001	<0.0001

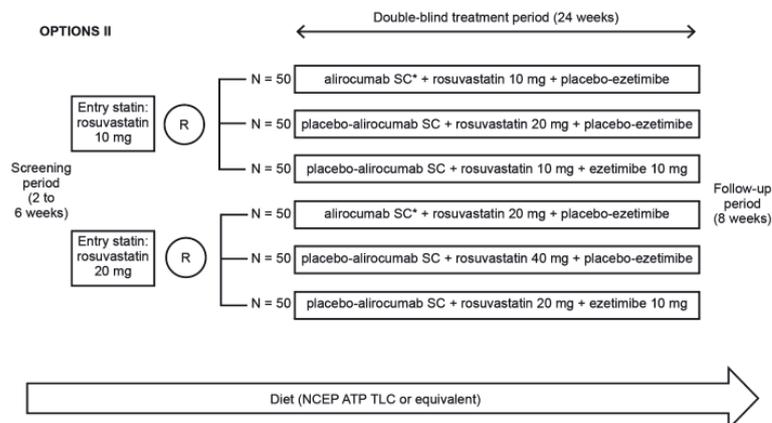
- Lipoproteína a	-23.6± 4.0	-10.6± 4.4	-20.2± 4.0	-13.0±6.0	-29.3±4.9	-	-						
-Triglicéridos	-12.0±3.7	-3.3± 4.1	-6.7±3.7	-8.6±5.4	-3.4± 5.7	-	-						
-C-HDL	4.8±2.0	-0.1±2.1	1.9±2.0	4.9±2.9	-5.3±5.2	-	-						
					2.9±2.9	-	-						
<b>Atorvastatina 20mg</b>													
	<b>Trat 1</b>	<b>Trat 2</b>	<b>Trat 3</b>	<b>RAR1-2 (IC 95%)</b>	<b>RAR1-3 (IC95%)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>NNT1-2 (IC95%)</b>	<b>NNT 1-3 (IC 95%)</b>				
-% pacientes que alcanzaron niveles <70mg/dL en pacientes de alto riesgo o <100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo	87.2	68.4	34.5	18.8 (3.0 a 34.6)	52.8 (37.2 a 68.5)	0.0284	<0.0001	6 (3 a 34)	2 (2 a 3)				
<70mg/dL sin considerar el riesgo	79.2	50.3	16.0	29.2 (11.6 a 46.9)	64.2 (49,6 a 78,7)	0.0018	0.0001	4 (3 a 9)	2 (2 a 3)				
<b>Atorvastatina 40mg</b>													
<b>Variable evaluada en el estudio N=186</b>	<b>Atorvastatina 40mg</b>				<b>Dif Media 1-2 (IC 95%)</b>	<b>Dif Media 1-3 (IC 95%)</b>	<b>Dif Media 1-4 (IC 95%)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>P1-4</b>			
	<b>1 ATV 40mg+ Alirocumab 75-150mg (N=46)</b>	<b>2 EZT 10mg+ ATV 40mg (N=46)</b>	<b>3 ATV 80mg (N=47)</b>	<b>4 RSV 40mg (N=45)</b>									
Resultado principal -% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-54.0±4.3	-22.6±4.3	-4.8±4.2	-21.4±4.2	-31.4±6.1	-49.2±6.1	-32.6±6.0	0.0001	0.0001	0.0001			
Resultados secundarios: -% de cambio respecto al basal C-LDL 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			
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias 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	<0.0001	<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	<0.01			
-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	-	-	-			
-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	-	-	-			
<b>Atorvastatina 40mg</b>													
	<b>Trat1</b>	<b>Trat2</b>	<b>Trat3</b>	<b>Trat4</b>	<b>RAR1-2 IC95%</b>	<b>RAR 1-3 IC95%</b>	<b>RAR 1-4 IC95%</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>P1-4</b>	<b>NNT1-2 IC95%</b>	<b>NNT 1-3 IC 95%</b>	<b>NNT 1-4 IC 95%</b>
-% pacientes que alcanzaron niveles <70mg/dL en pacientes de alto riesgo o <100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo	84.6	65.1	18.5	62.2	19.6 (2.3 a 36.8)	67.8 (52.8 a 82.7)	22.6 (5 a 40.1)	0.0011	<0.0001	0.0025	6 (3 a 44)	2 (2 a 2)	5 (3 a 21)
<70mg/dL sin considerar el riesgo	77.2	54.2	10.2	42.2	21.7 (2.8 a 40.7)	65.4 (50.3 a 80.6)	33.9 (14.9 a 52.8)	0.0001	<0.0001	<0.0001	5 (3 a 36)	2 (2 a 2)	3 (2 a 7)

**Tabla 13. ODYSSEY OPTIONS II**

-Nº de pacientes:305

-Diseño: multicéntrico (90 centros de Europa, Australia y Norte América), aleatorizado, doble-ciego, enmascarado, controlado con fármaco activo, en grupo paralelos, fase III.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Dependiendo de si los pacientes estaban en tratamiento basal con Atorvastatina de 20mg o 40mg se asignaron al azar 1:1 a 3 brazos de tratamiento.



La dosis de Alirocumab se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/dL.

-Criterios de inclusión: pacientes >18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o no familiar y riesgo cardiovascular muy elevado (antecedentes de ECV incluyendo enfermedad coronaria, DM tipo 2 con afectación de órganos diana) y una cifra de C-LDL  $\geq$  70mg/dL o riesgo cardiovascular elevado (No antecedentes de ECV o enfermedad coronaria pero otros factores de riesgo: SCORE  $\geq$  5%, ERC moderada o DM sin afectación de órganos diana) y cifras  $\geq$  100mg/dL de C-LDL.

Todos los pacientes debían estar en tratamiento con Rosuvastatina 10/20mg con o sin otros fármacos hipolipemiantes (Excluido Ezetimiba) al menos 4 semanas antes de la randomización. Los pacientes que no estuvieran en tratamiento previo con Rosuvastatina podían completar una fase de preparación tomando dicho fármaco durante 4 semanas antes de iniciar el estudio.

-Criterios de Exclusión: Pacientes menores de 18 años, pacientes con valores de TG  $\geq$  400mg/dL en el periodo de reclutamiento, pacientes con tratamiento activo con Ezetimiba o durante las 4semanas previas al inicio del estudio o pacientes con desordenes endocrinos que puedan alterar los parámetros lipídicos.

-Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.

-Pérdidas: 7 pacientes fueron excluidos del análisis por ITT por no disponer de valores de C-LDL al final del estudio, 5 pacientes con dosis de RSV20mg y 2 con dosis de 10 mg. Un paciente de cada rama de alirocumab no se incluyó.

- Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.

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

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio N=143	Rosuvastatina 10mg			Diferencia de medias 1-2 (IC 95%)	Diferencia de medias 1-3 (IC 95%)	P1-2	P1-3
	1 RSV10mg +Alirocumab 75-150mg (N=48)	2 EZT 10mg+ RSV 10mg (N=47)	3 RSV 20mg (N=48)				
Resultado principal -% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-50.6 $\pm$ 4.2	-14.4 $\pm$ 4.4	-16.3 $\pm$ 4.1	-36.1 $\pm$ 6.1	-34.2 $\pm$ 5.9	<0.0001	<0.0001
Resultados secundarios:  -% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12	-49.6 $\pm$ 4.1	-17.4 $\pm$ 4.2	-17.1 $\pm$ 4.1	-32.2 $\pm$ 5.8	-32.5 $\pm$ 5.8	<0.0001	<0.0001
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24							
-Colesterol No-HDL	-42.7 $\pm$ 3.5	-13.4 $\pm$ 3.7	-11.3 $\pm$ 3.4	-29.3 $\pm$ 5.1	-31.4 $\pm$ 4.9	<0.0001	<0.0001
-Apolipoproteina B	-36.5 $\pm$ 3.1	-9.7 $\pm$ 3.1	-7.3 $\pm$ 3.0	-26.8 $\pm$ 4.4		<0.0001	<0.0001

_ Lipoproteína a	-27.9± 4.1	-4.3± 4.5	-4.0± 4.3	-23.6±6.2	-29.2±4.3	<0.0001	<0.0001		
-Trigliceridos	-11.2±4.6	-8.3± 4.8	-1.8±4.5	-2.9±6.6	-23.9± 5.9	0.6639	0.1454		
-C-HDL	9.1±2.4	4.0±2.5	1.7±2.4	5.1±3.5	-9.3±6.4 7.4±3.4	0.1491	0.0311		
<b>Rosuvastatina 10mg</b>									
	<b>Trat 1</b>	<b>Trat 2</b>	<b>Trat 3</b>	<b>RAR1-2 (IC 95%)</b>	<b>RAR1-3 (IC95%)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>NNT1-2 (IC95%)</b>	<b>NNT 1-3 (IC 95%)</b>
-% pacientes que alcanzaron niveles <70mg/dL en pacientes de alto riesgo o <100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo sin considerar el riesgo	84.9	57.2	45.0	28.0 (10.7 a 45.3)	41.7 (24.4 a 58.9)	0.0007	<0.0001	4 (3 a 10)	3 (2 a 5)
	77.8	43.1	31.3	34.5 (16.1 a 53.0)	45.8 (28.1 a 63.5)	<0.0001	<0.0001	3 (2 a 7)	3 (2 a 4)
<b>Variable evaluada en el estudio N=155</b>	<b>Rosuvastatina 20mg</b>			<b>Dif media 1-2 (IC 95%)</b>	<b>Diferencia Media 1-3 (IC 95%)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>		
	<b>1 RSV20mg+ Alirocumab 75-150mg (N=53)</b>	<b>2 EZT 10mg+ RSV20mg (N=50)</b>	<b>3 RSV40mg (N=52)</b>						
<b>Resultado principal</b>									
-% de cambio respecto al basal C-LDL 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		
<b>Resultados secundarios:</b>									
-% de cambio respecto al basal C-LDL 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		
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias 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		
-Trigliceridos	-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		
<b>Rosuvastatina 20mg</b>									
	<b>Trat 1</b>	<b>Trat 2</b>	<b>Trat 3</b>	<b>RAR 1-2 (IC95 %)</b>	<b>RAR 1-3 (IC95 %)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>NNT1-2 (IC95%)</b>	<b>NNT 1-3 (IC 95%)</b>
-% pacientes que alcanzaron niveles <70mg/dL en pacientes de alto riesgo o <100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo sin considerar el riesgo	66.7	52.2	40.1	14 (-4.8 a 32.9)	25.7 (7.2 a 44.1)	0.1177	0.0022	-	4 (3 a 14)
	60.1	43.6	29.9	22.4 (3.6 a 41.2)	31.5 (13.5 a 49.6)	0.0657	0.0006	5 (3 a 28)	4 (3 a 8)

**Tabla 14. ODYSSEY LONG TERM**

-Nº de pacientes: 2341  
 -Diseño: multicéntrico (27 países con 320 centros participantes), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 150mg (1530 pacientes) o placebo (780 pacientes) como grupo control cada 2 semanas junto con el tratamiento con estatinas ± otros fármacos hipolipemiantes durante 78 semanas.  
 -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipocolesterolemia heterocigótica familiar (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\*\* 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). El tratamiento hipolipemiante continuó durante el desarrollo del estudio.  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -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.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 72, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

**Resultados**

<b>Variable evaluada en el estudio N=2310</b>	<b>Alirocumab 150mg Q2W (N=1550)</b>	<b>Placebo (N=780)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
<b>Resultado principal</b>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-61.0±0.7	0.8±1.0	-61.9±1.3 (-64.3 a -59.4)	<0.001	NA
<b>Resultados secundarios:</b>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 72	-52.4±0.9	3.6±1.3	-56.0±1.6 (-59.1 a -52.8)	<0.001	NA
<b>-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24</b>					
-Colesterol No-HDL	-51.6±0.6	0.7±0.9	-52.3±1.1 (-54.4 a -50.2)	<0.001	NA
-Apolipoproteína B	-52.8±0.7	1.2±1.0	-54.0±1.2 (-56.3 a -51.7)	<0.001	NA
-Colesterol Total	-37.8±0.5	-0.3±0.7	-37.5±0.8 (-39.1 a -35.9)	<0.001	NA
-Lipoproteína a	-29.3±0.7	-3.7±1.0	-25.6±1.3 (-28.1 a -23.1)	<0.001	NA
-Triglicéridos	-15.6±0.8	1.8±1.2	-17.3±1.4 (-20.1 a -14.6)	<0.001	NA
-C-HDL	4.0±0.4	-0.6±0.5	4.6±0.7 (3.3 a 5.9)	<0.001	NA
Apolipoproteína A1	4.0±0.4	1.2±0.6	2.9±0.7 (1.6 a 4.2)	<0.001	NA
<b>-% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24</b>					
-<70mg/dL en pacientes de alto riesgo o < 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo	80.7%	8.5%	72.2 (69.4 a 75.0)	<0.001	2 (2 a 2)
-<70mg/dL sin considerar el riesgo	79.3%	8.0%	71.3 (68.6 a 74.1)	<0.001	2 (2 a 2)
<b>Análisis Post hoc</b>					
<b>Efectos adversos Cardiovasculares (variable compuesta de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no mortal, ACV mortal o no o angina inestable que requiere hospitalización)</b>					
	1.7%	3.3%	HR (IC95%) 0.52	0.02	NA

**Tabla 15. ODYSSEY MONO**

Nº de pacientes:103

-Diseño: multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, enmascarado, controlado con fármaco activo, en grupo paralelos, fase III.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 1:1 a alirocumab 75mg (52 pacientes) cada 2 semanas o Ezetimiba 10mg (51pacientes) cada 24h como grupo control junto durante 24 semanas. La dosis de Alirocumab se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/dL por un error en el sistema IVRS no en cifras  $\geq$ 100mg/dL.-Criterios de inclusión: pacientes >18 años con cifras de C-LDL entre 100 y 190mg/dL sin tratamiento hipolipemiante con un RCV moderado definido con una puntuación de SCORE  $\leq$ 1% a 5%.-Criterios de Exclusión: Pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica\*. Uso de cualquier fármaco hipolipemiante en las 4 semanas previas al inicio del estudio (6 semanas en el caso de los fibratos. Valores de TG  $\geq$  400mg/dL en la visita de inicio o cifras de tensión arterial sistólicas <160mmHg o diastólica >100mmHg.

-Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.

- Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.

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

<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio N=103</b>	<b>Alirocumab 75mg Q2W (N=52)</b>	<b>Ezetimiba 10mg/24h (N=51)</b>	<b>Diferencia de medias (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
<i>Resultado principal</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal- LDL semana 24(ITT)</i>	-47.2 $\pm$ 3.0	-15.6 $\pm$ 3.1	-31.6 $\pm$ 4.3 (-40.2 a -23.0)	<0.0001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12(ITT)</i>	-48.0 $\pm$ 3.0	-20.0 $\pm$ 3.0	-28 $\pm$ 4.0 (-29.1 a -26.8)	<0.0001	NA
<i>-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24(ITT)</i>					
<i>-Colesterol No-HDL</i>	-40.6 $\pm$ 2.8	-15.1 $\pm$ 2.9	25.5 $\pm$ 4.1 (-33.5 a -17.4)	<0.0001	NA
<i>-Apolipoproteina B</i>	-36.7 $\pm$ 2.3	-11.0 $\pm$ 2.4	-25.8 (-32.3 a -19.2)	<0.0001	NA
<i>-Colesterol Total</i>	-29.6 $\pm$ 2.1	-10.9 $\pm$ 2.2	-18.7 $\pm$ 3.0 (-24.7 a -12.7)	<0.0001	NA
<i>_ Lipoproteina a</i>	-16.7 $\pm$ 3.7	-12.3 $\pm$ 3.8	-4.4 $\pm$ 5.3 (-14.8 a 5.9)	0.4013	NA
<i>-Trigliceridos</i>	-11.9 $\pm$ 4.2	-10.8 $\pm$ 4.3	-1.2 $\pm$ 5.9 (-12.7 a 10.3)	0.8433	NA
<i>-C-HDL</i>	6.0 $\pm$ 1.9	1.6 $\pm$ 1.9	4.4 $\pm$ 2.7 (-1.0 a 9.8)	0.1116	NA
<i>-Apolipoproteina A1</i>	4.7 $\pm$ 1.6	-0.6 $\pm$ 1.6	5.3 $\pm$ 2.2 (0.9 a 9.8)	0.0196	NA
<i>-% pacientes que redujeron al 50% las cifras de C-LDL en semana 12</i>	58%	3%	55.7% (41.8 a 69.7)	<0.0001	2 (2 a 3)

**Evolocumab:****Tabla nº 16**

**Resultados. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014 May 8;370(19):1809-19.**

-Nº de pacientes: 901 pacientes.

-**Diseño:** estudio fase III, doble ciego, de grupos paralelos, aleatorizado 2:1, multicéntrico, comparado con placebo. Los pacientes de ambos grupos, activo y placebo se aleatorizaron a 4 grupos de tratamiento: dieta, dieta + atorvastatina 10 mg, dieta más atorvastatina 80 mg y dieta + atorvastatina 10 mg + ezetimiba.

**-Tratamiento:**

Grupo experimental: evolocumab 420 mg cada 4 semanas.

Grupo control: placebo.

-**Criterios de inclusión:** edad entre 18-75 años, c-LDL  $\geq$  75 mg/dL, TAG  $\leq$  400 mg/dL,

-**Criterios de exclusión:** insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, procedimiento de revascularización planificado, hipertensión no controlada, hiper o hipotiroidismo, insuficiencia renal moderada-severa, enfermedad o insuficiencia hepática.

-**Pérdidas:** 95 pacientes no fueron incluidos en el análisis a las 52 semanas. Las pérdidas afectaron a ambos grupos de tratamiento, siendo del 12,6% en el grupo placebo y el 9,5% en el grupo de tratamiento con evolocumab.

-**Tipo de análisis:** por protocolo

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Evolocumab N= 599	Placebo N= 302	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
Resultado principal - % Reducción c-LDL	-50,1%	+6,8%	-56,9%	<0,001	NA
Resultados secundarios de interés					
- % de reducción en pacientes con intervención dietética aislada	-51,5%	+4,2%	-55,7%	<0,001	NA
- % de reducción en pacientes con atorvastatina 10 mg	-54,7%	+6,9%	-61,6%	<0,001	NA
- % de reducción en pacientes con atorvastatina 80 mg	-46,7%	+10,1%	-56,8%	<0,001	NA
- % de reducción en pacientes con atorvastatina 10 mg + ezetimiba	-46,8%	+1,7%	-48,5%	<0,001	NA
Proporción de pacientes con c-LDL < 70 mg/dL en la semana 52	446 (74,5 %)	17 (5,6 %)	69 % (65 a 73%)		1,5 (1,4 a 1,6)

**Tabla nº 17**

**Resultados. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 14;311(18):1870-82.**

-Nº de pacientes: 2.067.

-**Diseño:** fase III, doble ciego, aleatorizado (24 grupos), multicéntrico, controlado con placebo y ezetimiba.

**-Tratamiento:**

Los pacientes recibieron tratamiento con una estatina en dosis moderada (atorvastatina 10 mg, rosuvastatina 5 mg o simvastatina 40 mg) o intensiva (atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 20 mg). Estos pacientes se incluyeron en los siguientes grupos y subgrupos de tratamiento:

- Grupo evolocumab: dos dosis de tratamiento con evolocumab: 140 mg cada 2 semanas y 420 mg cada 4 semanas: 10 grupos en total (1 con cada uno de los grupos de las diferentes estatinas).

- Grupo ezetimiba: ezetimiba se asoció a las dosis intensivas de estatina, con y sin evolocumab en sus dos dosis: 4 grupos en total.

- Grupo placebo: placebo de evolocumab cada 2 y 4 semanas, se asoció a cada una de las dosis de estatinas: 10 grupos en total.

**-Criterios de inclusión:**

- Hombres o mujeres de 18 – 80 años de edad.

- Los pacientes sin tratamiento con estatinas en el momento de la inclusión debían tener un nivel de c-LDL  $\geq$  150 mg/dL.

- Los pacientes en tratamiento con estatinas en dosis no intensivas\* en el momento de la inclusión debían tener un nivel de c-LDL  $\geq$  100 mg/dL.

- Los pacientes en tratamiento con estatinas en dosis intensivas\* en el momento de la inclusión debían tener un nivel de c-LDL  $\geq$  80 mg/dL.

- TAG  $\leq$  400 mg/dL.

**-Criterios de exclusión:**

- Intolerancia a estatinas.

- Insuficiencia cardíaca NYHA) III-IV.

- Hipertensión no controlada.

- Arritmia cardíaca no controlada.
- Diabetes Tipo 1 o diabetes tipo 2 con pobre control.
- Hiper o hipotiroidismo no controlado.

**-Pérdidas:**

**-Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar. El estudio se diseñó para encontrar 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**

<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Evolocumab 140 mg cada 2 semanas VS placebo Diferencia (IC95%) NNT (IC95%)</b>	<b>Evolocumab 420 mg cada 4 semanas VS placebo Diferencia (IC95%) NNT (IC95%)</b>	<b>Evolocumab 140 mg cada 2 semanas VS Ezetimiba 10 mg cada 24 horas Diferencia (IC95%) NNT (IC95%)</b>	<b>Evolocumab 420 mg cada 4 semanas VS Ezetimiba 10 mg cada 24 horas Diferencia (IC95%) NNT (IC95%)</b>
<b>Estatinas alta intensidad: Atorvastatina 80 mg</b>				
<b>Variables coprimarias</b>				
- % Reducción c-LDL semana 12	-76 % (-87 a -66%)	-71 % (-80 a -61%)	-47 % (-58 a -37%)	-39% (-48 a -30%)
- % Reducción en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-75 % (-85 a -65%)	-75 % (-85 a -65%)	-45 % (-54 a -36%)	-44 % (-52 a -36%)
Proporción de pacientes con c-LDL <70 mg/dL en la semana 12 de tratamiento.	81% (71 a 91%) 1,2 (1,1 a 1,4)	80%(70 a 90%) 1,3 (1,1 a 1,5)	32% (19 a 46%) 3 (2 a 5)	30% (17 a 44%) 3 (2 a 6)
<b>Estatinas alta intensidad: Rosuvastatina 40 mg</b>				
<b>Variables coprimarias</b>				
- % Reducción c-LDL semana 12	-68% (-77 a -60%)	-55% (-65 a -45%)	No estudiado	No estudiado
- % Reducción en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-66 % (-72 a -58%)	-63% (-71 a -55%)	No estudiado	No estudiado
Proporción de pacientes con c-LDL < 70 mg/dL en la semana 12 de tratamiento.	56% (42 a 69%) 1,8 (1,4 a 2,4)	64% (51 a 67%) 1,6 (1,3 a 2,0)	No estudiado	No estudiado
<b>Estatinas moderada intensidad: Atorvastatina 10 mg</b>				
<b>Variables coprimarias</b>				
- % Reducción c-LDL semana 12	-71% (-78 a -65%)	-60% (-66 a -52%)	-40% (-46 a -33%)	-41 % (-48 a -34%)
- % Reducción en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-70% (-75 a -65%)	-63% (-70 a -57%)	-38% (-43 a -32%)	-44 % (-50 a -37%)
Proporción de pacientes con c-LDL < 70 mg/dL en la semana 12 de tratamiento.	83% (74 a 91%) 1,2 (1,0 a 1,3)	80% (71 a 89%) 1,3 (1,1 a 1,4)	68% (56 a 80%) 1,5 (1,2 a 1,8)	65% (53 a 58%) 1,5 (1,3 a 1,9)
<b>Estatinas moderada intensidad: Simvastatina 40 mg</b>				
<b>Variables coprimarias</b>				
- % Reducción c-LDL semana 12	-71% (-77 a -64%)	-60% (-69 a -52%)	No estudiado	No estudiado
- % Reducción en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-70% (-75 a -64%)	-69% (-77 a -60%)	No estudiado	No estudiado
Proporción de pacientes con c-LDL < 70 mg/dL en la semana 12 de tratamiento.	92% (86 a 98%) 1 (1 a 1)	85% (77 a 93%) 1,2 (1,1 a 1,3)	No estudiado	No estudiado
<b>Estatinas moderada intensidad: Rosuvastatina 5 mg</b>				
<b>Variables coprimarias</b>				
- % Reducción c-LDL semana 12	-68% (-75 a -62%)	-65% (-71 a -58%)		

- % Reducción en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12 Proporción de pacientes con c-LDL < 70 mg/dL en la semana 12 de tratamiento.	-67% (-73 a -61%)  87% (80 a 94%) 1,2 (1,0 a 1,3)	-67% (-73 a -61%)  86% (78 a 93%) 1,2 (1,1 a 1,3)	No estudiado	No estudiado
---	--	--	--------------	--------------

**Tabla nº 18**

**Resultados.** Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; MENDEL-2 Investigators. 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.

