

Evolocumab y Alirocumab en hipercolesterolemia y dislipemia INFORME CFT- HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Genérico: Evolocumab
Nombre Comercial: Repatha®
Presentaciones: E/1 pluma 140mg
Laboratorio: Amgen
Precio adquisición: Precio final : 198,24 €
Grupo Terapéutico: C10AX13: Otros agentes modificadores de lípidos

Nombre Genérico: Alirocumab
Nombre Comercial: Praluent®
Presentaciones: E/2 pluma 75-150mg
Laboratorio: Sanofi
Precio adquisición: Precio final : 192,4 €
Grupo Terapéutico: C10AX13: Otros agentes modificadores de lípidos

2.- Solicitud:

Dr. Fuentes Jiménez, Dr. López Miranda. UGC M. Interna 26 febrero de 2016

Dr. López Granados, Dr. Arizón, Dr. Suárez de Lezo. UGC Cardiología. 26 febrero 2016

Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Justificación y Resumen del informe:

3.1.-Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:

El objetivo del tratamiento hipolipemiante es reducir las concentraciones de CT y C-LDL, en tanto que toda la evidencia disponible demuestra que con ello se reduce la aparición de enfermedades cardiovasculares. La base del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia son las estatinas, que presentan limitaciones relacionadas con la intolerancia y las derivadas de una insuficiente respuesta terapéutica en casos de hipercolesterolemia grave, como la HF. Existen otros fármacos hipolipemiantes como son la ezetimiba o las resinas. La ezetimiba a dosis de 10 mg/día únicamente consigue disminuir el C-LDL alrededor del 20 al 25% adicional a la reducción observada con las estatinas en monoterapia y en el caso de las resinas, la colestiramina por ejemplo a dosis de 5-10 g/día añadido a estatinas, logra un descenso del C-LDL algo inferior a la combinación de estatinas y ezetimiba

Estos fármacos constituyen una novedad terapéutica para el tratamiento de la dislipemia, ya que presenta una nueva diana terapéutica y un mecanismo de acción completamente distinto al del resto de fármacos empleados hasta la fecha . Evolocumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano que se une selectivamente a la proteína PCSK9 inhibiendo la unión de PCSK9 circulante al receptor de LDL (rLDL) en la superficie celular hepática. Esta inhibición impide que el rLDL se degrade intracelularmente, permitiendo su reciclaje, aumentando la densidad de receptores en el hígado disponibles para unirse al LDL sérico y disminuyendo de ese modo su concentración sérica.

- Logran reducir las cifras de C-LDL hasta un 75% en los pacientes con hipercolesterolemia o dislipemia mixta que reciben tratamiento con estatinas y en pacientes que presentan intolerancia a las estatinas o para los que las estatinas están contraindicadas. Estos resultados se mantienen a largo plazo y son consistentes en todos los subgrupos analizados (raza, sexo, edad, región, riesgo cardiovascular basal, intensidad del tratamiento con estatina).
- También reducen los niveles de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (C-no-HDL), Apo B, colesterol total (CT), Lp (a), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL), triglicéridos (TG) y aumenta los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL)

- Perfil de seguridad similar al grupo control.

Se quieren solicitar para las indicaciones que la sociedad científica nacional que se encarga del abordaje de las hiperlipemias (Sociedad Española de Arteriosclerosis, SEA) ha establecido recientemente de forma consensuada y en base a las evidencias disponibles:

- Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HFHe) con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada y ezetimibe >130 mg/dl.
- Pacientes con HFHe 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 ezetimibe >160 mg/dl.
- Pacientes con HFHe y enfermedad cardiovascular (ECV) ateromatosa establecida con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada y ezetimibe >100 mg/dl.
- Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (al menos con un alelo defectuoso).
- Pacientes con ECV ateromatosa estable (incluye cardíaca, cerebral y periférica oclusiva) con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada y ezetimibe >130 mg/dl.
- Pacientes con ECV ateromatosa 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 ezetimibe >100 mg/dl.
- Pacientes con ECV ateromatosa y Diabetes o Lp (a) >100 mg/dl.
- Pacientes con Diabetes y 2 o más factores de riesgo cardiovascular o albuminuria o FG < 45 ml/min/1.73 m² con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada y ezetimibe >130 mg/dl.
- Pacientes intolerantes a las estatinas (todas las condiciones anteriores + prevención primaria con cLDL >190 mg/dl).

M. Interna estima un total aproximado de 100 pacientes/año.

Cardiología estima un total de pacientes de 50 pacientes/año.

3.2. Resumen del informe

Se trata de fármacos que reducen de forma muy notable las cifras de colesterol altas en distintas poblaciones con hipercolesterolemia a pesar de las dosis de estatinas máximas posibles y de las asociaciones a otros tratamientos.

Existe la limitación de no disponer aún del resultado de estudios a largo plazo que demuestren impacto en morbilidad y supervivencia.