**-Nº de pacientes: 614.**

**-Diseño:** fase III, doble ciego, aleatorizado 1:1:1:2:2, multicéntrico, controlado con placebo.

**-Tratamiento:**

- Grupo placebo: dos grupos de tratamiento con placebo, cada 2 semanas y cada 4 semanas, y placebo de ezetimiba 1 comprimido cada 24 horas.

- Grupo ezetimiba: dos grupos de tratamiento con ezetimiba 10 mg cada 24 horas, uno asociado a placebo cada 2 semanas y otro asociado a placebo cada 4 semanas.

- Grupo evolocumab: dos grupos de evolocumab, ambos asociados a placebo de ezetimiba cada 24 horas, uno con una dosis de 140 mg cada 2 semanas y otro con 420 mg cada 4 semanas.

**-Criterios de inclusión:**

- Hombres o mujeres con edad entre 18 y 80 años.

- RCV <10% según la escala de riesgo de Framingham.

- c-LDL ≥ 100 mg/dL

- TAG ≤ 400 mg/dL

**-Criterios de exclusión:**

- Historia de enfermedad coronaria.

- Insuficiencia cardíaca NYHA III-IV.

- Arritmia no controlada.

- Hipertensión no controlada.

- Con hipertensión no controlada.

- Diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con control pobre.

- Hipotiroidismo o hipertiroidismo no controlados.

**-Pérdidas:** se perdió el seguimiento de 6 pacientes, tres en los grupos de tratamiento de evolocumab, dos en los grupos de ezetimiba y uno en el grupo placebo.

**-Tipo de análisis:** por intención de tratar.

**Resultados (no se muestran los resultados del grupo placebo)**

Variable evaluada en el estudio	Ezetimiba 10 mg + placebo cada 2 semanas N=77	Evolocumab 140 mg cada 2 semanas + placebo N=153	Ezetimiba 10 mg+ placebo cada 4 semanas N=77	Evolocumab 420 mg cada 4 semanas + placebo N=102	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
Variables coprimarias							
- Diferencia en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-18% (-20 a -15)	-57% (-60 a -55)	-19% (-22 a -16)	-59% (-61 a -57)	EV-140 vs EZE: -39% (-43 a -36)	<0,0001	NA
					EV-420 vs EZE: -40% (-43 a -36)	<0,0001	NA
- % Reducción c-LDL semana 12	-18% (-21 a -15)	-57% (-60 a -55)	-19% (-22 a -16)	-56% (-58 a -54)	EV-140 vs EZE: -39% (-43 a -35)	<0,0001	NA
					EV-420 vs EZE: -38% (-41 a -34)	<0,0001	NA

#### 4) Hipercolesterolemia e intolerancia a estatinas

##### Alirocumab:

##### Tabla 19. ODYSSEY ALTERNATIVE

-Nº de pacientes:314

-Diseño: multicéntrico (67 centros de Europa, Canadá y Norte América), aleatorizado, doble-ciego, enmascarado, controlado con fármaco activo, en grupo paralelos, fase III.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Este estudio de 24 semanas de duración consta de 6 períodos: screening, lavado, placebo run-in, tratamiento doble ciego, seguimiento y extensión abierta opcional. En el período de tratamiento doble ciego los pacientes fueron aleatorizados (2:2:1) a alirocumab 75mg cada 2 semanas, ezetimiba 10mg o atorvastatina 20 mg.

La dosis de Alirocumab se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/dL.

-Criterios de inclusión: pacientes >18 años con intolerancia documentada a las estatinas\*\*\* en pacientes con riesgo CV moderado, alto o muy alto.

Los pacientes que estuvieron en tratamiento con estatinas, ezetimiba, levadura roja de arroz u otros fibratos distintos a fenofibratos necesitaron un periodo de dos semanas de lavado.

-Criterios de Exclusión: Pacientes en tratamiento con un fibrato diferente de fenofibrato, con intolerancia a estatinas a pesar de no tomar la dosis diaria y pacientes que experimenten dolores musculares inexplicables durante la fase de run-in.

-Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.

-Pérdidas: Se excluyeron 4 pacientes del análisis por ITT, 3 en el grupo de Ezetimiba y 1 en el de Atorvastatina.

- Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24. **El brazo de tratamiento con Atorvastatina solo se incluye en el apartado de seguridad.**

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

<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio N=248</b>	<b>Alirocumab 75mg Q2W (N=126)</b>	<b>Ezetimiba 10mg (N=122)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT</b>
<i>Resultado principal</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal-LDL semana 24(ITT)</i>	-45.0 $\pm$ 2.2	-14.6 $\pm$ 2.2	-30.4 $\pm$ 3.1 (-36.6 a -24.2)	<0.0001	NA
<i>Resultado secundario principal: -% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24(PPS)</i>	-52.2 $\pm$ 2.2	-17.1 $\pm$ 2.2	-35.1 $\pm$ 2.8 (-40.7 a -29.5)	<0.0001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12(ITT)</i>	-47.0 $\pm$ 1.9	-15.6 $\pm$ 2.0	-31.5 $\pm$ 2.7 (-36.9 a -26.1)	<0.0001	NA
<i>-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24(ITT)</i>					
<i>-Colesterol No-HDL</i>	-40.2 $\pm$ 1.7	-14.6 $\pm$ 1.7	-25.6 $\pm$ 2.4 (-30.4 a -28.2)	<0.0001	NA
<i>-Apolipoproteina B</i>	-36.3 $\pm$ 1.7	-11.2 $\pm$ 1.7	-25.1 $\pm$ 2.4 (-29.8 a -20.4)	<0.0001	NA
<i>-Colesterol Total</i>	-31.8 $\pm$ 1.4	-10.9 $\pm$ 1.4	-20.8 $\pm$ 1.9 (-24.7 a -17.0)	<0.0001	NA
<i>_ Lipoproteina a</i>	-25.9 $\pm$ 2.4	-7.3 $\pm$ 2.5	-18.7 $\pm$ 3.5 (25.5 a -11.8)	<0.0001	NA
<i>-Trigliceridos</i>	-9.3 $\pm$ 2.7	-3.6 $\pm$ 2.8	-5.7 $\pm$ 3.9 (-13.3 a 1.9)	0.14	NA
<i>-C-HDL</i>	7.7 $\pm$ 1.7	6.8 $\pm$ 1.7	0.9 $\pm$ 2.4 (-3.8 a 5.6)	0.70	NA
<i>-Apolipoproteina A1</i>	4.8 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 1.2	1.9 $\pm$ 1.7 (-1.5 a 5.3)	0.28	NA
<i>-% pacientes que alcanzaron niveles &lt;70mg/dL en pacientes de alto riesgo o &lt; 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo -&lt;70mg/dL sin considerar el riesgo</i>	41.9	4.4	38.0 (28.7 a 47.3)	<0.0001	3 (3 a 4)

#### **Evolocumab:**

##### **Tabla nº 20**

**Resultados. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. 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..****-Nº de pacientes: 307.****-Diseño:** fase III, doble ciego, aleatorizado 2:2:1:1, multicéntrico, controlado con placebo.**-Tratamiento:**

Grupo experimental: dos grupos de tratamiento con evolocumab en dosis de 140 mg cada 2 semanas y evolocumab en dosis de 420 mg cada 4 semanas.

Grupo control: dos grupos de tratamiento con placebo en los que los pacientes recibieron placebo subcutáneo cada 2 semanas o cada 4 semanas.

**-Criterios de inclusión:**

- Edad entre 18 y 80 años.
- Sin tratamiento con estatinas o con dosis baja de estatinas.
- c-LDL por encima de los valores considerados por la NCEP-AT-III: <100-160 dependiendo del RCV establecido.
- Intolerancia a 2 o más estatinas, definida esta intolerancia como "incapacidad para tolerar ninguna dosis o aumentar la dosis por encima de las dosis más bajas disponibles, debido a la aparición de efectos adversos musculares intolerables.
- TAG < 400 mg/dL.

**-Criterios de exclusión:**

- Insuficiencia cardíaca NYHA III-IV.
- Arritmia no controlada.
- Hipertensión no controlada.
- Hipertensión no controlada.
- Diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con control pobre.
- Hipotiroidismo o hipertiroidismo no controlados.

**-Pérdidas:** 1 paciente en el grupo de evolocumab 140 mg cada 2 semanas.**-Tipo de análisis:** por intención de tratar.**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Ezetimiba 10 mg + placebo cada 2 semanas N=51	Evolocumab 140 mg cada 2 semanas + placebo N=103	Ezetimiba 10 mg+ placebo cada 4 semanas N=51	Evolocumab 420 mg cada 4 semanas + placebo N=102	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
<i>Variables coprimarias</i>							
- % Reducción c-LDL semana 12	-18% (-23 a -13)	-56% (-60 a -52)	-15% (-19 a -11)	-53% (-56 a -50)	EV-140 vs EZE: -38% (-44 a -32)	<0,0001	NA
					EV-420 vs EZE: -38% (-42 a -33)	<0,0001	NA
- Diferencia en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-19% (-24 a -15)	-56% (-60 a -53)	-17% (-21 a -13)	-55% (-58 a -52)	EV-140 vs EZE: -38% (-44 a -32)	<0,0001	NA
					EV-420 vs EZE: -38% (-42 a -33)	<0,0001	NA
Proporción de pacientes que alcanzan objetivo (según riesgo).	3 (6%)	76 (74%)	4 (8%)	76 (75%)	EV-140 vs EZE: -68% (-57 a -79)		EV-140 vs EZE: 1,5 (1,3 a 1,7) EV-420 vs EZE: 1,5 (1,3 a 1,8)
- Alto riesgo (objetivo <100 mg/dL)	2 (7%)	36 (77%)	1 (4%)	40 (76%)	EV-420 vs EZE: -67% (-55 a -78)		
- Riesgo intermedio (objetivo <130 mg/dL)	1 (8%)	28 (80%)	3 (20%)	29 (91%)			
- Bajo riesgo (objetivo <160 mg/dL)	0 (0%)	12 (92%)	0 (0%)	7 (70%)			

**5) Estudios de extensión****EVOLOCUMAB****Tabla nº 21****Estudios Osler 1-2. Sabatine M. NEJM 2015; 372:1500-9**

**-Nº de pacientes:** 4465 pacientes.

**-Diseño:** Se trata de dos estudios fase II/III, abierto y aleatorizado actualmente en curso para valorar la seguridad y eficacia a largo plazo de Evolocumab en pacientes que finalizaron el tratamiento en un estudio original.

En cada estudio de extensión, los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir Evolocumab más el tratamiento estándar (grupo de evolocumab) o únicamente el tratamiento estándar (grupo control) durante el primer año del estudio.

Al final del primer año (semana 52 en OSLER y 48 en OSLER-2), los pacientes eran aptos para pasar al período de solo Repatha en el que todos los pacientes podían recibir Repatha en abierto durante 4 años más (OSLER) o 1 año más (OSLER-2).

**-Tratamiento:**

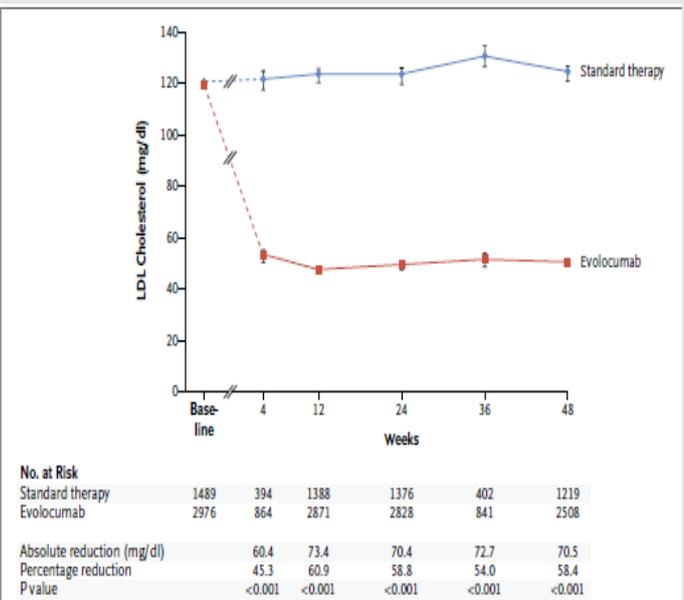
Tratamiento del grupo activo: Evolocumab SC 420 mg mensual (n=2976).

Tratamiento del grupo control: Placebo SC mensual (N = 1489)

**Resultados**

En OSLER se incluyeron un total de 1.324 pacientes. Evolocumab redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 52 en comparación con el grupo control (p<0,001). Los efectos del tratamiento continuaron durante 124 semanas, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 del estudio original hasta la semana 112 del estudio de extensión abierto. En OSLER-2 Evolocumab redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal en la semana 12 en comparación con el grupo de control (p< 0,001). Los efectos del tratamiento fueron continuados, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 hasta la 24 del estudio de extensión abierto. También se redujo significativamente el CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG y Lp(a), y aumentó el C-HDL y ApoA1 desde el nivel basal hasta la semana 52 en OSLER y la semana 24 en OSLER-2 en comparación con el grupo de control (p< 0,001). El C-LDL y otros parámetros lipídicos volvieron al nivel basal en el plazo de 12 semanas tras la interrupción del tratamiento con Evolocumab al comienzo de los estudios OSLER u OSLER-2, sin evidencia de efecto rebote.

En un análisis exploratorio en una variable compuesta de eventos cardiovasculares, se encontró una tasa más baja de eventos al año en el grupo de evolocumab (0,95% vs 2,18%, HR=0,47 IC95%=0,28-0,78, P=0,003).



**Figure 1. Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels.**

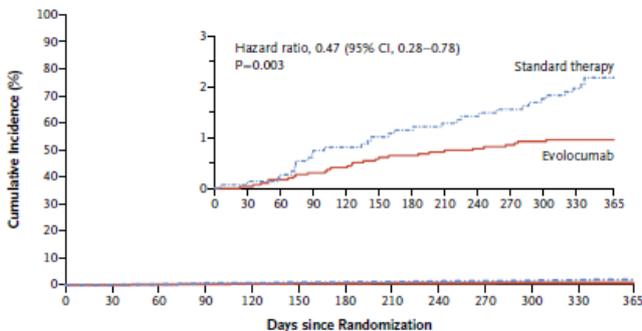
LDL cholesterol was measured in both the OSLER-1 and OSLER-2 trials at 12, 24, and 48 weeks and in the OSLER-1 trial at 4 and 36 weeks. Shown are median values with 95% confidence intervals in the two studies. Values for the baseline measurement were obtained before randomization into a parent study. The dashed lines indicate that patients were receiving either evolocumab or placebo during the period from baseline to enrollment into OSLER. In the chart below the graph, the absolute and percentage reductions in the LDL level in the evolocumab group are compared with those in the standard-therapy group and are presented as means. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

**Supplemental Table 4 – Patient Incidence of Cardiovascular Clinical Events**

Endpoint	Evolocumab plus standard of care (N=2976) n (%)	Standard of care alone (N=1489) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
All cardiovascular events	29 (0.95)	31 (2.18)	0.47 (0.28-0.78)
MACE	28 (0.95)	30 (2.11)	0.47 (0.28, 0.78)
Death	4 (0.14)	6 (0.41)	
Cardiovascular or unknown	4 (0.1)	3 (0.2)	
Non-cardiovascular	0 (0.0)	3 (0.2)	
Coronary events	22 (0.75)	18 (1.30)	
Myocardial infarction	9 (0.3)	5 (0.3)	
Hospitalization for unstable angina	3 (0.1)	3 (0.2)	
Coronary revascularization	15 (0.5)	17 (1.1)	
Cerebrovascular events	4 (0.14)	7 (0.47)	
Stroke	3 (0.1)	2 (0.1)	
Transient ischemic attack	1 (0.0)	5 (0.3)	
Heart failure requiring hospitalization	1 (0.03)	1 (0.07)	

Patients could have more than one type of event. Rates for composite endpoints are 1-year Kaplan-Meier estimates, rates for individual endpoints are proportions.

MACE is a post hoc composite that includes death, major coronary events, and major cerebrovascular events.



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	365
Standard therapy	1489	1486	1481	1473	1467	1463	1458	1454	1447	1438	1428	1361	407
Evolocumab	2976	2970	2962	2949	2938	2930	2920	2910	2901	2885	2871	2778	843

**Figure 2. Cumulative Incidence of Cardiovascular Events.**

Included among the cardiovascular events were death, myocardial infarction, unstable angina requiring hospitalization, coronary revascularization, stroke, transient ischemic attack, and hospitalization for heart failure. Cardiovascular events were reported in 29 of 2976 patients in the evolocumab group (Kaplan-Meier 1-year event rate, 0.95%) and in 31 of 1489 patients in the standard-therapy group (Kaplan-Meier 1-year event rate, 2.18%). The inset shows the same data on an expanded y axis. The P value was calculated with the use of a log-rank test.

La asociación entre la reducción del C-LDL y la prevención de la morbi-mortalidad ha sido bien establecida para fármacos como las estatinas en diferentes poblaciones, por lo cual éstas siguen siendo el tratamiento de elección. Evolocumab es un hipolipemiente con un nuevo mecanismo de acción, por lo que se desconoce en qué medida la reducción de los niveles de C-LDL observada se correlaciona con una disminución del riesgo CV.

En ausencia de estos datos, no se conoce la relevancia clínica del efecto hipolipemiente observado. Se está realizando un ensayo clínico con Evolocumab de resultados cardiovasculares (**estudio FOURIER**) que ya ha completado el reclutamiento (n=27.564) en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular evidente (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01764633) cuyos resultados se esperan para 2018. Con Alirocumab, se está realizando un ensayo clínico de resultados cardiovasculares (**estudio ODYSSEY OUTCOMES**) que ya ha completado el reclutamiento (n=18.000) en pacientes con hipercolesterolemia y síndrome coronario agudo (ClinicalTrials.gov identifier: NCT NCT01663402) cuyos resultados se esperan para 2018.

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

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

##### Diseño de los estudios

Todos los estudios fueron aleatorizados, multicéntricos, con comparador activo y/o placebo, y con diseño doble ciego, por lo que la validez interna de sus resultados es elevada, y presentan una baja probabilidad de sesgo.

##### Seguimiento y análisis de datos

En relación al seguimiento, en todos los ensayos se especifica de manera clara la relación de pérdidas y sus causas. No se presentan pérdidas importantes que hagan pensar que puedan estar perdiéndose datos relevantes de cara a los resultados que se pretenden demostrar según el diseño de los estudios.

En todos los ensayos el análisis de la variable principal y de las secundarias importantes se realiza por intención de tratar.

#### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

##### Comparador

El comparador fue placebo, ezetimiba o la asociación de ezetimiba a estatinas en función del perfil de pacientes estudiado, por lo que puede considerarse como adecuado en los diferentes estudios disponibles para las situaciones clínicas de los pacientes incluidos.

##### Variable principal

Los objetivos de reducción de c-LDL que constituyeron la variable principal de eficacia carecen de relevancia clínica en ausencia de resultados de reducción de morbi-mortalidad. Según valora la propia EMA en las guías para el diseño de ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes, “**el objetivo principal del tratamiento de trastornos de lípidos es prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas con los niveles de lípidos alterados cardiovascular**. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa han acumulado considerables evidencias de reducción de eventos cardiovasculares (incluido el accidente cerebrovascular) y la mortalidad global en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, independientemente de sus niveles de c-LDL. **Esta evidencia, que puede considerarse como robusta no es consistente con otros agentes hipolipemiantes**”.

Las últimas guías de práctica clínica sobre prevención CV publicadas, incluida la guía de la Sociedad Americana de Cardiología y la más reciente, la Guía NICE de 2015, suprime el tratamiento en función de objetivos de c-LDL, y establece la necesidad de tratamiento hipolipemiente en función de la valoración de RCV.

El Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab recientemente publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios detalla este aspecto con el siguiente texto: “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 hipolipemiantes en ensayos clínicos”.

Actualmente no se dispone de resultados de estudios específicos de morbimortalidad CV con Alirocumab. Tan sólo existe un estudio exploratorio de MACE que compila toda la información de los EC fase III y un análisis post hoc en el ensayo LONG TERM.

En el primer estudio exploratorio el riesgo en el grupo de alirocumab fue de 1.6% (52/3182) frente a un 1.8% (33/1792) en el grupo control con un HR (IC95%): 0.81 (0.52 a 1.25) no pudiendo sacarse conclusiones debido al escaso número de MACE. En el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM el número de MACE fue 1.7% (27/1550) en el grupo de alirocumab frente al 3.3% (26/788) en el grupo placebo con un HR (IC95%): 0.52 (0.31 a 0.90). Este análisis sugiere que alirocumab más la terapia habitual podría reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola.

#### Tiempo en el que se evalúa la variable principal

La duración de los ensayos clínicos es muy limitada, los EC para Evolocumab tienen una duración de 12 semanas en la mayor parte de ellos, con sólo un estudio de 52 semanas de duración. En el caso de Alirocumab, tienen una duración de 24 semanas en la mayor parte de ellos; ensayos como el LONG TERM de 18 meses de duración o el COMBO II con 24 meses de seguimiento permiten mostrar la eficacia y la seguridad a corto-medio plazo.

Será necesario realizar estudio a más largo plazo para poder constatar la verdadera magnitud del efecto del fármaco más allá de una reducción de cifras de C-LDL.

#### Aplicabilidad de los resultados

##### ▪ Selección de pacientes

Un total de 10.067 y 7.236 pacientes fueron inicialmente seleccionados para su inclusión en los ensayos clínicos fase 3 de Alirocumab y Evolocumab, respectivamente (Salvo el EC HIGH FH del que no se disponen de datos). De estos, un total de 4.675 pacientes (46.4%), en el caso de alirocumab y 3.268 pacientes (45,2%), en caso de evolocumab, no fueron finalmente aleatorizados. Esta proporción indica que la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión supone una representación de la población que excluye a casi la mitad de los pacientes que inicialmente serían considerados candidatos a recibir este tratamiento a juicio de los investigadores participantes. Esto hace que la población incluida en los ensayos clínicos sea poco representativa de la población diana y la aplicabilidad de los resultados quede sometida a una elevada incertidumbre.

Estudio	Screening	Excluidos	%
FH I	597	111	18.6%
FH II	322	73	22.7%
HIGH FH	-	-	-
LONG TERM	5142	2801	54.5%
COMBO I	640	324	50.6%
COMBO II	1112	392	35.2%
OPTIONS I	859	504	58.6%
OPTIONS II	672	367	54.6%
ALTERNATIVE	519	158*	30.4%
MONO	204	103	50.5%
<b>Total</b>	<b>10.067</b>	<b>4675</b>	<b>46.4%</b>

Estudio	Screening	Excluidos	%
DESCARTES	2.120	1.215	57,3%
TESLA	52	2	3,8%
LAPLACE-2	3.590	1.523	42,4%
RUTHEFORD-2	415	84	20,2%
MENDEL-2	1.059	444	41,9%
GAUSS-2	No reportado	No reportado	-
<b>Total</b>	<b>7.236</b>	<b>3.268</b>	<b>45,2%</b>

- Edad

En los EC de alirocumab, el 36.9% de los pacientes tenía > 65 años, pero tan solo el 9.1 % de los pacientes tenía más de 75 años. La información de alirocumab en población mayor de 75 años es limitada.

EC/ Edad	FH I	FH II	HIGH FH	Long Term	COMBO I	COMBO II	OPTIONS I	OPTIONS II	ALTERNATIVE	MONO	TOTAL
<45	142 (29%)	59 (24%)	31 (29%)	157 (7%)	13 (4%)	24 (3%)	18 (5%)	15 (5%)	9 (3%)	0	468 (8.8%)
≥45- <65	263 (54%)	139 (56%)	62 (58%)	1317 (56%)	172 (54%)	410 (57%)	174 (49%)	173 (57%)	161 (51%)	84 (82%)	2955 (55.8%)
≥65- <75	72 (15%)	43 (17%)	13 (12%)	678 (29%)	99 (31%)	229 (32%)	125 (35%)	93 (31%)	100 (32%)	19 (18%)	1471 (27.8%)
≥75	9 (2%)	8 (3%)	1 (1%)	189 (8%)	32 (10%)	57 (8%)	38 (11%)	24 (8%)	44 (14%)	0	402 (9.1)
											5296

En los EC de evolocumab, el 26,7% de los pacientes tenía > 65 años. Sólo el 3,3% de los pacientes tenía más de 74 años y ningún paciente tenía más de 84 años.

	Age 65-74	Age 75-84	Age 85+
PK Trials (N = 577)	9 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Controlled Trials (N = 6026)	1556 (25.8%)	223 (3.7%)	0 (0%)
Non Controlled trials (N = 198)	26 (13.1%)	3 (1.5%)	0 (0%)

- Riesgo Cardiovascular y Comorbilidad

En los estudios fase 3 de alirocumab, podemos destacar que, de los 5296 pacientes incluidos en los 10 estudios, 5138 (97%) pacientes presentaban un RCV alto o muy alto:

- 3392 (64.1%) pacientes con antecedentes de cualquier ECV.
- 1816 (34.3%) pacientes con Infarto de Miocardio previo.
- 2390 (45.1%) pacientes con procedimiento de revascularización.
- 416 (7.9%) pacientes con un ACV previo.

EC (N)	Edad años m±sd	Riesgo CV			Tipo de Hipercolesterolemia		Factores de Riesgo		
		Muy elevado	Elevado	Moderado	HFHe	No HFHe	DM II	HTA	Fumador
<b>FH I (486)</b>	52±13	249 (51%)	237 (49%)	0	486 (100%)	0	57 (12%)	210 (43%)	69 (14%)
<b>FH II (249)</b>	53±13	96 (39%)	153 (61%)	0	249 (100%)	0	10 (4%)	81 (32%)	49 (20%)
<b>HIGH FH (107)</b>	50±13	61 (57%)	46 (43%)	0	107 (100%)	0	15 (14%)	61 (57%)	21 (20%)
<b>Long Term (2341)</b>	60±10	2141 (92%)	200 (8%)	0	415 (18%)	1926 (82%)	809 (34%)	1762 (75%)	484 (20%)
<b>COMBO I (316)</b>	63±9	316 (100%)	0	0	0	316 (100%)	136 (43%)	280 (89%)	60 (19%)
<b>COMBO II (720)</b>	61±9	720 (100%)	0	0	0	720 (100%)	221 (31%)	580 (81%)	155 (22%)
<b>OPTIONS I (355)</b>	63±10	214 (60%)	141 (40%)	0	32 (9%)	323 (91%)	177 (50%)	278 (78%)	66 (19%)
<b>OPTIONS II (305)</b>	61±10	192 (63%)	11 (37%)	0	41 (13%)	264 (87%)	126 (41%)	221 (73%)	56 (18%)
<b>ALTERNATIVE (304)</b>	63±10	170 (54%)	89 (28%)	43 (14%)	47 (15%)	267 (85%)	75 (24%)	197 (63%)	21 (7%)
<b>MONO (103)</b>	60±5	0	0	103 (100%)	0	103 (100%)	4 (4%)	32 (31%)	11 (11%)

Aun así, los estudios de Alirocumab excluyeron pacientes con:

- Niveles de triglicéridos en ayunos superiores a 400 mg/dl.
- Eventos cardiovasculares graves recientes
- Insuficiencia cardíaca grados III y IV
- Enfermedad renal o hepática grave.
- Diabetes tipo 1 y tipo 2 con deficiente control.
- Pacientes con hipertensión no controlada.

Sin duda, esta selección de pacientes propicia que el RCV de la población en la que se ha estudiado Alirocumab sea bajo-moderado, y no estén adecuadamente representados los pacientes con alto RCV.

En los estudios fase 2-3 de evolocumab se han incluido diferentes perfiles de pacientes. Del total de los 7.887 pacientes incluidos en dichos estudios, el 58,6% se definen como pacientes con RCV bajo, y el 24,8% eran pacientes que podrían clasificarse como de RCV intermedio. Sólo un 6,9% eran pacientes con HF y sólo un 5,9% eran pacientes intolerantes a estatinas. El perfil de estos pacientes se muestra en la tabla inferior.

Estudio	Perfil pacientes	N Pacientes	%	Total	%
MENDEL-1	Bajo RCV (Framingham < 10%)	406	5%	4.618	58,6%
DESCARTES		901	11%		
LAPLACE-2		2.067	26%		
MENDEL-2		615	8%		
LAPLACE-1		629	8%		
RUTHERFORD-1	HFHe	167	2%	496	6,3%
RUTHERFORD-2		329	4%		
TESLA	HFHo	49	1%	49	0,6%
OSLER-1	Riesgo intermedio (Pacientes procedentes de los estudios: MENDEL-1, RUTHERFORD-1, GAUSS-1, LAPLACE TIMI 57 y YUKAWA-1)	1.324	17%	1.953	24,8%
LAPLACE TIMI 57	Riesgo intermedio	629	8%		
GAUSS-1	Pacientes intolerantes a estatinas	157	2%	464	5,9%
GAUSS-2		307	4%		
YUKAWA-1	Alto RCV (población japonesa)	307	4%	307	3,9%
<b>Todos</b>		<b>7.887</b>	<b>100%</b>	<b>7.887</b>	<b>100,0%</b>

Algunas de las comorbilidades más frecuentes e importantes en una población de pacientes de elevado riesgo cardiovascular están mínimamente representadas o ausentes en los estudios que formaron parte del desarrollo del fármaco.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes**

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

Tabla extraída del Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab.

Los estudios de evolocumab excluyeron pacientes con:

- Niveles de triglicéridos en ayunos superiores a 400 mg/dl.
- Eventos cardiovasculares graves recientes
- Insuficiencia cardíaca grados III y IV
- Enfermedad renal o hepática grave.
- Diabetes tipo 1 y tipo 2 con deficiente control.
- Pacientes con hipertensión no controlada.
- Pacientes con alguna arritmia cardíaca no controlada.

Sin duda, esta selección de pacientes propicia que el RCV de la población en la que se ha estudiado evolocumab sea bajo-moderado, y no estén adecuadamente representados los pacientes con algo RCV.

### C. Relevancia clínica de los resultados

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

#### **Morbi-Mortalidad Cardiovascular.**

Tal y como se recoge en las fichas técnicas de los anticuerpos anti-PCSK9, estos anticuerpos no han demostrado hasta la fecha reducir la morbi-mortalidad cardiovascular. Los resultados actualmente disponibles son sólo valorables en términos de capacidad de reducción de las cifras basales de c-LDL, sin disponer de información acerca de la reducción de eventos cardiovasculares que se reflejen en un beneficio clínico para el paciente.

Como se ha comentado anteriormente, se está realizando ensayos clínicos de resultados cardiovasculares (**estudios FOURIER y OUTCOMES**) que ya han completado el reclutamiento (n=27.564 y n=18.000) en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular evidente (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01764633y NCT01663402) cuyos resultados se esperan para 2018.

#### **Reducción de cifras C-LDL**

Evolocumab y alirocumab logran reducciones adicionales del cLDL que se sitúan en torno al 30% frente a ezetimiba y el 60% frente a placebo. Los pocos datos disponibles en pacientes con HFHo muestran reducciones más moderadas (reducción del 30% sobre el nivel basal) frente a placebo en adición a la terapia con estatinas y ezetimiba.

Para valorar la relevancia clínica de estos resultados es necesario analizar estos resultados en el contexto de las diferentes situaciones clínicas estudiadas, siempre teniendo en cuenta que estos resultados de reducción de cifras de C-LDL no han demostrado correlación con una disminución en la morbilidad y mortalidad CV, por lo que no deben interpretarse los datos en este sentido.

<i>Estudio</i>	<i>Perfil pacientes</i>	<i>c-LDL basal</i>	<i>% Reducción Alirocumab</i>	<i>% Reducción comparador</i>
<b>FH I</b>	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>144.5</b>	-48.3 % c-LDL: 71 mg/dL	9.1% c-LDL: 155 mg/dL
<b>FH II</b>	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>134.3</b>	-48.7 % c-LDL:68 mg/dL	2.8% c-LDL: 136 mg/dL
<b>HIGH FH</b>	Pacientes con heFH con cifra de <b>C-LDL <math>\geq 160</math>mg/dL</b> a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>198.6</b>	-45.7% c-LDL:107mg/dL	-6.6% c-LDL: 182 mg/dL
<b>LONG TERM</b>	Pacientes con heFH o con RCV elevado (ECV estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica) sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>122.4</b>	-61.0% c-LDL: 48 mg/dL	0.8% c-LDL: 119 mg/dL

<b>COMBO I</b>	<b>Pacientes con RCV elevado</b> sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>102.4</b>	-48.2% c-LDL: 50 mg/dL	-2.3% c-LDL: 100mg/dL
<b>COMBO II</b>	<b>Pacientes con RCV elevado</b> sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>106.4</b>	-50.6% c-LDL: 51 mg/dL	-20.7% c-LDL: 82 mg/dL
<b>ALTERNATIVE</b>	<b>Pacientes con intolerancia a estatinas y RCV moderado, alto o muy alto</b>	<b>192.6</b>	-45.0% c-LDL:108 mg/dL	-14.6% c-LDL: 160mg/dL
<b>MONO</b>	Pacientes con hipercolesterolemia <b>sin tratamiento hipolipemiente</b> y RCV moderado.	<b>139.7</b>	-47.2% c-LDL: 48 mg/dL	-15.6% c-LDL: 116 mg/dL

<b>Estudio</b>	<b>Perfil pacientes</b>	<b>c-LDL basal</b>	<b>% Reducción EVO</b>	<b>% Reducción comparador</b>
<b>LAPLACE-2</b>	Pacientes con moderado-bajo RCV: c-LDL < 110 mg/dL, 17-23% de los pacientes presentaba enfermedad arterial coronaria, el 9,9-11,1% presentaba enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular y entre un 13,3-19,9% de diabéticos tipo 2.	<b>109,1</b>	-76 % (-87, -66) c-LDL: 26 mg/dL	-15% (-8, -24) c-LDL: 92 mg/dL
<b>GAUSS-2</b>	Pacientes con intolerancia a estatinas (al menos 2 estatinas previas) definida como la imposibilidad de administrar ninguna dosis o incrementar a partir de la dosis mínima por presencia de efectos adversos musculares. El 60% de alto RCV según la clasificación de la NCEP. Un 30% con RCV moderado-bajo.	<b>193,1</b>	-57 % (-61, -53) c-LDL: 83 mg/dL	-18% (-23 a -13) c-LDL: 158 mg/dL
<b>MENDEL-2</b>	Pacientes con bajo RCV (criterio de inclusión: Framminghan $\leq$ 10%, presentando el 90% de los pacientes $\leq$ 1 FRCV) con c-LDL entre 100-190 mg/dL y TAG < 400 mg/dL.	<b>142,9</b>	-58% (-60, -55) c-LDL: 60 mg/dL	-18% (-15, -21) c-LDL: 117 mg/dL
<b>RUTHEFORD-2</b>	Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (criterios Simon Broome)	<b>155,5</b>	-61 % (-65, -58) c-LDL: 61 mg/dL	-1% (-6, 4) c-LDL: sin reducción (placebo)

La potencia de reducción de estos fármacos es similar a la probada en los estudios de estatinas de alta intensidad, con la diferencia de que estas han demostrado una disminución de la morbi-mortalidad.

Dentro de este grupo de agentes hipolipemiantes de alta intensidad, es decir, que reducen las cifras de C-LDL  $\geq$ 50% encontramos junto con los anticuerpos anti-PCSK9 la Atorvastatina a dosis de 40-80mg y la Rosuvastatina a dosis de 20/40mg. La ezetimiba se encuentra entre los fármacos de intensidad baja, alcanzando disminuciones en los niveles plasmáticos menores al 30%.

En comparación con otras alternativas de tratamiento, y en términos de reducción de c-LDL, en la siguiente tabla se muestran las dosis equipolentes de los diferentes agentes hipolipemiantes (no se incluyen fibratos):

Fármaco	INTENSIDAD BAJA Reducción c-LDL <30%		INTENSIDAD MODERADA Reducción c-LDL 30-50%		INTENSIDAD ALTA Reducción c-LDL ≥50%		
<b>Estatinas</b>							
<b>Atorvastatina</b>			10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
<b>Fluvastatina</b>	20 mg	40 mg		80 mg			
<b>Lovastatina</b>		20 mg	40 mg				
<b>Pitavastatina</b>		1 mg	2 mg	4 mg			
<b>Pravastatina</b>	10 mg	20 mg	40 mg				
<b>Rosuvastatina</b>			5 mg	10 mg	20 mg		40 mg
<b>Simvastatina</b>		10 mg	20 mg	40 mg			
<b>Otros hipolipemiantes</b>							
<b>Alirocumab*</b>						75 mg cada 2 semanas 150 mg cada 4 semanas	150 mg cada 2 semanas
<b>Evolocumab*</b>							140 mg cada 2 semanas
<b>Ezetimiba</b>		10 mg					

\* Pautas actualmente recogidas en la ficha técnica. En el caso de alirocumab la ficha técnica recoge la recomendación de ajuste de dosificación siguiente: "Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzarla reducción deseada de C-LDL". Considerar en este caso la posibilidad de utilización de la pauta de 150 mg cada 4 semanas estudiada en ODISSEY CHOICE II.

La reducción lograda por los anticuerpos anti-PCSK9 podría incluso superar la reducción deseada en los niveles de c-LDL, tal y como se muestra en la tabla anterior.

#### C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Actualmente no existen estudios de equivalencia publicados.

#### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Ambos medicamentos logran resultados semejantes en cuanto a la disminución de LDL, como se ha descrito anteriormente, por lo que se podrían considerar alternativas terapéuticas equivalentes

#### 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede

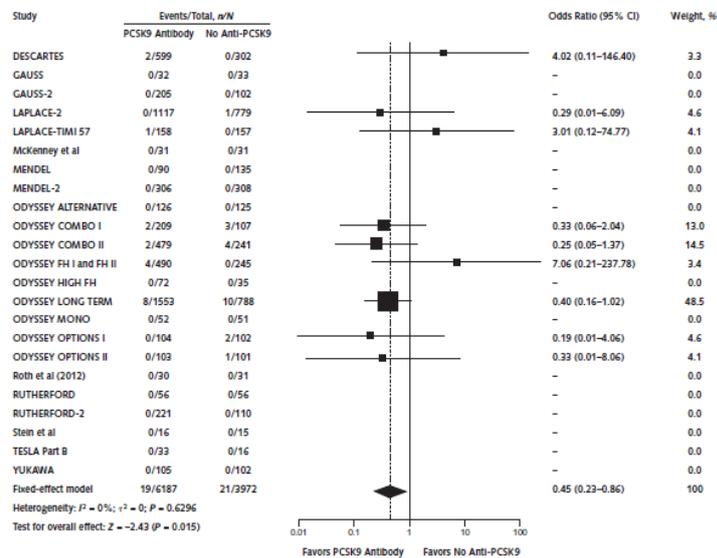
#### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

##### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En fecha 28/04/2016 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline. Se disponen de 4 meta-análisis de anticuerpos monoclonales anti-PCSK9.

La mortalidad por cualquier causa se redujo de forma estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento con anticuerpos PCSK9 vs no tratamiento PCSK9: tasas de 0.31% (19/6187 pacientes) vs 0.53% (21/3971 pacientes) (OR, 0.45 [95% CI, 0.23 to 0.86];  $P = 0.015$ ; heterogeneidad  $P = 0.63$ ;  $I^2 = 0\%$ ). No se detectó inconsistencia entre los ensayos ( $I^2 = 0\%$ ).

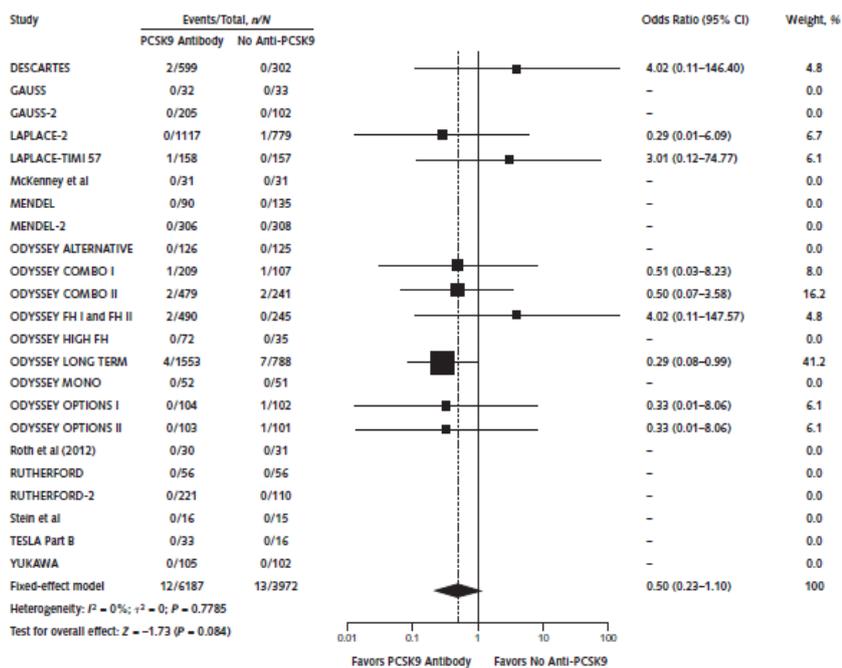
Figure 1. All-cause mortality.



Mortalidad cardiovascular

Se incluyeron los mismos pacientes, sin que en este caso se encontrasen diferencias en mortalidad: tasas de 0.19% (12/6187) vs 0.33% (13/3972) (OR,0.50 [CI, 0.23 to 1.10];  $P = 0.084$ ; heterogeneidad  $P = 0.78$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

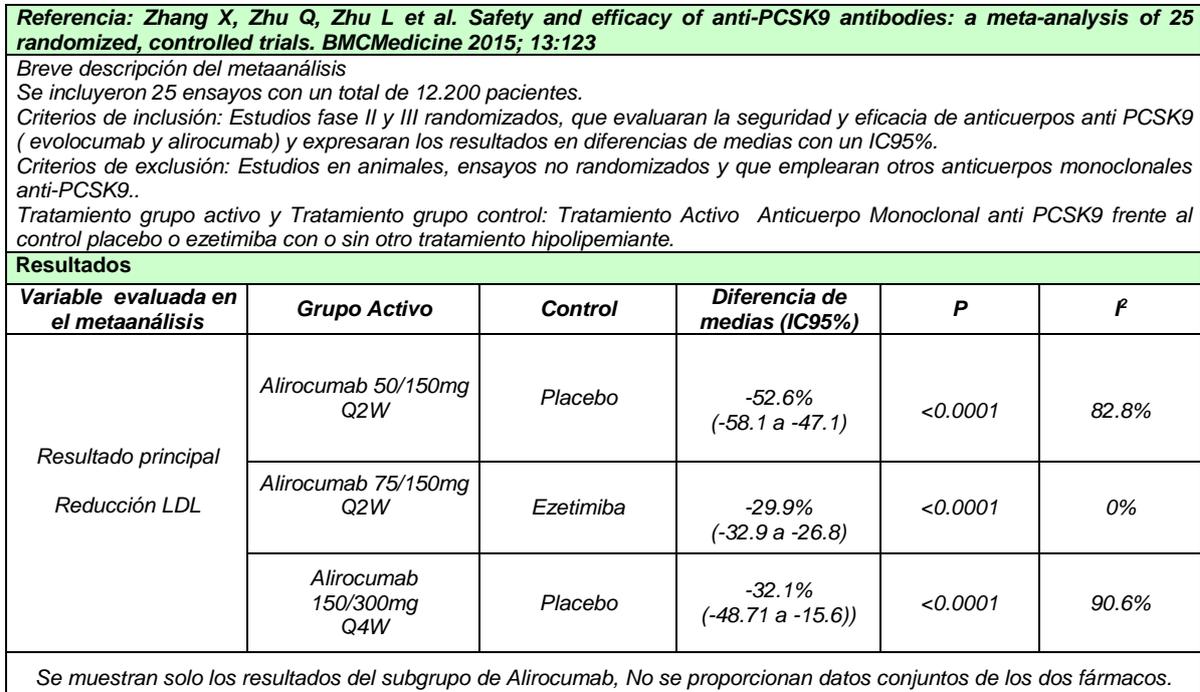
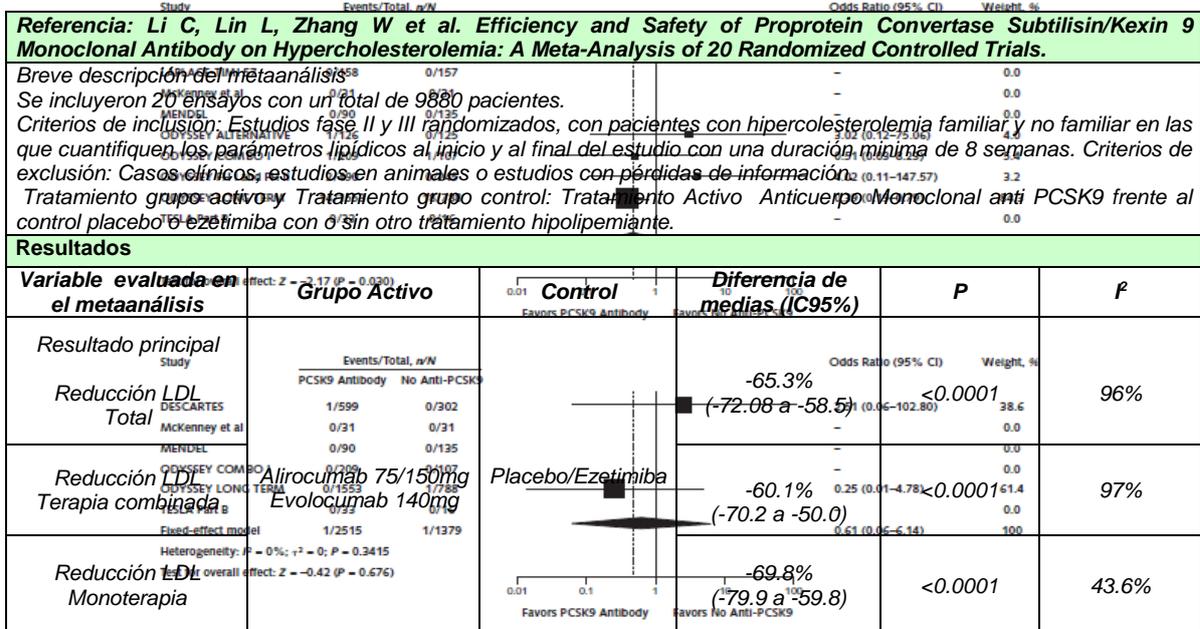
Figure 2. Cardiovascular mortality.



Infarto de miocardio y angina inestable

Se evaluaron 10 EC y un total de 5195 pacientes. El tratamiento con anti-pcsk9 redujo de forma significativa el infarto de miocardio: 0.58% (19/ 3289) vs 1.00% (19/1906), (OR, 0.49 [CI, 0.26 to 0.93]; p= 0.030; heterogeneidad P = 0.45; I2 = 0%).

Figure 3. Myocardial infarction (top) and unstable angina (bottom).



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. European Heart Journal (2016) 37, 536–545**

Network metanálisis con 17 EC III con 13.083 pacientes que incluye los tratamientos con anticuerpos PCSKP en adultos con hipercolesterolemia y resultados en salud. Los inhibidores pcsk-9 disminuyeron el LDL colesterol en un 57% vs placebo ( $p=0,0001$ ) y un 36,1% respecto a ezetimibe ( $p=0,001$ ). La mortalidad por todas las causas se redujo de forma significativa con los inhibidores OR 0.43 (95% CI 0.22–0.82),  $p<0.01$ , pero se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos neurocognitivos comparado con placebo OR 2.34 (95% CI 1.11–4.93),  $I^2=4\%$ ,  $P=0.02$

Este metanálisis presenta similares resultados al de 2015, y aparece comentado en:

**Santos RD. Review. PCSK9 inhibitors reduce mortality but increase neurocognitive events in hypercholesterolemia. Ann Intern Med. 2016 Mar 15;164(6):JC3**

<b>High-dose PCSK9 inhibitors vs placebo in primary hypercholesterolemia*</b>					
<b>Outcomes</b>	<b>Number of trials (n)</b>	<b>Weighted event rates</b>		<b>At 12 to 78 wk</b>	
		<b>PCSK9 inhibitors</b>	<b>Placebo</b>	<b>RRR (95% CI)</b>	<b>NNT (CI)</b>
All-cause mortality	13 (11 430)	0.2%	0.5%	57% (18 to 78)	345 (252 to 1094)
Cardiovascular mortality	12 (11 340)	0.2%	0.3%	50% (-13 to 78)	Not significant
MACE	12 (11 340)	1.2%	1.7%	33% (-4 to 57)	Not significant
Neurocognitive adverse events	6 (9581)	0.7%	0.3%	<b>RRI (CI)</b> 133% (11 to 388)	<b>NNH (CI)</b> 269 (93 to 3257)

\*MACE = major adverse cardiovascular events; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease; other abbreviations defined in Glossary. Weighted PCSK9 inhibitor event rates, RRR, RRI, NNT, NNH, and CI calculated from control event rates and odds ratios in article using a random-effects model.

El autor concluye que, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, los inhibidores PCSK9 reducen la mortalidad por todas las causas, pero no los eventos cardiovasculares, e incrementan los eventos neurocognitivos. Dado los potencial efectos derivados de la seguridad y el alto coste, estos nuevos fármacos deberían quedar reservados para pacientes con HF refractarios al tratamiento convencional, para aquellos pacientes que no pueden incorporarse a algún EC, y posiblemente para pacientes con alto riesgo cardiovascular intolerantes a estatinas.

**5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)****5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas**

No existen comparaciones indirectas publicadas hasta la fecha.

**5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia**

La comparación indirecta ajustada no es factible debido a que los pacientes incluidos no tienen las mismas características (riesgo cardiovascular, comorbilidades, etc.), el comparador no es exactamente igual en los distintos ensayos, y el tiempo al que se evalúa la variable principal tampoco.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

#### 1) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012).

En su última versión, publicada en 2012, no se incluyen los anticuerpos anti-PCSK9, y se establecen los siguientes criterios de tratamiento, guiado por objetivos de c-LDL, con las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con RCV bajo-moderado, se recomiendan niveles objetivo de c-LDL <115 mg/dL y <190 mg/dL de colesterol total.
- En pacientes con alto RCV, se recomiendan cifras objetivo de <100 mg/dL de c-LDL.
- En pacientes de muy alto RCV, se recomiendan cifras objetivo de <70 mg/dL de c-LDL, o una reducción del 50% de las cifras basales si no pueden lograrse estas cifras objetivo.
- Los pacientes con HF deben considerarse pacientes de alto RCV.
- En pacientes con SCA, el tratamiento con estatinas debe iniciarse durante la hospitalización.
- En la prevención del ictus no hemorrágico: el tratamiento con estatinas debe comenzarse en todos los pacientes con enfermedad arteriosclerótica establecida y en pacientes de alto riesgo de desarrollar enfermedad CV. Debe iniciarse tratamiento con estatinas en pacientes con historia de ictus isquémico no cardioembólico.
- La enfermedad oclusiva arterial de miembros inferiores y la enfermedad carotídea arterial son condiciones de enfermedad cardiovascular de riesgo equivalente para las que se recomienda la terapia hipolipemiente.

#### 2) American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)

En este guía de 2013 no se incluyen los anticuerpos monoclonales. Entre las recomendaciones más importantes reflejadas se encuentra la de eliminar los objetivos de cifras C-LDL e iniciar el tratamiento con estatinas en función del riesgo de los pacientes. Así se establecen 4 grupos de pacientes con RCV elevado:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida: dependiendo de la edad, deben recibir tratamiento de **alta intensidad con estatinas** (si su edad es <75 años) o de **intensidad moderada** (si >75 años).
- Pacientes con **cLDL  $\geq 190$  mg/dL** deben recibir un tratamiento de **alta intensidad** con estatinas.
- **Pacientes diabéticos** con edad comprendida entre 40-75 años y un cLDL entre 70-189 mg/dL, sin enfermedad cardiovascular establecida deben recibir un tratamiento de **intensidad moderada** con estatinas. Si el RCV a 10 años es  $\geq 7,5\%$ , tratamiento de **alta intensidad** con estatinas.
- En prevención primaria (pacientes sin una enfermedad cardiovascular establecida) y pacientes diabéticos con unos niveles de cLDL entre 70-189 mg/dL y un riesgo cardiovascular estimado a 10 años  $\geq 7,5\%$  deben recibir un tratamiento **moderado** o **intensivo** con estatinas.

- En el caso de ser necesaria la adición de otros fármacos siempre debe reforzarse previamente la adherencia al tratamiento con estatinas y a los cambios en el estilo de vida.
- El panel de experto no aboga por la combinación sistemática de una estatina y otro fármaco hipolipemiante a pesar de reducir los eventos CV.
- En los pacientes con RCV elevado sin respuesta a estatinas o pacientes que no toleran las dosis de estatinas necesarias para disminuir los niveles C-LDL a los niveles recomendados o los pacientes totalmente intolerantes a estatinas se podría considerar un tratamiento hipolipemiante no basado en estatinas.
- En los pacientes con alto riesgo, incluidos los pacientes con ECV, C-LDL >190mg/dL o pacientes diabéticos con 40-75 años se recomiendan fármacos que hayan demostrado en los EC una reducción del RCV elevada por encima de los efectos adversos, interacciones o preferencias de los pacientes.

En el año 2016 la ACC a través del “ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk”, ha actualizado parte de las guías publicadas en el año 2013, proponiendo como opciones de tratamiento tras estatinas a ezetimiba en primer lugar y los inhibidores de los PCSK-9 en segundo lugar en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que no alcanzan objetivos con estatinas

### **3) Guía NICE: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (Última actualización: enero 2015).**

Esta guía nos aporta gran cantidad de valiosa información sobre diferentes aspectos del manejo del tratamiento hipolipemiante. Este informe se va a centrar en las recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiante en prevención primaria y secundaria, así como la estrategia farmacoterapéutica a seguir en caso de intolerancia a estatinas.

#### ***Antes de iniciar tratamiento hipolipemiante***

- Al decidir sobre la terapia de modificación de lípidos para la prevención de la enfermedad cardiovascular, se prefieren los fármacos para los que existe evidencia en ensayos clínicos de un efecto beneficioso sobre la tasa de morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- La decisión de iniciar el tratamiento con estatinas debe hacerse después de una discusión informada entre el clínico y la persona acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento con estatinas, teniendo en cuenta factores adicionales, tales como los beneficios potenciales de las modificaciones de estilo de vida, preferencia del paciente informado, la comorbilidad, polifarmacia, la fragilidad general y la esperanza de vida.
- Antes de iniciar el tratamiento con estatinas realizar análisis de sangre y evaluación clínica de las comorbilidades tratamiento y de las causas secundarias de dislipidemia. Esta evaluación incluye todos los siguientes puntos:

- Consumo de *tabaco*
- Consumo de *alcohol*
- Presión arterial
- Índice de masa corporal o cualquier otra medida de la obesidad
- Colesterol total, el colesterol no HDL, colesterol HDL y triglicéridos
- HbA1c
- Función renal y la tasa de filtración glomerular estimada

- Nivel de *transaminasas*: medir las transaminasas hepáticas basales (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) antes de comenzar una estatina. No excluir rutinariamente de gente de la terapia con estatinas que tienen niveles de transaminasas hepáticas que se plantean, pero que son menos de 3 veces el límite superior de lo normal.

- *Creatin-kinasa*: antes de ofrecer una estatina, preguntar al paciente si han tenido dolor muscular inexplicable generalizado persistente, asociada o no con la terapia hipolipemiente previa. Si es así, medir los niveles de creatina quinasa. Si los niveles de creatina quinasa son más de 5 veces el límite superior de, volver a medir la creatina quinasa normal después de 7 días. Si los niveles de creatina quinasa son todavía 5 veces el límite superior de lo normal, no comience el tratamiento con estatinas. Si los niveles de creatina quinasa se elevan, pero menos de 5 veces el límite superior de lo normal, iniciar el tratamiento con estatinas a dosis más bajas.

- Hormona estimulante de la tiroides.

### Uso de tratamiento hipolipemiente en prevención primaria

- Pacientes con RCV > **10%**

-Atorvastatina 20 mg para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en personas que tienen un RCV alto (>10% riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares de 10 años; estimado con la herramienta de evaluación QRISK2).

-Para las personas con más de 85 años atorvastatina 20 mg puede ser de beneficiosa en la reducción del riesgo de infarto de miocardio no fatal. Valorar la situación general del paciente que pueden hacer que un tratamiento inadecuado.

- Pacientes con DM tipo 1

Considerar el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en los adultos con DM tipo 1. Ofrecer el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular para los adultos con DM tipo 1 que son mayores de 40 años o hayan tenido DM durante más de 10 años o presentan neuropatía o poseen otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. En este caso, iniciar el tratamiento con atorvastatina 20 mg.

- Pacientes con DM tipo 2

Atorvastatina 20 mg para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en personas con DM tipo 2 que tienen un RCV $\geq$ 10% de desarrollar enfermedades cardiovasculares tratamiento.

- Pacientes con ERC

-Atorvastatina 20 mg para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular para personas con enfermedad renal crónica.

-Aumentar la dosis si no se logra una reducción superior al 40% en el colesterol no HDL y la tasa de filtración glomerular estimada es de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o más. Acordar con un nefrólogo el uso de dosis más altas si la estimación de FG es <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

- Uso de ezetimiba para el tratamiento de la hipercolesterolemia

La monoterapia con ezetimiba se recomienda como una opción para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigota-familiar o no familiar) en adultos en los que está contraindicada la terapia inicial con estatinas.

### Uso de tratamiento hipolipemiante en prevención secundaria

En general, iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular con **atorvastatina 80 mg**. Utilizar una menor dosis de atorvastatina en función de:

- Las posibles interacciones farmacológicas
- Un alto riesgo de efectos adversos
- La preferencia del paciente.

- Pacientes con ERC

-Atorvastatina 20 mg para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular para personas con enfermedad renal crónica. Ajustes iguales que en prevención primaria.

- Uso de ezetimiba para el tratamiento de la hipercolesterolemia

La monoterapia con ezetimiba se recomienda como una opción para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigota-familiar o no familiar) en adultos en los que está contraindicada la terapia inicial con estatinas.

### Monitorización y seguimiento

*-Alteración de parámetros analíticos:*

No medir los niveles de creatina quinasa en personas asintomáticas que están siendo tratados con una estatina.

Medir las transaminasas hepáticas dentro de los 3 meses de iniciar el tratamiento y a los 12 meses, pero no es nuevo si no se indica clínicamente.

No deje de estatinas debido a un aumento en el nivel de glucosa en la sangre o la HbA1c.

*-Análisis de adherencia a las medidas terapéuticas:*

Analizar anualmente el perfil farmacoterapéutico de los pacientes que toman estatinas. Según este análisis revisar la adherencia a los medicamentos y a las modificaciones del estilo de vida y hacer frente a los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Medir el colesterol total, el colesterol HDL y el colesterol no HDL en todas las personas que han sido iniciados en la alta intensidad del tratamiento con estatinas a los 3 meses de tratamiento y el objetivo de una reducción superior al 40% en el colesterol no HDL. Si no se logra una reducción de más del 40% en el colesterol no HDL:

-  Discutir la adherencia y el horario de administración
-  Optimizar la adherencia a las medidas de dieta y estilo de vida
-  Considerar aumentar la dosis si comenzó con menos de 80 mg de atorvastatina y la persona se juzga estar en mayor riesgo debido a las comorbilidades, puntuación de riesgo o usar el juicio clínico.

Si las personas se quejan de dolor o debilidad muscular al tomar una estatina, explorar otras posibles causas de dolor o debilidad muscular y medir creatina quinasa si han tolerado previamente terapia con estatinas durante más de 3 meses.

### Intolerancia o insuficiente respuesta a estatinas

Si una persona no es capaz de tolerar una estatina de alta intensidad como objetivo para el tratamiento con la dosis máxima tolerada, es necesario informar de que cualquier estatina en

cualquier dosis reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular. Si alguien comunica efectos adversos al tomar estatinas de alta intensidad proponer las siguientes posibles estrategias:

- Detener la estatina y volver a intentarlo cuando los síntomas se hayan resuelto para comprobar si los síntomas están relacionados con la estatina.
- Reducir de la dosis dentro del mismo grupo de intensidad o cambiar a otra estatina de un grupo menor intensidad.
- Buscar asesoramiento especializado acerca de las opciones para el tratamiento de personas con alto riesgo de enfermedades cardiovasculares tales como aquellos con ERC, DM o dislipemias de causa genética, y aquellos con enfermedades cardiovasculares, que son intolerantes a 3 estatinas diferentes.

-Ezetimiba en monoterapia se recomienda como una opción para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigota-familiar o no familiar) en adultos que no pueden tolerar el tratamiento con estatinas.

-Ezetimiba, coadministrado con la terapia basal de estatinas, se recomienda como una opción para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigota-familiar o no familiar) en adultos que han iniciado el tratamiento con estatinas cuando no se controla adecuadamente el c-LDL ya sea después de ajuste de la dosis apropiada de la terapia inicial con estatinas o porque ajuste de la dosis está limitada por intolerancia a la terapia inicial con estatinas y se está considerando un cambio de la terapia con estatinas inicial a una estatina alternativa.

#### **5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**

##### **1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (AEMPS): publicado en marzo de 2016 y de Alirocumab (AEMPS): publicado en abril de 2016**

Ambos Informe de Posicionamiento Terapéutico, publicados en marzo y abril de 2016 por la AEMPS, concluyen: “evolocumab/alirocumab ha sido financiado en pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- a) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas. (solo evolocumab)
- b) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la 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 superior a 100 mg/dl) con la 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 están contraindicadas y cuyo C-LDL sea superior a 100 mg/dl.”

En esta conclusión del Informe de Posicionamiento Terapéutico se fijan por tanto las siguientes características que deben cumplirse para el uso de anti-PCSK9:

- Presentar una de las siguientes **situaciones clínicas**:
  1. Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica.
  2. Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica.
  3. Enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica).
- No lograr alcanzar una cifra de c-LDL < a 100 mg/dL, a pesar del tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas.

- Presentando cualquiera de las situaciones clínicas descritas en los puntos 1-3 y niveles de c-LDL >100 mg/dL, presentar **intolerancia o contraindicación a estatinas**. Esta intolerancia a estatinas se define en el IPT como se describe a continuación:

Síndrome clínico caracterizado por:

- Incapacidad para tolerar  $\geq 2$  estatinas diferentes: una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis.
- Asociada con efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías de laboratorio significativas.
- Resolución de síntomas o de las anomalías de laboratorio, o mejora significativa, tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina.
- 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.

En las consideraciones finales del GCPT de alirocumab/evolocumab se detallan las indicaciones financiadas:

a) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigoto (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas. SÓLO EVOLOCUMAB.

b) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigoto (HFHe) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la 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 superior a 100 mg/dl) con la 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 están contraindicadas y cuyo C-LDL sea superior a 100 mg/dl.

## 2. National Institute for Clinical Excellence (18/4/2017).

El 6 mayo de 2016 el NICE ha publicado el documento *Final Appraisal Determination* "Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia" realizando una recomendación positiva de alirocumab en monoterapia o en combinación con otras terapias hipolipemiantes, en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta que persistan por encima de los niveles de cLDL especificados en la siguiente tabla, a pesar de ser tratados con la dosis máxima tolerada de otras terapias hipolipemiantes:

	Sin enfermedad cardiovascular	Con enfermedad cardiovascular	
		Elevado riesgo CV <sup>1</sup>	Muy elevado riesgo CV <sup>2</sup>
<b>Hipercolesterolemia no-familiar o dislipidemia mixta</b>	No está recomendado	Recomendado si LDLc > 155 mg/ml	Recomendado si LDLc > 135 mg/ml
<b>Hipercolesterolemia familiar heterocigótica</b>	Recomendado si LDLc > 195 mg/ml	Recomendado si LDLc > 130 mg/ml	

<sup>1</sup>Elevado riesgo CV está definido como antecedentes/historia de: síndrome coronario agudo (infarto de miocardio, angina inestable con hospitalización), revascularización arterial o coronaria, enfermedad coronaria, ictus isquémico y EAP.

<sup>2</sup>Muy elevado riesgo CV está definido como eventos CV recurrentes o eventos CV en más de 1 seno vascular (enfermedad polivascular).

En el borrador publicado el 5 de febrero de 2016, el comité del NICE hace la siguiente propuesta de posicionamiento para evolocumab:

Evolocumab, en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes, está indicado en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, solo si el paciente presenta:

1. Hipercolesterolemia primaria NO familiar o dislipemia mixta con enfermedad CV sintomática progresiva y concentraciones persistentes de c-LDL por encima de 155 mg/dL a pesar de la terapia hipolipemiente en dosis máximas toleradas y las estatinas no se toleran (según los criterios definidos en la guía NICE de HF\*) o la terapia inicial con estatinas está contraindicada.
2. HFHe primaria o dislipemia mixta con enfermedad CV sintomática progresiva y concentraciones persistentes de c-LDL por encima de 155 mg/dL a pesar de la terapia hipolipemiente en dosis máximas toleradas.
3. HFHe primaria o dislipemia mixta SIN enfermedad CV y concentraciones pretratamiento de c-LDL por encima de 310 mg/dL y concentraciones persistentes de c-LDL por encima de 155 mg/dL a pesar de la terapia hipolipemiente en dosis máximas toleradas y las estatinas no se toleran (según los criterios definidos en la guía NICE de HF) o la terapia inicial con estatinas está contraindicada.

En estas situaciones, la compañía comercializadora realiza el descuento en el coste económico del fármaco de acuerdo con el esquema de acceso al fármaco (PAS: Patient Access Scheme) propuesto por NICE.

\* Criterios de intolerancia a estatinas según la guía NICE de HF:

La intolerancia a la terapia inicial con estatinas debe ser definida como la presencia de efectos adversos clínicamente significativos de la terapia con estatinas que se considere que representan un **riesgo inaceptable para el paciente** o que pudieran resultar en el **incumplimiento de la terapia**.

Los efectos adversos incluyen:

- Evidencia de nueva aparición del dolor muscular (a menudo asociado con los niveles de enzimas musculares en la sangre indicativos de daño muscular)
- Trastornos gastrointestinales
- Alteración significativa de las pruebas de función hepática.

### **3. Scottish Medicines Consortium (SMC).**

En la actualidad se encuentran en evaluación evolocumab y alirocumab. No se dispone de borrador de la evaluación.

### **4. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG).**

En la actualidad se encuentran en evaluación evolocumab y alirocumab. No se dispone de borrador de la evaluación.

### **5. CADTH Canadian Drug Expert Review Committee.**

A fecha de 29 de abril de 2016 no hay informe de posicionamiento para alirocumab. Para evolocumab se establecen las siguientes recomendaciones.

#### **Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica**

Recomendación:

El Comité de Medicamentos de Canadá CADTH Expert Review (CDEC) recomienda la inclusión de evolocumab, como complemento de la dieta y las dosis máximas toleradas tratamiento con estatinas en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, que requieran una reducción adicional del c-LDL C, si se cumplen los siguientes criterios clínicos y condiciones económicas:

- Criterios clínicos:

- El paciente tiene un diagnóstico confirmado de HeFH.

- El paciente es incapaz de alcanzar el c-LDL objetivo. (es decir, C-LDL <2.0 mmol / L).
- El paciente está recibiendo actualmente norma tolerada óptima de la atención (por lo general las estatinas con o sin ezetimibe).

- Condiciones económicas:

El costo plan de medicamentos de un régimen de dosificación de 420 mg de evolocumab una vez al mes no debe exceder el coste de un régimen de dosificación de 140 mg de evolocumab cada dos semanas.

Razones de la recomendación:

1. Cuatro ensayos controlados aleatorios doble ciego (LAPLACE-2, Rutherford-2, Descartes, y Gauss-2) demostraron que evolocumab (140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes) fue estadística y significativamente superior al placebo, con o sin ezetimiba y estatinas, en la reducción de los niveles de c-LDL.
2. El precio presentado, y con el reanálisis de modelo farmacoeconómico del fabricante llevadas a cabo por el CADTH, sugieren que evolocumab, en combinación con estatinas de alta intensidad, se asocia con una relación coste-utilidad incremental (ICUR) de \$ 23.822 a \$ 68.813 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) en comparación con las estatinas de alta intensidad solas o ezetimiba más alta intensidad estatinas. Por lo tanto, considera evolocumab una opción de tratamiento coste-efectiva para los pacientes con HeFH que son incapaces de cumplir con los niveles objetivo de c-LDL con las terapias disponibles en la actualidad.
3. En comparación con una dosis de 140 mg cada dos semanas, el uso de evolocumab a una dosis de 420 mg una vez al mes se asocia con un aumento de los costes y ninguna mejora adicional en los resultados clínicos.

#### ***Enfermedad cardiovascular aterosclerótica***

Recomendación:

El Comité de Medicamentos de Canadá CADTH Expert Review (CDEC) no recomienda la inclusión de evolocumab, como complemento de la dieta y máximas toleradas tratamiento con estatinas, en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica (ECV), que requieren reducción adicional de c-LDL.

Razones de la recomendación:

1. Debido a la corta duración de los ensayos clínicos disponibles, no hay pruebas suficientes para evaluar el beneficio clínico de evolocumab para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica.
2. El fabricante solicitó la inclusión de evolocumab para su uso en pacientes de alto riesgo con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta que han experimentado un evento cardiovascular previo y que no pueden alcanzar el objetivo de c-LDL. Sin embargo, estos pacientes representaban una proporción relativamente pequeña (< 35%) de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos. Además, no había ningún análisis preespecificado de subgrupos para esta población de pacientes.

## **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

### ***6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica***

Se recurre a los EC pivotaes como primera búsqueda relacionada con la seguridad de los medicamentos objeto de estudio.

### ***6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos***

**Alirocumab:**

La información sobre seguridad de alirocumab se basa en 3340 sujetos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria que lo han recibido durante los EC de fase 2/3 El número de

sujetos que recibieron alirocumab durante al menos 6 meses, 12 meses y 18 meses, fue de 2856, 2408 y 639, respectivamente.

	Placebo-controlled pool		Ezetimibe-controlled pool	
	Placebo (N=1276)	Alirocumab (N=2476)	Ezetimibe (N=618)	Alirocumab (N=864)
Cumulative injection exposure (patient-years)	1407.6	2758.5	419.4	692.2
Duration of IMP injection exposure (weeks)				
Number	1275	2470	617	861
Mean (SD)	57.60 (22.39)	58.27 (21.86)	35.47 (21.96)	41.94 (23.09)
Median	65.10	65.10	24.00	27.30
Min : Max	2.0 : 84.9	2.0 : 84.0	2.0 : 94.1	2.0 : 93.4
Duration of IMP injection exposure by category [n (%)]				
Number	1275	2470	617	861
≥1 day to <4 weeks	13 (1.0%)	24 (1.0%)	15 (2.4%)	21 (2.4%)
≥4 weeks to <8 weeks	20 (1.6%)	54 (2.2%)	26 (4.2%)	27 (3.1%)
≥8 weeks to <12 weeks	47 (3.7%)	105 (4.3%)	18 (2.9%)	15 (1.7%)
≥12 weeks to <16 weeks	93 (7.3%)	111 (4.5%)	18 (2.9%)	18 (2.1%)
≥16 weeks to <24 weeks	20 (1.6%)	41 (1.7%)	53 (8.6%)	59 (6.9%)
≥24 weeks to <36 weeks	35 (2.7%)	66 (2.7%)	277 (44.9%)	297 (34.5%)
≥36 weeks to <52 weeks	37 (2.9%)	70 (2.8%)	1 (0.2%)	15 (1.7%)
≥52 weeks to <64 weeks	277 (21.7%)	576 (23.3%)	132 (21.4%)	250 (29.0%)
≥64 weeks to <76 weeks	444 (34.8%)	848 (34.3%)	47 (7.6%)	95 (11.0%)
≥76 weeks	289 (22.7%)	575 (23.3%)	30 (4.9%)	64 (7.4%)

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones locales en la zona de inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior, y prurito. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con Praluent fueron reacciones en la zona de inyección.

No se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre las dos dosis (75 mg y 150 mg) utilizadas en el programa de fase III.

Los datos de seguridad comparativos procedentes de los estudios en los que alirocumab se comparó con placebo (informe de la EMA), se muestran en la siguiente tabla. La frecuencia de aparición de eventos adversos fue similar a la de placebo.

Evento adverso	Alirocumab 75-150mg		Placebo		RAR (IC95%)	NNH (IC95%)
Pacientes con alguna RAM	1876	75.8%	975	76.4%	-0.6% (-3.5 a 2.2)	NA
Infección por Virus de la Gripe	141	5.7%	59	4.6%	1,1% (-0,4 a 2,5%)	NA
Infección del tracto respiratorio superior	50	2.0%	12	0.9%	1.1% (0.3 a 1.8)	93 (56 a 334)
Molestias Gastrointestinales y Dolor abdominal	71	2.9%	30	2.4%	0,5% (-0,5 a 1.6)	NA
Dolor Musculo-esquelético	53	2.1%	20	1.6%	0,6% (-0.3 a 1.5)	NA
Mialgia	104	4.2%	44	3.4%	0.8% (-0.5 a 2.0)	NA
Espasmos Musculares	77	3.1%	30	2.4%	0.8% (-0.3 a 1.8)	NA
Reacción en el punto de inyección	166	6.7%	61	4.8%	1.9% (0.4 a 3.5)	52 (29 a 251)
Contusión	53	2.1%	16	1,3%	0.9 (0.1 a 1.7)	113 (59 a 1001)

En el EC LONG TERM que evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de Alirocumab 150mg los resultados son los mostrados en la siguiente tabla:

Evento adverso	Alirocumab 150mg		Placebo		RAR (IC95%)	p	NNH (IC95%)
Resumen de Efectos Adversos							
Pacientes con alguna RAM	1255	81.0%	650	82.5%	-1.5% (-4.8 a 1.8)	0.4	NA

<i>Pacientes con RAM Graves</i>	290	18.7%	154	19.5%	-0.8%(-4.2 a 2,5%)	0.66	NA
<i>RAM que producen la discontinuación del estudio</i>	111	7.2%	46	5.8%	1.3%(-0.8 a 3.4)	0.26	NA
<i>RAM mortales</i>	8	0.5%	10	1.3%	-0,8%(-1.6 a 0.1)	0.08	NA
<i>RAM Cardiovascular</i>							
<i>Muerte por enfermedad coronaria</i>	4	0.3%	7	0.9%	-0.6% (-1.3 a 0.1)	0.26	NA
<i>Infarto de Miocardio</i>	14	0.9%	18	2.3%	-1.4% (-0.2 a -1.5)	0.01	73 (40 a 500)
<i>ACV (mortal o no)</i>	9	0.6%	2	0.3 %	0.3% (-0.2 a 0.8)	0.35	NA
<i>Angina Inestable que requiere hospitalización</i>	0	0%	1	0.1%	-0.1% (-0.4 a 0.1)	0.34	NA
<i>Fallo Cardíaco que requiere hospitalización</i>	9	0.6%	3	0.4%	0.2% (-0.4 a 0.8)	0.76	NA
<i>Revascularización cardiaca</i>	48	3.1%	24	3.0%	0.1% (-1.4 a 1.5)	1	NA
<i>Eventos CV confirmados (incluyendo los ya mencionados)</i>	72	4.6%	40	5.1%	-0.4% (-2.3 a 1.4)	0.68	NA
<i>Eventos CV mayores análisis post hoc</i>	27	1.7%	26	3.3%	-1.6% (-3.0 a -0.2)	0.02	65 (34 a 500)
<i>Otros efectos adversos</i>							
<i>Reacciones Alérgicas</i>	156	10.1%	75	9.5%	0.5% ( -2.0 a 3.1)	0.71	NA
<i>Reacción en el sitio de inyección</i>	91	5.9%	33	4.2%	1.7% (-0.1 a 3.5)	0.10	NA
<i>Mialgia</i>	84	5.4%	23	2.9%	2.5% (0.9 a 4.1)	0.006	40 (25 a 112)
<i>RAM Neurológicas</i>	65	4.2%	35	4.4%	-0.2% (-2.0 a 1.5)	0.83	NA
<i>Desordenes Neurocognitivos</i>	18	1.2%	4	0.5%	0.7% (-0.1 a 1.4)	0.17	NA
<i>Amnesia</i>	5	0.3%	0	0%	0.3% (0.0 a 0.6)	0.17	NA
<i>Deterioro de la memoria</i>	4	0.3%	1	0.1%	0.1% (-0.2 a 0.5)	0.67	NA
<i>Confusión</i>	4	0.3%	1	0.1%	0.1% (-0.2 a 0.5)	0.67	NA
<i>RAM Oftalmológicas</i>	45	2.9%	15	1.9%	1.0% (-0.3 a 2.3)	0.65	NA
<i>Anemia Hemolítica</i>	0	0	0	0	NC	NC	NA
<i>Diabetes</i>	18/994	1.8%	10/509	2.0%	-0.2% (-1.6 a 1.3)	0.84	NA
<i>Empeoramiento de la diabetes</i>	72/556	12.9%	38/279	13.6%	-0.7% (-5.6 a 4.2)	0.83	NA
<i>Alteraciones de Laboratorio</i>							
<i>ALT&gt;3 veces valor normal</i>	28/1533	1.8%	16/779	2.1%	-0.2% (-1.4 a 1.0)	0.75	NA
<i>AST&gt;3 veces valor normal</i>	22/1533	1.4%	18/779	2.3%	-0.9% (-2.1 a 0.3)	0.13	NA
<i>CK&gt;3 veces valor normal</i>	56/1507	3.7%	37/771	4.9%	-1.2% (-3.0 a 0.6)	0.18	NA

El estudio COMBO II de 104 semanas de duración sólo nos ofrece datos a la semana 52. Será necesario tenerlo en cuenta cuando acabe su desarrollo.

#### Efectos adversos musculares

En los EC controlados con placebo el 15.1% de los pacientes en tratamiento con alirocumab y el 15.4% en tratamiento con placebo experimentaron RAM relacionados con el sistema musculoesquelético. Los pacientes controlados con Ezetimiba proceden en su amplia mayoría del estudio ALTERNATIVE donde un 32.5% de los pacientes con alirocumab sufrieron problemas musculoesqueléticos frente a un 46% con Atorvastatina. HR: 0.61 (0.38 a 0.99) o 41% a Ezetimiba HR: 0.70 (0.47 a 1.06).

#### Efectos adversos hepáticos

En relación a los efectos adversos hepáticos el grupo de alirocumab presentó un aumento de estos 2.5% frente al grupo placebo 1.8%. Los grupos controlados con ezetimiba tuvieron menos efectos adversos de este tipo 1.9% y 2.3% respectivamente.

#### Diabetes

Alirocumab presentó un mayor porcentaje de DM o complicaciones de DM en el grupo activo 3.4% y placebo 3.1. En los grupos controlados con Ezetimiba los valores fueron 2% y 2.8% respectivamente. Sin embargo, al finalizar el periodo de estudio de 78 semanas los valores de glucosa y HbA1c eran similares en ambos grupos.

Eventos Adversos Neurocognitivos

En los EC del fármaco se registraron eventos neurocognitivos similares en el grupo activo 0.8% y el control con placebo 0.7. La intensidad de los síntomas es moderada y puede incluir amnesia, confusión o deterioro en la memoria.

Eventos Adversos Renales

Los efectos adversos renales son menos frecuentes en los pacientes que recibieron alirocumab 3.9 y 3.7 frente a placebo 4.7% y ezetimiba 3.9.

Efectos adversos Oftalmológicos

Los efectos adversos oftalmológicos fueron superiores en el grupo de alirocumab 1.8% y 0.8% tanto frente a placebo 1.4% como a ezetimiba 0.5%. En general, son efectos moderados en ambos grupos. Como hemos comprobado en el estudio LONG TERM, 45 pacientes en el grupo activo y 15 en el de placebo desarrollaron problemas oftalmológicos de diferente índole.

**Evolocumab:**

La información sobre seguridad se basa en casi 7.000 sujetos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria que han recibido evolocumab durante el desarrollo clínico, que representa una exposición de más de 5.000 pacientes-año (fecha de corte, 1 de julio de 2014; datos del Informe de Posicionamiento Terapéutico publicado en marzo 2016). El número de sujetos que recibieron evolocumab durante al menos 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, y 30 meses es de 3549, 2458, 1124, 709 y 491 sujetos, respectivamente. El número de pacientes con HF severa o HFHo es más limitado, 102 y 96 pacientes respectivamente, y sólo 15 y 23 pacientes recibieron evolocumab por un periodo superior a 6 meses.

**Table S01. Overall Summary of Exposure (Phase 1,2,3)**

	Control		EvoMab		All Unique Subjects
	Any Placebo	Any Control <sup>a</sup>	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg QM or 420mg Q2W <sup>b</sup>	Any EvoMab	
<b>Overall</b>					
Number of Subjects	1578	3079	5456	5710	6801
Total pt-year exposure	617	1750	4437	4638	6388
Number of Subjects					
< 3 months	25	39	287	294	280
≥ 3 months	1553	3040	5169	5416	6521
≥ 6 months	294	1444	3340	3350	4638
≥ 12 months	287	718	1787	1824	2462
≥ 18 months	1	55	854	892	1416
≥ 24 months	0	1	601	614	923
≥ 30 months	0	0	61	165	328
≥ 36 months	0	0	0	0	0

*Información procedente del Informe de Evaluación publicado por EMA (puede contener datos no completamente actualizados)*

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipemia mixta primaria fueron *nasofaringitis* (4,8%), *infección del tracto respiratorio superior* (3,2%), *dolor de espalda* (3,1%), *artralgia* (2,2%), *gripe* (2,3%) y *náuseas* (2,1%). El perfil de seguridad en los pacientes con HFHo fue similar. Un análisis combinado de los estudios OSLER-1 y 2 mostró un aumento de efectos adversos neurocognitivos (confusión, amnesia, demencia).

Evolocumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe usar con precaución en estas poblaciones. En pacientes con insuficiencia hepática moderada se ha observado una disminución en la exposición a evolocumab que podría dar lugar a un menor efecto en la disminución de los niveles de C-LDL.

La experiencia con evolocumab en población pediátrica es muy limitada. Solamente se dispone de información de 14 adolescentes con HFHo con edades a partir de 12 años. No se han observado diferencias en el perfil de seguridad de evolocumab entre los adultos y los adolescentes con HFHo estudiados. No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con evolocumab en niños con HFHo menores de 12 años. Tampoco se dispone de información sobre la seguridad y eficacia de evolocumab en niños menores de 18 años con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria.

Los datos de seguridad comparativos procedentes de los estudios en los que evolocumab se comparó con placebo (informe de la EMA), se muestran en la siguiente tabla. La frecuencia de aparición de eventos adversos fue similar a la de placebo.

<b>Evento adverso</b>	<b>Evolocumab</b>		<b>Placebo</b>		<b>RAR (IC95%)</b>			<b>NNH (IC95%)</b>
<i>Pacientes con alguna RAM</i>	2.016	51,09%	1.031	49,57%	1,5%	- 1,1%	4,2%	NA
<i>Nasofaringitis</i>	231	5,85%	99	4,76%	1,1%	- 0,1%	2,3%	NA
<i>Infección del tracto respiratorio superior</i>	126	3,19%	56	2,69%	0,5%	- 0,4%	1,4%	NA
<i>Cefalea</i>	120	3,04%	66	3,17%	-0,1%	- 1,1%	0,8%	NA
<i>Lumbalgia</i>	117	2,97%	56	2,69%	0,3%	- 0,6%	1,1%	NA
<i>Mialgia</i>	92	2,33%	55	2,64%	-0,3%	- 1,1%	0,5%	NA
<i>Artralgia</i>	90	2,28%	45	2,16%	0,1%	- 0,7%	0,9%	NA
<i>Gripe</i>	83	2,10%	41	1,97%	0,1%	- 0,6%	0,9%	NA
<i>Nausea</i>	81	2,05%	37	1,78%	0,3%	- 0,4%	1,0%	NA
<i>Diarrea</i>	78	1,98%	50	2,40%	-0,4%	- 1,2%	0,4%	NA
<i>Tos</i>	77	1,95%	36	1,73%	0,2%	- 0,5%	0,9%	NA
<i>Fatiga</i>	71	1,80%	40	1,92%	-0,1%	- 0,8%	0,6%	NA
<i>Dolor en extremidades</i>	70	1,77%	39	1,88%	-0,1%	- 0,8%	0,6%	NA
<i>Mareos</i>	63	1,60%	34	1,63%	0,0%	- 0,7%	0,6%	NA
<i>Infección del tracto urinario</i>	60	1,52%	34	1,63%	-0,1%	- 0,8%	0,6%	NA

#### *Efectos adversos neurocognitivos*

La EMA realizó un análisis de los eventos adversos neurocognitivos para los subgrupos de reducción de c-LDL. En el grupo de c-LDL < 25 mg/dL, 2 pacientes informaron de amnesia. En el subgrupo c-LDL < 40 mg/dL, 3 pacientes informaron de la amnesia, 1 paciente notificó desorientación, 1 paciente notificó deterioro mental y 4 pacientes informaron de deterioro de memoria. Sin embargo, no hubo una diferencia global estadísticamente significativa en los eventos adversos neurocognitivos entre los subgrupos con c-LDL < 40 mg/dL y c-LDL ≥ 40 mg/dL.

#### *Efectos adversos musculares*

En el desarrollo clínico de evolocumab se han detectado casos de elevación de CK en pacientes con sintomatología muscular. De los 6 casos detectados, 4 estaban en tratamiento con evolocumab y 2 en tratamiento con el comparador.

### *Diabetes*

La proporción de pacientes con elevaciones en el valor de hemoglobina glicosilada fue similar en el grupo tratado con evolocumab y en el comparador. Los datos a largo plazo (>1 año de tratamiento) aportan un leve incremento en la proporción de pacientes con elevación de Hb glicosilada (2,1% vs 1,6%) si bien estas diferencias carecen de significación estadística.

### *Eventos adversos renales*

En los ensayos clínicos del fármaco, se registraron eventos adversos renales en el 1,5% de los pacientes tratados con evolocumab y en el 1,2% de los pacientes del grupo control: hematuria (0,3% vs 0,3%), nefrolitiasis (0,3% vs 0,1%) y polaquiuria (0,2% vs 0,1%). Se registraron 4 eventos adversos graves en el grupo de tratamiento con evolocumab y ninguno en el cualquiera de los grupos comparadores.

## 6.2 Minimización de riesgos

El abordaje farmacoterapéutico de la hipercolesterolemia tiene, en la mayor parte de los pacientes, un carácter crónico, dado que al actuar sobre el nivel de c-LDL, lo que se persigue es la reducción del RCV a largo plazo. Como se ha comentado anteriormente, la información sobre eficacia y seguridad de evolocumab, según datos del Informe de Posicionamiento Terapéutico publicado en marzo 2016, el tiempo de exposición a evolocumab es limitado. El número de sujetos que recibieron evolocumab durante al menos 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, y 30 meses es de 3549, 2458, 1124, 709 y 491 sujetos, respectivamente. El número de pacientes con HF severa o HFHo es más limitado, 102 y 96 pacientes respectivamente.

En la ficha técnica de alirocumab, en el apartado de Posología se recoge la recomendación de ajuste de dosis: La dosis se puede individualizar en función de las características del paciente, tales como el nivel basal de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta. Los niveles de lípidos se pueden evaluar 4 semanas después del inicio del tratamiento o de su ajuste, cuando normalmente se alcanza el estado estacionario del C-LDL, y en consecuencia la dosis se puede ajustar (aumentando o disminuyendo la dosis). Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzar la reducción deseada de C-LDL.

Tomando como base los siguientes argumentos, la puesta en marcha de **protocolos de optimización en el uso de anticuerpos anti-PCSK9**, sería una medida para minimizar el riesgo asociado al uso a largo plazo de estos nuevos fármacos, a falta de evidencia en resultados tanto de eficacia como de seguridad con su uso crónico, y optimizar los resultados en salud en los pacientes que reciben tratamiento con estos nuevos agentes:

- **Corto periodo de seguimiento:** en la actualidad y hasta que se publiquen resultados en variables con peso clínico a largo plazo, tan sólo disponemos de datos de cortos periodos de seguimiento, presentando un seguimiento  $\geq 24$  meses el 15% de los pacientes tratados. Tal como recoge ambos Informes de Posicionamiento Terapéutico, la duración de la exposición a antiPCSK9 es limitada, por lo que no hay suficiente información para establecer el perfil de seguridad a largo plazo, especialmente las consecuencias de mantener niveles extremadamente bajos de C-LDL
- **Objetivos terapéuticos basados en resultados de control de c-LDL:** los criterios actuales para optar por la utilización de anticuerpos anti-PCSK9 están basados en las reducciones de c-LDL, por lo que su seguimiento puede orientarnos acerca de la efectividad del tratamiento en los términos actualmente conocidos. En el caso de alirocumab, la propia FT insiste en el uso de la mínima dosis que logre el objetivo terapéutico de c-LDL.
- **Reducción de la concentración de c-LDL más allá de los niveles deseados:** en uso de anti-PCSK9 ha demostrado reducir los niveles de c-LDL por debajo incluso de los niveles objetivo. El 23,8% de los pacientes que recibieron alirocumab presentaron valores de c-LDL <25 mg/dL y un 8,6% de los pacientes presentaron al menos dos medidas consecutivas de c-LDL <15 mg/dL. El 51,5% de los pacientes tratados con evolocumab en el estudio OSLER (1

y 2) presentaron valores de c-LDL <40 mg/dL y el 26% por debajo de 25 mg/dL. Entre los pacientes tratados con evolocumab que presentaron reducciones del c-LDL por debajo de 40 mg/dL se detectaron 9 casos de amnesia, pérdida de memoria y déficit cognitivo. En la actualidad, dentro del estudio FOURIER, hay en marcha un subestudio (n=4.000 pacientes) orientado a evaluar los efectos de evolocumab a largo plazo sobre la función neurocognitiva.

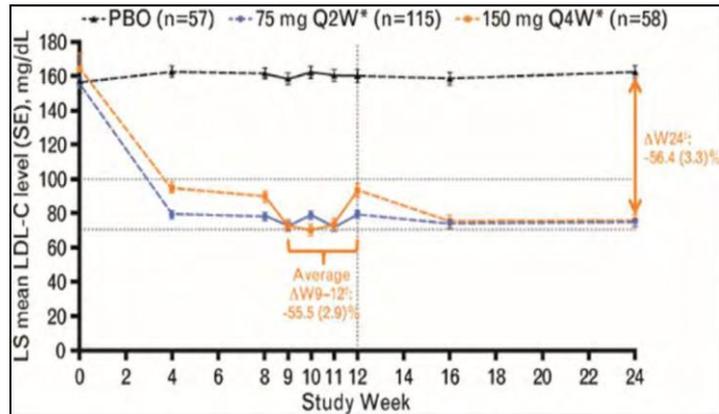
- **Experiencia con dosis optimizadas:** dosis inferiores a 140 mg administradas cada dos semanas, como es el caso de la administración de 105 mg cada dos semanas, y mayores que esta, pero con intervalos mayores de administración, como es la pauta de 420 mg cada 4 semanas, han demostrado la consecución de reducciones similares de los niveles de c-LDL (tablas inferiores; LAPLACE TIMI 57; LAPLACE-1 y MENDEL-1).

	<b>PBO cada 2 seman as</b>	<b>PBO cada 4 semana s</b>	<b>Evo 70 mg cada 2 semanas</b>	<b>Evo 105 mg cada 2 semana s</b>	<b>Evo 140 mg cada 2 semana s</b>	<b>Evo 280 mg cada 4 semanas</b>	<b>Evo 350 mg cada 4 sema nas</b>	<b>Evo 420 mg cada 4 semana s</b>
<b>Número de pacientes</b>	78	77	79	79	78	79	79	80
<b>Reducción c-LDL en semana 12 sobre el basal</b>	2.76 (2.39)	-0.98 (2.51)	-39.06 (2.39)	<b>-57.48 (2.39)</b>	<b>-63.34 (2.40)</b>	<b>-42.82 (2.52)</b>	- 50.98 (2.51)	-51.31 (2.53)

Phase 2	N	Doses used	LDL-C at 12 weeks (%)	Vs Ezetimibe (%)
<b>Primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia</b>				
20101155 LAPLACE-1	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination with HMG-CoA Reductase Inhibitors ( in Hypercholesterolemic Subjects			
	629	70 mg Q2W	-44	
		105 mg	-63	
		140 mg	-69	
		280 mg QM	-44	
		350 mg	-54	
		420 mg	-54	
20101154 MENDEL-1	A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10-year Framingham Risk Score of 10% or Less			
	406	70 mg Q2W	-40	-27
		105 mg	-46	-30
		140 mg	-52	-37
		280 mg QM	-45	-25
		350 mg	-50	-30
		420 mg	-57	-34

De esta forma, una vez lograda la reducción de los niveles de c-LDL por debajo de 100 mg/dL, la administración de evolocumab 140 mg cada 3 semanas podría ofrecer resultados de control de los niveles de c-LDL adecuados, pudiendo volver a la pauta que previamente ha mostrado control adecuado en caso de pérdida de efectividad.

En el caso de alirocumab también se dispone de los resultados del estudio ODISSEY CHOICE II, en el que el tratamiento con alirocumab 150 mg cada 4 semanas consigue una reducción similar a la lograda con la dosis de 75 mg cada 4 semanas en este mismo estudio y a la lograda con la dosis de 150 mg cada 2 semanas en otros estudios.



- **Seguimiento de la terapia con anti-PCSK9 por unidades específicas de seguimiento de pacientes con alto RCV:** teniendo en cuenta el perfil de alto riesgo CV de los pacientes candidatos al tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9, y la elevada incertidumbre asociada actualmente a sus resultados, sería adecuado centralizar su manejo en aquellas unidades hospitalarias que tengan centrada su actividad en el control y manejo de factores de RCV, que permita un estrecho seguimiento de los resultados.

**6.3 Precauciones de empleo en casos especiales**

Ver apartado 4.4

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1 Coste tratamiento. Coste incremental**

En la siguiente tabla, adaptada del documento “CRITERIOS DE CALIDAD PARA LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA CONTRATO PROGRAMA 2016”, elaborado y aprobado por la Comisión Asesora de Calidad y Eficiencia en la Prestación Farmacéutica Ambulatoria, se incluyen todos los costes para las dosis equipolentes de estos fármacos, así como el coste/año de cada una de las alternativas:

Fármaco	INTENSIDAD BAJA Reducción c-LDL <30%		INTENSIDAD MODERADA Reducción c-LDL 30-50%		INTENSIDAD ALTA Reducción c-LDL ≥50%		
<b>Estatinas</b>							
<b>Atorvastatina</b>			10 mg 60,09 €	20 mg 120,05 €	40 mg 240,12 €	60 mg 360,18 €	80 mg 480,24 €
<b>Fluvastatina</b>	20 mg 65,18 €	40 mg 130,23 €		80 mg 260,45 €			
<b>Lovastatina</b>		20 mg 32,59 €	40 mg 51,10 €				
<b>Pitavastatina</b>		1 mg	2 mg	4 mg			

		271,01 €	372,04 €	557,93 €			
<b>Pravastatina</b>	10 mg 53,06 €	20 mg 106,24 €	40 mg 212,48 €				
<b>Rosuvastatina</b>			5 mg 246,38 €	10 mg 338,28 €	20 mg 507,35 €		40 mg 1.014,70 €
<b>Simvastatina</b>		10 mg 12,38 €	20 mg 20,60 €	40 mg 28,29 €			
<b>Otros hipolipemiantes</b>							
<b>Ezetimiba</b>		10 mg 672,06 €					
<b>Evolocumab</b>							140 mg cada 2 semanas 5.171,94 €
<b>Alirocumab</b>						75 mg cada 2 semanas 5.015,10 €	150 mg cada 2 semanas 5.015,10 €
						150 mg cada 4 semanas 2.507,55€	
* 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.							

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	<b>Evolocumab</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Estatina + Ezetimiba**</b>	<b>Ezetimiba</b>
<b>Precio unitario*</b>	198,24 €	192,4€	2,50 €	1,84 €
<b>Posología</b>	140 mg cada 14 días	75 mg cada 14 días 150 mg cada 14 días	2 comprimidos cada 24 horas	1 comprimido cada 24 horas
<b>Coste día</b>	14,16 €	13,74 €	2,50 €	1,84 €
<b>Coste tratamiento 12 semanas</b>	1.189,44€	1.154,40€	209,75 €	154,56 €
<b>Coste tratamiento / año</b>	5.171,94 €	5.015,10 €	912,06 €	672,06 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia a las 12 semanas y al año</b>	Comparado con estatina de intensidad media + ezetimiba: +979,69 € + 4.259,88€  Comparado con ezetimiba en monoterapia: +1.034,88 € +4.499,88 €  Coste incremental de la terapia combinada con estatinas + anti-PCSK9: +1.189,44 € +5.171,94€	Comparado con estatina de intensidad media + ezetimiba: +944,65 € + 4.103,04€  Comparado con ezetimiba en monoterapia: +999,84 € +4.103,04 €  Coste incremental de la terapia combinada con estatinas + anti-PCSK9: +1.154,40 € +5.015,10€	<b>Referencia</b>	
* El precio de evolocumab es PVL-7,5% (RD/2008)+4% (IVA). El de ezetimiba es PVP medio según datos de facturación de Microstrategy®. Alirocumab no dispone actualmente de precio, aunque se estima un coste similar al de evolocumab.				
** Costes calculados para la asociación de atorvastatina 40 mg + ezetimiba.				

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No hay estudios publicados de coste eficacia incremental

**7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios****Alirocumab:**

<b>Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias</b>						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Estudio Combo II	Variable Principal	% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24 <70mg/dL.	Ezetimiba 10mg en monoterapia + Estatinas a altas dosis	4 (3 a 5)	1999,68€	7.998,72€ (5.999 a 9.998,4)
Estudio Options I			Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 40mg	5 (3 a 36)	1889,3€	9.446,5€ (5.668 a 68.015)
Estudio Alternative (pacientes intolerantes)			Ezetimiba 10mg en monoterapia	3 <b>(3 a 4)</b>	1999,68€	5999€ (5999 a 7.999)
Estudio MONO (Monoterapia)			Ezetimiba 10mg en monoterapia	2 (2 a 3)	1999,68€	3.999,36€ (3.999,4 a 5999)

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Según los datos de eficacia, el CEI para lograr que un paciente consiga objetivos de c-LDL inferiores a 70 mg/dL en 24 semanas se sitúa en torno a 7.998,72 €. En los pacientes con intolerancia a estatinas el coste es ligeramente inferior situándose en 5.999€ mientras que en pacientes con monoterapia con RCV moderado el coste baja hasta 3.999,36 €.

**Evolocumab:**

En la actualidad evolocumab está financiado dentro de nuestro sistema sanitario como alternativa tras el fracaso a estatinas o contraindicación/intolerancia a las mismas. En la actualidad no se posiciona el uso previo de ezetimiba, tanto combinado como en monoterapia. En análisis de coste-eficacia incremental y el impacto presupuestario se realizan teniendo en cuenta que ezetimiba, tanto en combinación como en monoterapia podría ser efectiva en un grupo de pacientes. Por otra parte, el objetivo terapéutico fijado en los ensayos clínicos como variable secundaria era la reducción por debajo de 70 mg /dL de c-LDL. Sin embargo, la financiación del fármaco ha sido autorizada fijando como objetivo la consecución de unos valores c-LDL <100 mg/dL.

<b>Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias</b>				
<b>Evolocumab</b>				
Estudio	Variable de eficacia/subgrupo de pacientes	Coste incremental (CI) respecto al medicamento que se compara (12 semanas)	NNT	Coste-eficacia incremental (CEI)
LAPLACE-2	Reducción c-LDL por debajo de 70 mg/ dL	12 semanas: 1.034,88 €	A las 12 semanas: 1,5 (1,2 a 1,8)	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción por debajo de 70 mg/dL en un paciente adicional durante 12 semanas: 1.552 € (1.242 a 1.863 €)
LAPLACE-2	Reducción c-LDL por debajo de 70 mg/ dL	52 semanas: 4.499,88 €	A las 52 semanas: 1,5 (1,2 a 1,8)	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción por debajo de 70 mg/dL en un paciente adicional durante 52 semanas: 6.749 € (5.399 a 8.099 €)

<i>GAUSS-2 (pacientes con intolerancia a estatinas)</i>	<i>Reducción c-LDL por debajo de 70 mg/dL</i>	12 semanas: 1.034,88 €	A las 12 semanas: 1,5 (1,3 a 1,7)	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción por debajo de 70 mg/dL en un paciente adicional durante 12 semanas: 1.552 € (1.342 a 1.759 €)
<b>Alirocumab</b>				
<i>ODYSSEY COMBO II</i>	<i>Reducción c-LDL por debajo de 70 mg/dL</i>	24 semanas: 2.219,28 €	A las 24 semanas: 3	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción por debajo de 70 mg/dL en un paciente adicional durante 24 semanas: 6.657,84 €
<i>ODYSSEY COMBO II</i>	<i>Reducción c-LDL por debajo de 70 mg/dL</i>	52 semanas: 4.152,89 €	A las 24 semanas: 3	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción por debajo de 70 mg/dL en un paciente adicional durante 52 semanas: 12.458,67 €.
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1				

Según los datos de eficacia, el CEI para lograr que un paciente consiga objetivos de c-LDL inferiores a 70 mg/dL se sitúa en torno a 6.750 € al año con evolocumab y 12.458 € con alirocumab.

### Coste eficacia incremental (CEI) respecto a eventos cardiovasculares. Datos propios

El coste eficacia incremental podría calcularse frente a placebo, con los datos exploratorios de los estudios Osler1-2, **respecto a la variable de eventos cardiovasculares en el primer año:**

Coste Eficacia Incremental (CEI)*							
Referencia	VARIABLE evaluada	Medicamento evaluado: A	Comparador	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	Coste incremental anual	CEI (IC95%)
<b>OSLER 1-2</b>	% Eventos CV al año	Evolocumab	Placebo	1,1% (0,3-1,9)	94 (53-334)	4,757,52	484.498,52 € (273.137,7 €- 1.721.503,3 €)

Según los datos exploratorios a un año de los estudios Osler, se necesitan 94 pacientes a tratar durante un año para que uno se beneficie de evitar un evento cardiovascular grave. Pero también es compatible con se necesiten desde 53 a 334 pacientes para encontrar este beneficio. Esto supone que hay que invertir de media de casi 500.000 euros para conseguir evitar un evento, pero también es compatible con que esa cantidad esté entre 273.000 y más de 1.700.000 euros. Este análisis proviene de los resultados a un año de los estudios Osler, que son exploratorios y no provienen de un ensayo clínico diseñado específicamente para este objetivo, como sería el estudio Fourier, del que aún no se conocen datos.

A nivel del hospital, y teniendo en cuenta la estimación de los solicitantes, invertiríamos 715.000 euros al año tratando 150 pacientes para conseguir evitar aproximadamente 2 eventos cardiovasculares, pero también compatible con que no se evite ninguno, o se llegue hasta 3.

En el análisis post hoc de MACE realizado en el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM sugiere que alirocumab (más terapia habitual) podría reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola. Sin embargo, agrupando los datos de varios estudios de alirocumab, y según se describe en la ficha técnica no se encontrarían diferencias en eventos en los estudios exploratorios, por lo que no se puede hacer si quiera coste eficacia incremental.

En cualquier caso, se trata de estudios exploratorios, orientativos, los resultados reales de CEI se conocerán con los resultados de los EECC que evalúan los resultados en eventos CV y que se están realizando (FOURIER Y OUTCOMES)

**7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital**

Resulta difícil hacer una estimación precisa del número de sujetos candidatos a recibir tratamiento con anticuerpos anti-PCSK. Los posibles candidatos serían:

- Sujetos en tratamiento con ezetimibe y estatinas a dosis máxima, que no consiguen alcanzar niveles de LDL objetivo.
- Sujetos en tratamiento con ezetimibe y estatinas, que no toleren dosis altas de estatinas y que no consiguen alcanzar niveles de LDL objetivo.
- Sujetos en monoterapia con ezetimibe por intolerancia a estatinas, que no consiguen alcanzar niveles de LDL objetivo.

Un posible escenario sería comenzar tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9 en aquellos pacientes que tienen tratamiento combinado con estatina a distintas dosis + ezetimiba, entendiendo que podrían ser pacientes que requieren la asociación de ezetimiba a estatinas para lograr una reducción de c-LDL, pero no toleran dosis intensivas de estatinas, así como aquellos que tienen monoterapia con ezetimiba.

Teniendo en cuenta a esta población, estimando que esto pueda ser un 0.5% de la población total de Andalucía, que cuenta con 8.400.000 habitantes, nos daría una cifra aproximada de 42.000 pacientes candidatos. Si tenemos en cuenta que una proporción de estos pacientes podría tener un control adecuado de este factor de riesgo con la terapia combinada con distinta intensidad de dosis de estatinas o con la monoterapia con ezetimiba, el número de pacientes candidatos a tratamiento podría ser muy inferior. La estimación del número de pacientes que se realiza a continuación se hace partiendo de estos datos y estimando diferentes escenarios en los que podría haber un adecuado control sin necesidad de tratamiento con anti-PCSK9.

<b>Coste Eficacia Incremental (CEI) en diferentes escenarios. Variables binarias</b>				
<b>% Pacientes con éxito de tratamiento sin PCSK9*</b>	<b>N Pacientes candidatos a tratamiento</b>	<b>Coste incremental/paciente-año</b>	<b>Impacto presupuestario</b>	<b>Unidades de eficacia logradas</b>
25 %	31.500	4.259,88 €	<b>134.186.220 €</b>	10.500 pacientes lograrán una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dL. No se ha medido cuantos pacientes conseguirán una reducción por debajo de 100 mg/dL.
50 %	21.000	4.259,88 €	<b>89.457.480 €</b>	7000 pacientes lograrán una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dL. No se ha medido cuantos pacientes conseguirán una reducción por debajo de 100 mg/dL.
75 %	10.500	4.259,88 €	<b>44.728.740 €</b>	3500 pacientes lograrán una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dL. No se ha medido cuantos pacientes conseguirán una reducción por debajo de 100 mg/dL.
90 %	4200	4.259,88 €	<b>17.891.496 €</b>	1400 pacientes lograrán una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dL. No se ha medido cuantos pacientes conseguirán una reducción por debajo de 100 mg/dL.
95 %	2100	4.259,88 €	<b>8.945.748 €</b>	700 pacientes lograrán una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dL. No se ha medido cuantos pacientes conseguirán una reducción por debajo de 100 mg/dL.

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

\* El número potencial de pacientes candidatos a tratamiento se ha estimado en 42.000 en toda Andalucía. Se consideran diferentes escenarios según la consecución de objetivos terapéuticos con las diferentes estrategias de tratamiento.

Se utiliza evolocumab para el cálculo de CEI

## 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

La vía de administración parenteral, en este caso subcutánea, es una vía de administración no preferente frente a la vía oral en la mayor parte de los pacientes, por lo que, desde el punto de vista de adecuación, el uso de ezetimiba, asociado o no a estatinas es preferente al uso de anticuerpos anti-PCSK9.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

##### ▪ Eficacia

Los anticuerpos anti-PCSK9 han sido estudiados en varios tipos de pacientes con diferente riesgo cardiovascular, de los que fueron excluidos los pacientes con mayor probabilidad de eventos cardiovasculares. En esta población, y hasta el momento, no disponemos de resultados en términos de reducción de morbi-mortalidad, a diferencia de la información disponible para estatinas en pacientes de elevado RCV.

Los estudios disponibles, en los que el seguimiento se sitúa entre 12-24 semanas, demuestran que evolocumab y alirocumab tienen capacidad para lograr una reducción adicional de los niveles de c-LDL, en comparación con estatinas, con ezetimiba y con ezetimiba asociada a estatinas entre un 30-70%. La reducción adicional lograda depende del tratamiento hipolipemiente adyuvante, así como del perfil de los pacientes.

##### ▪ Seguridad

Los datos disponibles sobre su seguridad tienen la limitación del corto tiempo de seguimiento, de forma que menos de un 10% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos posee tiempos de seguimiento superiores a 30 meses. La seguridad conocida de estos fármacos muestra un perfil de reacciones adversas diferente al de otros hipolipemiantes, con una mayor frecuencia de aparición de RAM no habitualmente relacionada con hipolipemiantes, como nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior. La aparición de otras reacciones adversas de baja frecuencia, como efectos de tipo neurocognitivo (amnesia, pérdida de memoria) en los pacientes en los que la reducción de c-LDL fue muy marcada (<40 mg/dL), no han podido definirse como claramente relacionados con los anti-PCSK9, pero parte de los ensayos clínicos actualmente en desarrollo incluye estos objetivos de seguridad.

##### ▪ Beneficio clínico

El balance beneficio-riesgo por el momento parece positivo en aquellos pacientes en los que el tratamiento con estatinas o estatinas asociadas a ezetimiba no sea posible por intolerancia que ponga en riesgo al paciente. En los pacientes en los que sea necesario el uso de anticuerpos anti-PCSK9, y vista la capacidad de estos fármacos para reducir las concentraciones de c-LDL incluso más allá de lo deseado (un 24% de los pacientes en tratamiento con alirocumab presentó c-LDL <25 mg/dL; un 50% de los pacientes en tratamiento con evolocumab presentó cifras de c-LDL < 40 mg/dL), y dado que se trata de un parámetro analítico monitorizable, sería recomendable adoptar estrategias de minimización del riesgo, en ausencia de resultados en salud asociados a la reducción, mediante la optimización de la terapia, ajustando dosis de fármaco, bien a través de la dosis administrada, bien a través de ampliación del intervalo de la administración. Existen pautas estudiadas en ensayos clínicos que sustentan estas estrategias.

Ambos fármacos pueden considerarse (salvo en la indicación de HFHo, para la que sólo evolocumab dispone de indicación), en ausencia de una comparación directa entre ambos, y a la luz de las limitaciones ya expresadas de los resultados de los estudios disponibles en la actualidad, como clínicamente similares en la mayor parte de los pacientes que sean candidatos a recibir un anticuerpo anti-PCSK9.

## B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

El coste del tratamiento con los anticuerpos anti-PCSK9 es de unos 5.000 € por paciente y año, teniendo en cuenta que han sido financiados aproximadamente al mismo precio. Actualmente sólo podemos valorar la eficacia del tratamiento basándonos en la reducción de las cifras de C-LDL. En estos términos, lograr que un paciente consiga una reducción de c-LDL <70 mg/dL tiene un coste que podría oscilar entre los 7.000 y 12.000 € al año, aunque este coste podría disminuir si se considerara una estrategia de administración mensual (6.207€). Teniendo en cuenta que este resultado no tiene asociación con resultados en términos de salud CV, resulta marcadamente ineficiente. El impacto presupuestario del uso de estos fármacos, estimando una población a tratar de entre 100 y 200 pacientes al año, ascendería a 413.950 € - 827.900€.

**9.2 Decisión**

- Resulta razonable tener en cuenta el riesgo basal para priorizar a los pacientes que se van a beneficiar claramente del tratamiento, mejorando así la eficiencia. Por esta razón, **EVOLOCUMAB** y **ALIROCUMAB** se incluyen en la GFTHA, como **Alternativas Terapéuticas Equivalentes** con **recomendaciones específicas de uso**.

- Se recomienda que la entrada de pacientes y su seguimiento se realice en una **comisión multidisciplinar** en la que estén representados los servicios prescriptores y farmacia.

- El inicio y la continuación de tratamiento se debería ajustar a unos criterios de uso restringido, que tengan en cuenta tanto las indicaciones financiadas en España descritas en el informe, como el nivel de LDL colesterol previsto para cada subgrupo de pacientes, considerando el riesgo asociado, según las recomendaciones nacionales de consenso aprobadas (55).

Condición clínica	Nivel de colesterol LDL (mg/dl) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada + ezetimiba	Comentarios
HFHe	> 130	
HFHe bajo riesgo	> 160	Edad < 40 años; sin factores de riesgo; Lp(a) < 50 mg/dl; no ECV isquémica familiar,...
HFHe + ECV ateromatosa	> 100	
HFHo		Al menos un alelo defectuoso. Evolocumab
ECV ateromatosa estable	> 130	Incluye cardíaca, cerebral y periférica oclusiva
ECV ateromatosa clínicamente inestable; progresiva y/o recidivante; síndrome coronario agudo	> 100	De cualquier localización: cardíaca, cerebral y periférica oclusiva
ECV ateromatosa + diabetes o Lp(a) > 100 mg/l	> 100	
Diabetes + 2 factores de riesgo o albuminuria o FGe < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	> 130	No incluida en indicaciones oficiales de uso
Pacientes intolerantes a estatinas		Todas las condiciones anteriores + prevención primaria con colesterol LDL > 190 mg/dl

ECV: enfermedad cardiovascular; FGe: filtrado glomerular estimado; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína(a); PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

**1.- Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl con estatinas a dosis máximas\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba). Estos pacientes solo pueden ser tratados con Evolocumab.**

**2.-Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HFHe):**

**2.a. De bajo riesgo (<40 años, sin factores de riesgo vascular, Lp (a)< 50 mg/dl, no ECV isquémica familiar) y niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con**

máxima dosis de estatina tolerada\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba) >160 mg/dl.

2.b. Con enfermedad cardiovascular (ECV) ateromatosa establecida, con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba) >100 mg/dl.

2.c. Otros pacientes con HFHe con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba) >130 mg/dl.

### 3.-Pacientes con ECV ateromatosa:

3.a. Acompañada de diabetes o Lp (a) >100 mg/dl. o clínicamente inestable, progresiva y/o recidivante, síndrome coronario agudo y con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba) >100 mg/dl.

3.b. Estable (incluye cardíaca, cerebral y periférica oclusiva) y sin diabetes ni Lp (a), con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba) >130 mg/dl.

### 4.-Pacientes que presenten intolerancia a las estatinas\* y que cumplan alguna de las condiciones señaladas en los apartados 1-3.

\*Resulta necesario definir la dosis máxima de estatina empleada y también la intolerancia. Para ello consultar anexo 1 y 2 respectivamente.

-Antes de iniciar tratamiento debería asegurarse que el resto de factores de riesgo están controlados (hipertensión, diabetes, tabaco...)

-Durante el seguimiento, se debe valorar la posibilidad de optimizar dosis en función del resultado conseguido, volviendo a dosis estándar cuando sea necesario.

-Debe haber una revisión constante de las evidencias que aparezcan que puedan modificar la decisión y protocolo de uso aprobado.

-Dado que las estatinas, a diferencia de otros hipolipemiantes, han demostrado reducir la morbi-mortalidad cardiovascular, siempre que sea posible se mantendrá el tratamiento con la dosis mínima tolerada. La intolerancia a estatinas deberá considerar al menos el tratamiento previo con 2 estatinas. El protocolo diseñado debe contemplar el establecimiento de los tiempos de seguimiento tanto para la determinación de la efectividad del tratamiento en términos de reducción de c-LDL con cualquiera de los hipolipemiantes, como la intolerancia a estatinas.

#### 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Descritos anteriormente

**9.4 Plan de seguimiento****ANEXO 1. DOSIS MÁXIMA DE ESTATINAS Y POTENCIA SEGÚN DOCUMENTO DE LA AHA (56).****Table 5. High- Moderate- and Low-Intensity Statin Therapy (Used in the RCTs reviewed by the Expert Panel)\***

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $< 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $< 30\%$
<b>Atorvastatin (40<sup>†</sup>)–80 mg</b> <b>Rosuvastatin 20 (40) mg</b>	<b>Atorvastatin 10 (20) mg</b> <b>Rosuvastatin (5) 10 mg</b> <b>Simvastatin 20–40 mg<sup>‡</sup></b> <b>Pravastatin 40 (80) mg</b> <b>Lovastatin 40 mg</b> <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> <b>Fluvastatin 40 mg bid</b> <i>Pitavastatin 2–4 mg</i>	<i>Simvastatin 10 mg</i> <b>Pravastatin 10–20 mg</b> <b>Lovastatin 20 mg</b> <i>Fluvastatin 20–40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i>

Será considerado como tratamiento hipolipemiante máximo tolerado todo aquél que lleve dosis de estatinas de alta intensidad a la dosis máxima (Atorvastatina 80 mg o Rosuvastatina 40 mgr) + ezetimibe (10 mgr/día) + resinas (4-8 gr/día) durante al menos 6-8 semanas.

**ANEXO 2. INTOLERANCIA A LAS ESTATINAS.**

La intolerancia a las estatinas se define como la incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas: 1 estatina en la dosis inicial diaria más baja (definidas como rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg, pitavastatina 2 mg o como la dosis diaria más baja aprobada en la ficha técnica específica del país), y otra estatina en cualquier dosis, debido a síntomas músculo-esqueléticos relacionados, distinto de aquellos debidos a esfuerzos o traumatismos. Tales como dolor, opresión, debilidad o calambres que empezaran o aumentaran durante el tratamiento con estatinas y pararan al interrumpir el tratamiento con estatinas. Todo ello hace referencia a aquéllos casos en los que no se produzca o haya evidencia de miopatía y/o elevación sostenida de niveles plasmáticos de CPK. (57)

**10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Proceso Asistencial Integrado de riesgo cardiovascular. Consejería de Salud. 2010.
2. Rodríguez F, Banegas JR, Guallar P, Villar F y Gutiérrez JL. Epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares. En: Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. Elsevier España, S.L. 2008.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>
4. 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.
5. 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;372:2387-97.
6. Reiner Z, Catapano A, de Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (version 2011). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
7. Cholesterol Treatment Trialists" (CTT) Collaborators. 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(9753):167081.
8. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Baerwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008;359:1343–1356.
9. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010; 160;785–794.
10. Ficha Técnica de Alirocumab. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx\\_132812\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx_132812_es.pdf)
11. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf)
12. Kastelein J, Ginsberg H, Langslet 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.
13. 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 ODYSSEYFH studies. Cardiovasc Drugs Ther. 2014 Jun;28(3):281-9
14. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1489-99
15. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP 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: The ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J. 2015;169(6):906-915
16. Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015;36(19):1186-94
17. Bays H, Gaudet D, Weiss R et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100 (8):3140-8.
18. Farnier M, Jones P, Severance R et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high

- cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016; 244:138-46.
19. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-69
  20. Roth EM and McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol*. 2015;11(1):27-37
  21. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab. Disponible en : <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>
  22. Navarese E, Kolodziejczak M, Schulze V et al .Effects of Proprotein Convertase Subtilisi/Kexin Type 9 Antibodies in Adults with Hypercholesterolemia. *Ann Intern Med*. 2015;163:40-51.
  23. Li C, Lin L, Zhang W et al. Efficiency and Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody on Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials.
  24. Zhang X, Zhu Q, Zhu L et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Medicine* 2015; 13:123
  25. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.
  26. Cannon Cp, blazing Ma, Giugliano rp, McCagg a, White Ja, theroux p, et al. Ezetimibe added to Statin therapy after acute Coronary Syndromes. *n Engl J Med* 2015; 372:2387-2397.
  27. Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD. Consultado: 20/2/2016. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>.
  28. Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, Bridges I, Wasserman SM, Scott R, Roth E. Effects of Evolocumab on Vitamin E and Steroid Hormone Levels: Results From the 52-Week, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled **DESCARTES** Study. *Circ Res*. 2015 Sep 25;117(8):731-41. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307071. Epub 2015 Jul 30. PubMed PMID: 26228031.
  29. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (**TESLA** Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):341-50.
  30. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; **RUTHERFORD-2** Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (**RUTHERFORD-2**): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.
  31. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; **LAPLACE-2** Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the **LAPLACE-2** randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1870-82.
  32. Stoes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; **GAUSS-2** Investigators. 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.
  33. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; **MENDEL-2** Investigators. 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.
  34. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; **DESCARTES** Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1809-19.

35. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, Teramoto T. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk - primary results from the phase 2 **YUKAWA** study. *Circ J*. 2014;78(5):1073-82. Epub 2014 Mar 21. PubMed PMID: 24662398.
36. Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol*. 2014 Apr;37(4):195-203. doi: 10.1002/clc.22252. Epub 2014 Jan 30. PubMed PMID: 24481874.
37. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy. *Clin Cardiol*. 2014 Mar;37(3):131-9. doi: 10.1002/clc.22248. Epub 2014 Jan 29. PubMed PMID: 24477778.
38. Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, Hoffman EB, Huang F, Rogers WJ, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (**LAPLACE**)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation*. 2013 Aug 27;128(9):962-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001969. Epub 2013 Jul 24. PubMed PMID: 23884353.
39. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, Liu T, Mohanavelu S, Hoffman EB, McDonald ST, Abrahamsen TE, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS; LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (**LAPLACE-TIMI 57**): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):2007-17. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61770-X. Epub 2012 Nov 6. PubMed PMID: 23141813; PubMed Central PMCID: PMC4347805.
40. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, Bolognese M, Wasserman SM. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (**MENDEL**): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):1995-2006. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61771-1. Epub 2012 Nov 6. PubMed PMID: 23141812.
41. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, Wasserman SM, Stein EA. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the **GAUSS** randomized trial. *JAMA*. 2012 Dec 19;308(23):2497-506. doi: 10.1001/jama.2012.25790. PubMed PMID:23128163.
42. Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, Kim JB, Somaratne R, Huang F, Knusel B, McDonald S, Abrahamsen T, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. Design and rationale of the LAPLACE-TIMI 57 trial: a phase II, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a monoclonal antibody inhibitor of PCSK9 in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):385-91. doi: 10.1002/clc.22014. Epub 2012 Jun 19. PubMed PMID: 22714699; PubMed Central PMCID: PMC4347804.
43. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, Djedjos CS, Elliott M, Somaratne R, Wasserman SM, Raal FJ. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Feb 8. pii: S2213-8587(16)00003-6. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00003-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26868195.
44. Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Gianna F, Tiziana B, Ferri C, Giorgini P. Effect of Monoclonal Antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: A Meta-Analysis of 16 Randomized Controlled Treatment Arms. *Br J Clin*

- Pharmacol. 2016 Feb 9. doi: 10.1111/bcp.12905. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 26861255.
45. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med.* 2015 Jun 23;13:123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8. PubMed PMID: 26099511; PubMed Central PMCID: PMC4477483.
  46. Stein EA, Giugliano RP, Koren MJ, Raal FJ, Roth EM, Weiss R, Sullivan D, Wasserman SM, Somaratne R, Kim JB, Yang J, Liu T, Albizem M, Scott R, Sabatine MS; PROFICIO Investigators. Efficacy and safety of evolocumab (AMG 145), a fully human monoclonal antibody to PCSK9, in hyperlipidaemic patients on various background lipid therapies: pooled analysis of 1359 patients in four phase 2 trials. *Eur Heart J.* 2014 Sep 1;35(33):2249-59. doi: 10.1093/eurheartj/ehu085. Epub 2014 Mar 4. PubMed PMID: 24598985.
  47. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 8;63(13):1278-88. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.006. Epub 2014 Feb 5. PubMed PMID: 24509273.
  48. White CM. Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab. *Ann Pharmacother.* 2015 Dec;49(12):1327-35. doi: 10.1177/1060028015608487. Epub 2015 Sep 30. Review. PubMed PMID: 26424774.
  49. Fießl HS. [New approaches in LDL cholesterol reduction]. *MMW Fortschr Med.* 2015 Jul 23;157(13):39. doi: 10.1007/s15006-015-3347-0. German. PubMed PMID: 26206031.
  50. Norata GD. [PCSK9 inhibitors and dyslipidemias: an update on clinical evidence]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2014 May;15(5):301-5. doi: 10.1714/1563.17029. Review. Italian. PubMed PMID: 25002170.
  51. Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 11;63(5):430-3. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.048. Epub 2013 Oct 23. PubMed PMID: 24161333.
  52. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *American journal of epidemiology.* 2004;160:407-420.
  53. [van Staa TP](#)1, [Carr DF](#), [O'Meara H](#), [McCann G](#), [Pirmohamed M](#). Predictors and outcomes of increases in creatine phosphokinase concentrations or rhabdomyolysis risk during statin treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Sep;78(3):649-59.
  54. 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. *European Heart Journal* (2016) 37, 536–545
  55. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28(3):164-165.
  56. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013.
  57. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* (2015) 36, 1012–1022.

**Formulario de declaración de conflictos de intereses****Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** Jesús Francisco Sierra Sánchez<sup>1</sup>, Rocío Gavira Moreno<sup>1</sup>, Aguas Robustillo Cortés<sup>2</sup>, Pablo Montejano Hervás<sup>3</sup>, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana<sup>3</sup>

– **Institución en la que trabaja:**

- 1- Hospital Jerez de la Frontera (Cádiz)
- 2- Hospital Virgen de Valme (Sevilla)
- 3- Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

– **Institución que le vincula al informe:** GHEMA-SAFH

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: Jesús Francisco Sierra Sánchez, Rocío Gavira Moreno, Aguas Robustillo Cortés
- 2-Tutor/a: Pablo Montejano Hervás, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):**

SÍ  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):**

SÍ  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA 15 de abril de 2016

FIRMA

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES  
TUTOR: Pablo Montejano Hervás, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana

Alegaciones al borrador público de: ALIROCUMAB Y EVOLOCUMAB en HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA O DISLIPEMIA MIXTA PRIMARIA							
Centro, sociedad o empresa. Autor. Cargo.	Texto de la alegación					Respuesta	
Sanofi S.A. Nombre: Marta Rubio Cargo: Responsable de Economía de la Salud y Precios	La indicación financiada por el SNS para Praluent® (alirocumab) determina que los pacientes candidatos son aquellos no controlados con dosis máxima tolerada de estatinas además de los intolerantes a las estatinas, tal y como también se indica en la página 9 del presente informe. Adicionalmente, según datos obtenidos en práctica clínica real, la terapia hipolipemiente más utilizada son las estatinas en monoterapia o combinadas entre ellas. Para los análisis económicos, el comparador debe ser el tratamiento estándar utilizado, es decir, estatinas (incluido en los estudios de gran relevancia clínica como el COMBO I, FH I y II y High FH). Dado que ezetimiba es la segunda terapia más utilizada, se podría añadir al análisis la opción de utilizar como comparador estatinas con ezetimiba, pero no exclusivamente ezetimiba en monoterapia o asociada a estatinas, como considera el informe. Por tanto, para los cálculos del NNT y CEI se deben tener en cuenta también como comparadores las poblaciones tratadas con estatinas, estén asociadas o no a ezetimiba.					Para el análisis económico se utilizan los grupos comparadores analizados en los ensayos clínicos descritos.  Se calcula el NNT y el CEI a partir de los resultados de dichos ensayos (frente al comparador que se haya evaluado).	
Sanofi S.A. Nombre: Marta Rubio Cargo: Responsable de Economía de la Salud y Precios	Para la presentación de los cálculos de CEI, se requiere previamente actualizar la <b>tabla de costes (apartado 7.1)</b> en los siguientes puntos: utilizar PVL+IVA para ezetimiba y estatinas, al igual que se ha hecho para el resto de iPCSK9; igualar el coste de la dosis de 75mg y 150mg de alirocumab; eliminar el coste de alirocumab 150mg/Q4W ya que esta pauta posológica no está aprobada. Asimismo, debería añadirse la posología de 420 mg/Q4W de evolocumab, autorizada en la F.T del producto.					Se acepta igualar el coste de Alirocumab 75mg y 150mg. Se modifica en el informe.  Evolocumab 420mg no tiene precio fijado actualmente por el ministerio.  El precio de Alirocumab 150mg/4semanas esta descrito únicamente como orientación a la minimización de costes tal y como se describe en el apartado 6.2, es meramente orientativo.	
Sanofi S.A. Nombre: Marta Rubio Cargo: Responsable de Economía de la Salud y Precios	A partir de lo mencionado anteriormente, se debe modificar la tabla del CEI de alirocumab que aparece en la página 64 del informe por la tabla adjunta, incluyendo las siguientes modificaciones: a) NNT recalculados de acuerdo a las cifras de eficacia correspondiente a cada estudio que se facilitan de la pág. 21-27 y pág. 32 del informe; b) coste incremental recalculados de acuerdo al comparador de cada uno de los estudios incluidos.					El número de pacientes necesarios a tratar (NNT) está redondeado a la unidad más próxima. Este criterio se ha seguido igualmente en el caso de evolocumab para el cálculo del NNT y el CEI.	
<b>Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias</b>							
	Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
	Estudio Combo II <i>Cannon et al.2015</i>	Variable Principal	% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24 <70mg/dL.	Ezetimiba 10mg en monoterapia + Estatinas a altas dosis	3,2 (2,6 a 4,1)	2.118,72 €	6.747,52 € (5.432,62 a 8.711,42 €)
	Estudio Options I <i>Bays et al.2015</i>			Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 40mg	4,6 (2,5 a 35,7)	2.118,72 €	9.763,69 € (5.205,70 € a 75.668,57 €)
	Estudio Alternative <i>Moriarty et al.</i>			Ezetimiba 10mg en monoterapia	2,6 (2,1 a 3,5)	2.118,72 €	5.575,58 € (4.479,32 € a 7.382,30 €)

	Estudio MONO Roth 2015	% pacientes que redujeron al 50% los niveles de cLDL en la semana 12	Ezetimiba 10mg en monoterapia	1,8 (1,4 a 2,4)	2.118,72 €	3.803,81 € (3.039,77 € a 5.068,71 €)																									
*Precios obtenido de BotPlus																															
Sanofi S.A. Nombre: Marta Rubio Cargo: Responsable de Economía de la Salud y Precios	Se solicita descartar las dos filas referentes a alirocumab en la tabla CEI de evolocumab y la conclusión con la comparativa CEI (pág. 65) ya que no es consecuente con los datos presentados en la tabla adjuntada anteriormente. Adicionalmente, a efectos comparativos de los resultados de estudios con estatinas a altas dosis, se deberían incluir los resultados del brazo de atorvastatina 80 mg del estudio LAPLACE-2 en la tabla de CEI de evolocumab.						La diferente duración de los estudios y los diferentes comparadores da lugar a variaciones en los NNT y por tanto resulta más difícil estimar el CEI de ambos antiPCSK9. A efectos comparativos y en cuanto al coste, este informe no favorece a ninguno de los dos antiPCSK9 tal y como se refleja en el área de conclusiones (apartado 9.1.b)																								
Sanofi S.A. Nombre: Marta Rubio Cargo: Responsable de Economía de la Salud y Precios	<p>En la página 66 del informe GEMHA, figura la frase: "Con alirocumab no hay diferencias en eventos en los estudios exploratorios, por lo que no se puede hacer si quiera coste eficacia incremental".</p> <p>Creemos que debería figurar el texto que refleja el Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alirocumab, de fecha 22 de abril de 2016, en su página 4 destaca:</p> <p>"En el análisis post hoc de MACE realizado en el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM, el número de MACE confirmados por adjudicación fue 27/1550 (1,7 %) en el grupo tratado con alirocumab frente a 26/788 (3,3 %) en el grupo placebo [Hazard Ratio (IC95 %): 0,52 (0,31 a 0,90)]. El análisis sugiere que alirocumab (más terapia habitual) podría reducir la morbilidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola".</p> <p>Dichos resultados también se hallan disponibles en la Ficha Técnica de Praluent®, en su sección 5.1.</p> <p>Del mismo modo, en la página 27 y 37 del presente informe GEMHA, se describen estos mismos resultados.</p> <p>Consideramos que en el mencionado apartado, en aras de mantener el rigor científico, debería incluir los datos mencionados anteriormente, con una reducción del riesgo absoluto de 1,6 % (1,7% con alirocumab y 3,3% con placebo), un valor p=0,02 y un NNT calculado de 63 pacientes.</p> <p>El estudio LONG TERM fue un estudio <b>fase III</b>, aleatorizado, <b> doble ciego</b>, controlado con placebo y seguimiento de 78 semanas, las variables usadas para el análisis post-hoc estaban pre-especificadas en el protocolo del ensayo.</p> <p>El CEI calculado según la metodología utilizada en el informe, acorde a los resultados mencionados, sería el siguiente:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #008000; color: white;"> <th colspan="8">Coste Eficacia Incremental (CEI)*</th> </tr> <tr> <th>Referencia</th> <th>VARIABLE evaluada</th> <th>Medicamento evaluado: A</th> <th>Comparador</th> <th>RAR (IC95%)</th> <th>NNT (IC 95%)</th> <th>Coste incremental anual*</th> <th>CEI (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ODISSEY LONG TERM</td> <td>% Eventos CV al año</td> <td>Alirocumab 150mg</td> <td>Placebo</td> <td>1,6 %</td> <td>62.5</td> <td>4,617,6 €</td> <td>288.600 €</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">*Costes calculados a partir del PVL IVA – 7,5% (12 envases de 2 plumas casa uno anuales)</p>						Coste Eficacia Incremental (CEI)*								Referencia	VARIABLE evaluada	Medicamento evaluado: A	Comparador	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	Coste incremental anual*	CEI (IC95%)	ODISSEY LONG TERM	% Eventos CV al año	Alirocumab 150mg	Placebo	1,6 %	62.5	4,617,6 €	288.600 €	<p>Se acepta incluir de nuevo en la pág. 66 los resultados del estudio Long Term que sugieren una disminución en eventos CV.</p> <p>Se disponen de un resultado agrupado con mayor número de sujetos, mencionado también en la ficha técnica. Al tener mayor población se ha empleado para calcular el CEI. En cualquier caso, se trata de estudios exploratorios, los resultados reales de coste eficacia incremental se conocerán con los resultados del ensayo clínico que evalúa los resultados en eventos CV y que se está realizando.</p> <p>Se incluye el siguiente párrafo en la pág. 66:</p> <p>"En el análisis post hoc de MACE realizado en el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM sugiere que alirocumab (más terapia habitual) podría reducir la morbilidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola. En cualquier caso, se trata de estudios exploratorios, orientativos, los resultados reales de CEI se conocerán con los resultados de los EECC que evalúan los resultados en eventos CV y que se están realizando (FOURIER Y OUTCOMES)"</p>
Coste Eficacia Incremental (CEI)*																															
Referencia	VARIABLE evaluada	Medicamento evaluado: A	Comparador	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	Coste incremental anual*	CEI (IC95%)																								
ODISSEY LONG TERM	% Eventos CV al año	Alirocumab 150mg	Placebo	1,6 %	62.5	4,617,6 €	288.600 €																								
Sanofi S.A. Nombre: Marta Rubio Cargo: Responsable de Economía de la Salud y Precios	<p>Del mismo modo, consideramos que en las páginas 27 y 41 debería figurar que se está realizando un ensayo clínico de resultados cardiovasculares (<b>estudio ODYSSEY OUTCOMES</b>) que ya ha completado el reclutamiento (n=18.000) en pacientes con hipercolesterolemia y síndrome coronario agudo (Clinicaltrials.gov identifier: NCT NCT01663402) cuyos resultados se esperan para 2018. En dicho ensayo participan 7 centros de Andalucía.</p> <p>Asimismo, siguiendo la metodología estandarizada para estudios de evaluación económica, se ha realizado un análisis coste-utilidad en el que se compara Praluent®+ estatinas altas dosis y/o ezetimiba vs. estatinas altas dosis y/o ezetimiba en el que se ha estimado la relación entre las reducciones de cLDL y la reducción de eventos CV mediante un modelo de Markov con un horizonte temporal para toda la vida del paciente.</p> <p>En la literatura se ha demostrado que una reducción en los niveles de LDL se traduce en una reducción del número de eventos</p>						<p>Se acepta la modificación de las páginas 36 y 41 para hablar del estudio ODYSSEY OUTCOMES</p> <p>Como ya se ha comentado en este informe, el objetivo del tratamiento de las dislipemias es prevenir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad, lo que es la limitación más evidente de este fármaco.</p> <p>La asociación entre la reducción del C-LDL y la prevención de</p>																								

	<p>cardiovasculares (Meta-análisis CTT [2012], Navarese et al. [2015]). Expresando la ratio coste-efectividad incremental en €/AVAC para toda la vida del paciente, se obtiene un resultado de <b>CEI de 45.222 €/AVAC</b> (coste incremental 48.279 €; eficacia incremental 1,07 AVAC), encontrándose dentro del umbral de ratio CEI recogido en la literatura [De Cock 2007] y del rango derivado de las recomendaciones internacionales realizadas por la OMS (entre 1 y 3 veces el PIB per cápita) [WHO-CHOICE, 2015].</p>	<p>la morbi-mortalidad ha sido bien establecida para fármacos como las estatinas en diferentes poblaciones, por lo cual éstas siguen siendo el tratamiento de elección. Evolocumab y Alirocumab son hipolipemiantes con un nuevo mecanismo de acción, por lo que se desconoce en qué medida la reducción de los niveles de C-LDL observada se correlaciona con una disminución del riesgo CV. En ausencia de estos datos, no se conoce la relevancia clínica del efecto hipolipemiente observado.</p>			
<p>Sanofi S.A. Nombre: Marta Rubio Cargo: Responsable de Economía de la Salud y Precios</p>	<p>La denominación de Alternativa Terapéutica Equivalente no tiene reconocimiento ni sustento legal en el ordenamiento jurídico español. No está avalada tampoco por ninguna agencia reguladora (AEMPS) ni organismo de la administración pública. Todo ello ha quedado recogido y establecido en una reciente sentencia de la Sección Tercera De La Sala De Lo Contencioso Administrativo del Tribunal Supremo (Sentencia 696/2016, de 15 de marzo de 2016). En ella queda establecido que el término de alternativa terapéutica equivalente no encuentra respaldo en la Ley 29/2006, de 26 de julio, respaldo que no puede suplantarse mediante decisiones administrativas o técnicas de rango inferior. Consideramos que el empleo de tal terminología puede inducir a confusión a los profesionales y usuarios de nuestro sistema sanitario, e implicar prácticas contrarias a nuestro ordenamiento jurídico como es la sustitución farmacéutica de medicamentos que no son susceptibles de tal práctica, como son los medicamentos de origen biotecnológico. Desde el punto de vista clínico, no consideramos que se puedan declarar como ATEs a 2 medicamentos que presentan suficientes diferencias, reconocidas ya en los correspondientes Informes de Posicionamiento Terapéuticos de la Agencia Española del Medicamento PT-ALIROCUMAB/V1/22042016 y PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016, (publicados respectivamente el 22/4/2016 y el 3/3/2016) como para ser calificados a día de hoy como ATE. Dichas diferencias incluyen, pero no se limitan, a la estructura de ambos fármacos, las poblaciones estudiadas en los programas de desarrollo clínico, las dosis recomendadas y las presentaciones disponibles. Por todo lo anteriormente expuesto consideramos que, a pesar de que alirocumab y evolocumab pertenezcan a la misma clase terapéutica y tengan el mismo mecanismo de acción, <b>no pueden declararse alternativas terapéuticas equivalentes y constituyen opciones terapéuticas diferentes</b>. La consideración de ATE puede tener consecuencias indeseadas en el manejo de ambos medicamentos. Es importante recalcar además que las circunstancias individuales de cada paciente deben ser tenidas en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas, y en ningún caso se pueden declarar ATEs dos fármacos con distinta dosis y dispositivo de administración. Por todo ello, entendemos que ambos fármacos deberían de estar disponibles para su prescripción.</p>	<p>Dos o más fármacos pueden declararse ATE, cuando en la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno en lugar del otro. La declaración como ATE no implica demostración de equivalencia terapéutica en un ensayo clínico con una comparación directa específicamente diseñada al efecto. Puede suceder que, en la mayoría de los pacientes, una vez considerada la mejor evidencia disponible, no existan resultados objetivos que permitan priorizar un fármaco sobre el resto en la decisión terapéutica. Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos pacientes, sin menoscabo de que puedan existir excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos. En tales circunstancias, es razonable utilizar el de menor coste para una adecuada optimización de los recursos. Tampoco se plantea con esta declaración que al paciente se le intercambie el tratamiento una vez ha empezado con un fármaco. Por otra parte, el informe de posicionamiento terapéutico de Alirocumab cita textualmente: "<i>Alirocumab y evolocumab son opciones alternativas, salvo para la indicación de HFHo, sin que por el momento se disponga de evidencia de superioridad de uno sobre otro para la toma de decisiones clínicas</i>". Este texto es la definición explícita de lo que son ATEs, por lo que se considera que el planteamiento realizado en el informe es correcto.</p>			
<p>Sanofi S.A. Nombre: Marta Rubio Cargo: Responsable de Economía de la Salud y Precios</p>	<p>Se ruega actualizar el punto 2. NationalInstitute of ClinicalExcellence del apartado 5.4.2. Evaluaciones previas por organismos independientes. El 6 mayo de 2016 el NICE ha publicado el documento <i>Final AppraisalDetermination "Alirocumab fortreatingprimaryhypercholesterolaemia and mixeddislipidaemia"</i> realizando una recomendación positiva de alirocumab en monoterapia o en combinación con otras terapias hipolipemiantes, en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta que persistan por encima de los niveles de cLDL especificados en la siguiente tabla, a pesar de ser tratados con la dosis máxima tolerada de otras terapias hipolipemiantes:</p> <table border="1" data-bbox="412 1294 1494 1361"> <tr> <td data-bbox="412 1294 844 1361"></td> <td data-bbox="844 1294 1052 1361">Sin enfermedad cardiovascular</td> <td data-bbox="1052 1294 1494 1361">Con enfermedad cardiovascular</td> </tr> </table>		Sin enfermedad cardiovascular	Con enfermedad cardiovascular	<p>Se acepta. Se incorpora en el informe</p>
	Sin enfermedad cardiovascular	Con enfermedad cardiovascular			

		Elevado riesgo CV <sup>1</sup>	Muy elevado riesgo CV <sup>2</sup>
	<b>Hipercolesterolemia no-familiar o dislipidemia mixta</b>	No está recomendado	Recomendado si LDLc>155 mg/ml
	<b>Hipercolesterolemia familiar heterocigótica</b>	Recomendado si LDLc>195mg/ml	Recomendado si LDLc>135 mg/ml
	<p><sup>1</sup>Elevado riesgo CV está definido como antecedentes/historia de: síndrome coronario agudo (infarto de miocardio, angina inestable con hospitalización), revascularización arterial o coronaria, enfermedad coronaria, ictus isquémico y EAP.</p> <p><sup>2</sup> Muy elevado riesgo CV está definido como eventos CV recurrentes o eventos CV en más de 1 seno vascular (enfermedad polivascular).</p>		
Amgen S.A. Nombre: José Luis Motellón Cargo: Director Médico Amgen S.A.	En el documento se menciona que la duración del programa de desarrollo clínico realizado con evolocumab únicamente incluye estudios de 12 y 52 meses de duración [tablas incluidas en el apartado 5.1.a] mientras que para alirocumab se incluyen estudios de 78-104 semanas de duración en base a los estudios de la fase de extensión. El programa de desarrollo clínico de evolocumab incluye los estudios de extensión OSLER 1 y 2 y estudio TAUSSIG en abierto actualmente en fase de seguimiento con una duración total esperada de 5, 2 y 5 años respectivamente con datos publicados en formato de artículo de un año de exposición a evolocumab en 4465 pacientes incluidos en el estudio OSLER-2 así como presentados en formato de abstract y póster en los congresos ACC y SEA de 2015, con un seguimiento de 112 semanas en más de 730 pacientes incluidos en el estudio OSLER-1. <sup>1,2</sup> En este sentido, en la página 61 del documento se incluye la frase "la duración de la exposición a evolocumab todavía es limitada, por lo que, aunque no se han detectado problemas de seguridad importantes en los estudios disponibles, no hay suficiente información para establecer el perfil de seguridad a largo plazo" que podría dar a entender que únicamente la duración de los estudios es limitada con evolocumab mientras que el propio IPT de alirocumab menciona que "La duración de la exposición a alirocumab todavía es limitada, como ocurre con evolocumab por lo que no hay suficiente información para establecer el perfil de seguridad a largo plazo, especialmente las consecuencias de mantener niveles extremadamente bajos de C-LDL", por lo que nuestra sugerencia sería incluir en la tablas del apartado 5.1.a los estudios de extensión de evolocumab y sustituir la frase mencionada por la que aparece en el IPT de alirocumab y en especial teniendo en cuenta que en el IPT de Repatha® se especifica que la evaluación de seguridad de evolocumab se basa en 6026 pacientes y se disponen de datos de 30 meses de exposición (491 pacientes) mientras que el IPT de Praluent® menciona que la evaluación de seguridad se basa en 3340 pacientes con una exposición máxima de 18 meses (639 pacientes).	En la tabla 3b no se incluyen las características de los estudios OSLER 1 y 2 por tratarse estudios de extensión de los principales ensayos de Evolocumab (descritos en la misma tabla) Se acepta la sustitución del párrafo en cuestión de la pg. 61 por el siguiente: "La duración de la exposición a antiPCSK9 es limitada, por lo que no hay suficiente información para establecer el perfil de seguridad a largo plazo, especialmente las consecuencias de mantener niveles extremadamente bajos de C-LDL"	
Amgen S.A. Nombre: José Luis Motellón Cargo: Director Médico Amgen S.A.	Por otro lado en el apartado 3.3, tabla 2 se omite incluir la dosificación aprobada e incluida en la ficha técnica de 420 mg de evolocumab administrado una vez al mes y que ha sido ampliamente estudiada en el programa clínico de evolocumab y en cambio se incluyen dosificaciones no recogidas en la ficha técnica de alirocumab como es la pauta de 150mg cada mes que se basa en datos muy limitados en población no tratada con estatinas, y se hace una mención a una potencial pauta de administración de evolocumab 140mg cada tres semanas no estudiada en el programa de fase III ni recogida en la ficha técnica del producto. <sup>4</sup>	Se acepta la inclusión de la pauta de Evolocumab 420 cada 4 semanas en el apartado 3.3 En el apartado 3.3 se describen las pautas aprobadas en ficha técnica.	
Amgen S.A. Nombre: José Luis Motellón Cargo: Director Médico Amgen S.A.	En el apartado 9.2. donde se detalla la decisión final del informe se especifica que "se recomienda Incluir evolocumab y alirocumab como Alternativas Terapéuticas Equivalentes, con recomendaciones específicas de uso" donde, en el apartado a) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados no se especifica que evolocumab es el único iPCSK9 con indicación para HFHo tal y como se ha ido mencionando a lo largo del documento por lo que, bajo nuestro criterio, puede darse a entender que ambos iPCSK9 estarían indicados. Asimismo y en relación a la mención que la eficacia de ambos fármacos es similar [apartado C.3] es importante tener en cuenta que el porcentaje de reducción de los niveles de LDL recogidos en los IPT de ambos fármacos indican que la reducción observada para evolocumab es de entre 57% - 74% respecto placebo y de entre 38% - 46% respecto ezetimiba a las 12 semanas mientras que alirocumab presenta una reducción de entre 39 %-62 % respecto placebo y de entre 30 % vs ezetimiba a las 12 semanas, porcentajes similares se recogen en las fichas técnicas de ambos productos. <sup>1,2</sup>	Se acepta especificar que en homocigotos sólo tiene la indicación Evolocumab. Dos o más fármacos pueden declararse ATE, cuando en la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno en lugar del otro. La declaración como ATE no implica demostración de equivalencia terapéutica en un ensayo clínico con una	

	<p>Adicionalmente y en relación a la afirmación que “La potencia de reducción de estos fármacos es similar a la probada en los estudios de estatinas de alta intensidad, con la diferencia de que estas han demostrado una disminución de la morbi-mortalidad “cabe tener en cuenta que los porcentajes anteriormente mencionados se consiguen añadiendo el iPCSK9 a la mejor terapia estándar tolerada por lo que se trata de un porcentaje de reducción adicional al observado con el tratamiento de base.<sup>1,2</sup></p> <p>En relación a las limitaciones recogidas en la página 36 en el que se menciona que “evolocumab es un hipolipemiente con un nuevo mecanismo de acción, por lo que se desconoce en qué medida la reducción de los niveles de C-LDL observada se correlaciona con una disminución del riesgo CV” mientras que no existe una apreciación similar cuando se describen datos similares provenientes de un análisis post-hoc del estudio de extensión realizado con alirocumab podría dar a entender que alirocumab no tendría estas limitaciones y, en cambio, ambas fichas técnicas indican que “el efecto en la morbilidad y mortalidad cardiovascular aún no se ha determinado”. Destacar que en el IPT de evolocumab se llega a conclusiones similares al analizar los datos del estudio OSLER (basados en análisis exploratorios pre-especificados).<sup>1,2</sup></p> <p>Por último, la ley y recientes sentencias son muy claras en establecer que los medicamentos biológicos no pueden ser ATEs al no ser medicamentos sustituibles. Asimismo, la ley 10/2013 señala que ATEs es una clasificación que debe emanar únicamente de la AEMPS, competente para hacer ejercicio de comparaciones a través del IPT. Los IPT, como no podía ser de otra forma, no han establecido a evolocumab y alirocumab en esta categoría.</p>	<p>comparación directa específicamente diseñada al efecto. Puede suceder que, en la mayoría de los pacientes, una vez considerada la mejor evidencia disponible, no existan resultados objetivos que permitan priorizar un fármaco sobre el resto en la decisión terapéutica</p> <p>Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos pacientes, sin menoscabo de que puedan existir excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos. En tales circunstancias, es razonable utilizar el de menor coste para una adecuada optimización de los recursos.</p> <p>Tampoco se plantea con esta declaración que al paciente se le intercambie el tratamiento una vez ha empezado con un fármaco.</p>
<p>Amgen S.A. Nombre: José Luis Motellón Cargo: Director Médico Amgen S.A.</p>	<p>En el apartado 7.a el precio de la pluma de 150 mg es de 206,07 € (PVL). Además, se incluye el coste para alirocumab para la dosis de 150 mg cada 4 semanas, posología no incluida en ficha técnica, por lo tanto (i) uso fuera de indicación prohibido por la legislación salvo en situaciones especiales y (ii) el estudio de fase II de búsqueda de dosis de alirocumab publicado en pacientes con HF donde se estudió esta dosis descartó la misma para llevarla a la fase 3 por presentar menor eficacia que la dosis de 150 mg cada 2 semanas (reducción del c-LDL de 28,9% (ES 5,08) con la dosis de 150 mg cada 4 semanas)<sup>1</sup></p>	<p>El precio de Alirocumab 150mg/4semanas esta descrito únicamente como orientación a la minimización de costes tal y como se describe en el apartado 6.2, es meramente orientativo.</p>
<p>Amgen S.A. Nombre: José Luis Motellón Cargo: Director Médico Amgen S.A.</p>	<p>En el apartado 7.2.b análisis coste-efectividad incremental (CEI) respecto a eventos cardiovasculares. En este análisis se ha calculado el coste de evitar un evento cardiovascular con evolocumab a partir de la reducción absoluta de riesgo obtenida en el estudio OSLER. Se considera que este análisis no es relevante ya que esta población presenta un riesgo CV menor que el de las poblaciones financiadas en nuestro país.<sup>2</sup></p> <p>A modo de ejemplo se presentan la estimación de riesgo obtenido en una población con infarto de miocardio seguida en Suecia durante un periodo de hasta 3 años tras excluir los fallecidos en los 7 primeros días (cohorte de 97.254 sujetos). Al final del primer año de seguimiento, 76.687 pacientes estaban vivos sin haber sufrido un infarto de miocardio o cerebral; es decir un 21,1% habían muerto o sufrido un evento cardiovascular. Tras excluir los pacientes que habían muerto a los 5 meses (6,7%), tenemos que aproximadamente un 14,4% de los pacientes sufrió un evento CV entre los 5 meses y el primer año<sup>3</sup></p> <p>En el segundo año, un 10,9% de los pacientes sufrió un evento CV; y un 17,7% cuando consideramos el segundo y tercer año conjuntamente.<sup>3</sup></p> <p>Obtenemos ahora los NNT aplicando el HR obtenido en OSLER (0,47) sobre las tasas de incidencia de eventos descritas en este estudio. Así, durante el primer año post-infarto hay que tratar a 13 pacientes para evitar un evento CV (1/(14,4%-6,7%)), y durante el segundo año a 17 (1/(10,9%-5,1%)). Con un coste anual de 5.171,94€, tendríamos un coste para evolocumab de 67.235€ para evitar un evento cardiovascular en el primer año post-infarto o de 87.923€ en el segundo año.<sup>3</sup></p> <p>Consideramos que este análisis es más relevante ya que se realiza sobre uno de los subgrupos de población en que evolocumab está financiado.</p>	<p>El riesgo CV de los sujetos incluidos en el ensayo OSLER es muy variable, desde riesgo bajo a riesgo elevado (estudio de extensión de los diferentes estudios fase 2 y 3 de evolocumab).</p> <p>Para una mejor estimación sería necesario disponer de los datos de población de alto riesgo, que responde a las indicaciones financiadas. Se espera que los resultados del EC Fourier en marcha aporte datos más concluyentes</p>
<p>Merck Sharp &amp; Dohme (MSD) de España, S.A. Nombre: Paula Ramírez Boix Cargo: Outcomes Research Specialist</p>	<p><b>Actualización de la evidencia sobre sobre morbi-mortalidad de ezetimiba en el apartado “3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias. III Efectividad del tratamiento actual. 2. Ezetimiba” (página 7).</b></p> <p>Tras los estudios SHARP y SEAS, el recientemente publicado estudio IMPROVE-IT ha demostrado que la estatina con ezetimiba en pacientes con enfermedad coronaria previa reduce el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares, presentando una reducción del riesgo relativo del 6,4% (hazard ratio [HR] 0,936; p=0,016) de los eventos cardiovasculares recogidos en la variable principal del estudio: el conjunto de muerte por causas cardiovasculares (CV), infarto de miocardio (IM) no mortal, rehospitalización por angina inestable (AI), revascularización coronaria al menos 30 días después de la aleatorización o ictus no mortal (Cannon et al 2015). Asimismo, el beneficio sobre la morbi-mortalidad de ezetimiba ha quedado recogida en la actual ficha técnica de ezetimiba (Ficha técnica Ezetrol®, Inegy® y Atozet®).</p>	<p>Se acepta y se incorpora en el informe</p>

	<p>Por ello, se solicita la inclusión de la siguiente frase tras las afirmaciones relativas a los estudios SHARP y SEAS  <i>"Recientemente, el estudio IMPROVE-IT ha demostrado que ezetimiba en combinación con la estatina reduce el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares (HR 0,936; p=0,016) en pacientes con enfermedad coronaria previa"</i>.</p>	
<p>Merck Sharp &amp;Dohme (MSD) de España, S.A.  Nombre: Paula Ramírez Boix  Cargo: Outcomes Research Specialist</p>	<p><b>Actualización del apartado "5.4.1 Guías de Práctica Clínica. 2. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)" (página 48).</b>  En el año 2016, la ACC ha publicado "ACC ExpertConsensusDecisionPathwayonthe Role of Non StatinTherapiesfor LDL-CholesterolLowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular DiseaseRisk", en el que actualiza las recomendaciones incluidas en la guía publicada en el año 2013 sobre el tratamiento no estatínico en el manejo del riesgo cardiovascular, incluyendo los inhibidores de los PCSK-9 y ezetimiba.  En relación a este último, los expertos reconocen el beneficio sobre la morbimortalidad de ezetimiba tras los resultados obtenidos en el estudio IMPROVE-IT (Cannon et al 2014), proponiendo ezetimiba como primer fármaco a asociar en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que no alcanzan objetivos con estatinas (Lloyd- Jones DM et al 2016).  Por ello, se solicita la inclusión del siguiente párrafo en el punto 2 "American College of Cardiology/American HeartAssociation":  <i>"En el año 2016 la ACC a través del "ACC ExpertConsensusDecisionPathwayonthe Role of Non StatinTherapiesfor LDL-CholesterolLowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular DiseaseRisk", ha actualizado parte de las guías publicadas en el año 2013, proponiendo como opciones de tratamiento tras estatinas a ezetimiba en primer lugar y los inhibidores de los PCSK-9 en segundo lugar en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que no alcanzan objetivos con estatinas"</i>.</p>	Se acepta y se incorpora en el informe
<p>Merck Sharp &amp;Dohme (MSD) de España, S.A.  Nombre: Paula Ramírez Boix  Cargo: Outcomes Research Specialist</p>	<p><b>Inclusión de ezetimiba en el apartado 9.2 (página 69) como alternativa de tratamiento frente a la no demostración del beneficio sobre morbimortalidad del riesgo cardiovascular de los inhibidores de los PCSK-9, siendo las recomendaciones incluidas en este apartado incongruentes con los pacientes candidatos a recibir tratamiento con anticuerpos anti-PCSK-9 definidos en el apartado 7.3 (página 66).</b>  El beneficio sobre la morbimortalidad de ezetimiba ha quedado demostrado en el estudio IMPROVE-IT (Cannon et al 2014), y está recogido en la actual ficha técnica de ezetimiba (Ficha técnica Ezetrol®, Inegy® y Atozet®), mientras que tal como se recoge en las fichas técnicas de los anticuerpos anti-PCSK9, hasta el momento no han demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con riesgo cardiovascular.  Asimismo, la propuesta de pacientes realizada en el punto 9.2 no es congruente con la definición de los pacientes candidatos incluida en el apartado "7.3. Estimación del número de pacientes candidatos a recibir tratamiento en el hospital".  Por ello, se solicita la modificación del texto incluido en el tercer y quinto párrafo por el siguiente:  Tercer párrafo:  <i>"a) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con ezetimiba y estatinas a dosis máxima.  b) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con ezetimiba y estatinas a dosis máxima.  c) Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como C-LDL superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl) con ezetimiba y estatinas a dosis máxima.  d) Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y tras tratamiento en monoterapia con ezetimiba y cuyo C-LDL sea superior a [POR DETERMINAR EN PROTOCOLO] mg/dl."</i>  Quinto párrafo:  <i>"Dado que tanto las estatinas como ezetimiba, a diferencia de otros hipolipemiantes, han demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular, siempre que sea posible se mantendrá el tratamiento con la dosis mínima tolerada....."</i>.</p>	Se acepta y se incorpora en el informe

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.