Con los estudios disponibles de ambos fármacos, se encuentra una reducción sobre la mortalidad por todas las causas, pero no la mortalidad cardiovascular ni los eventos cardiovasculares mayores. En paralelo hay un aumento de eventos adversos neurocognitivos. Por separado, se dispone de un estudio con Evolocumab con datos exploratorios de eventos a un año con los pacientes incluidos en los distintos estudios con consigue un NNT de 94 (53-334) sobre eventos cardiovasculares. Alirocumab no lo alcanza. Hay estudios a largo plazo con un tamaño muestral importante que evaluará variables finales y estarán disponible en 2016.

Alirocumab no tiene estudios en HFHo.

En el resto de situaciones, los dos fármacos presentan unos resultados similares, sin que sea posible realizar una comparación indirecta ajustada.

La CFT acuerda:

-Incluir los fármacos en Guía, pendiente de revisar:

-Nuevas evidencias disponibles en variables finales.

-Acuerdos de precio

-Creación de una Comisión que establezca las de situaciones clínicas previstas para inicio de tratamiento, seguimiento, cambio de dosis, optimización, suspensión

4.- Farmacología

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).
- 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.

Mecanismo de acción

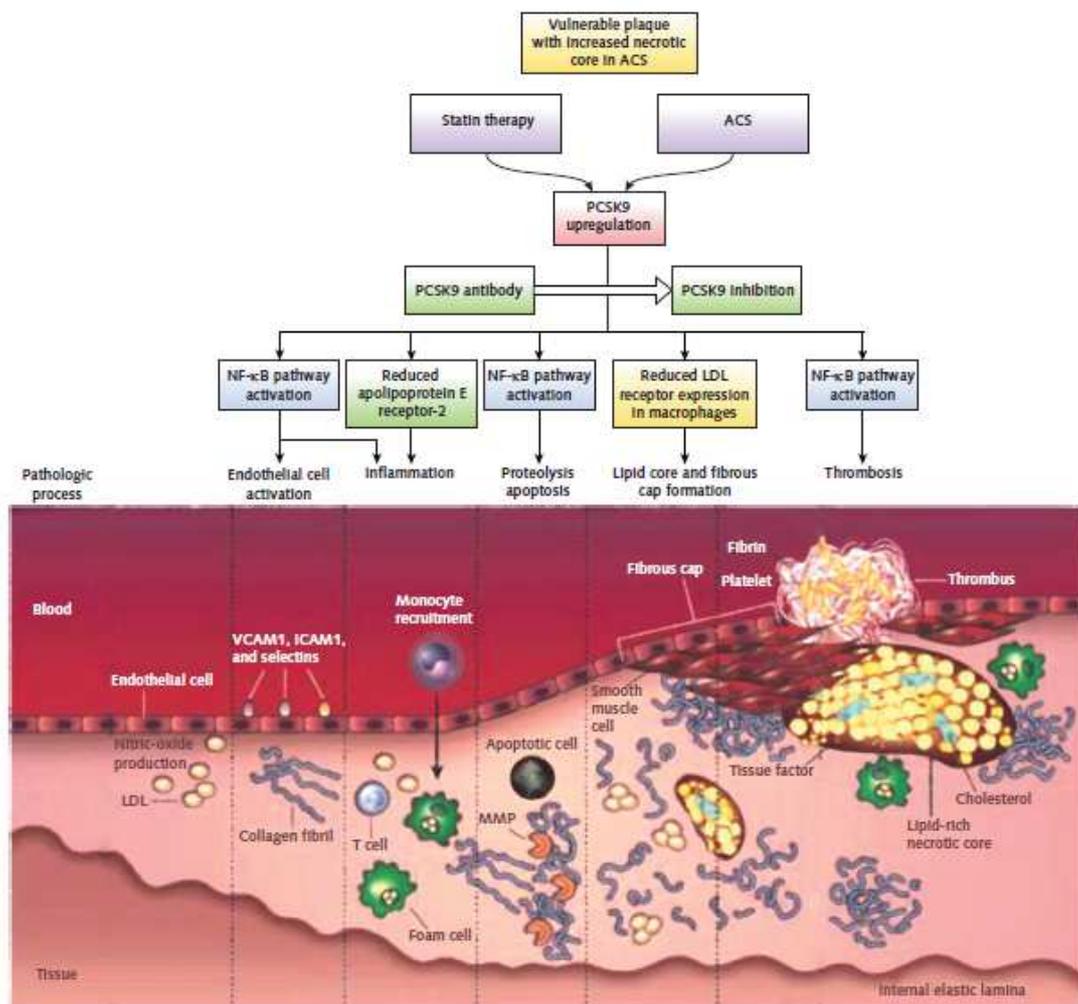
Unión selectiva a PCSK9, evitando que el PCSK9 circulante se una al receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL) en la superficie de las células hepáticas, impidiendo así la degradación del rLDL por mediación de PCSK9. El aumento de los niveles de rLDL en el hígado provoca la reducción del colesterol LDL (C-LDL) en suero.

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:

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 pathway	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
ApoE2 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

ApoE2 = 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.

Figure 1. Several adverse mechanisms on coronary plaque by PCSK9.



ACS = acute coronary syndrome; LDL = low-density lipoprotein; MMP = matrix metalloproteinase; NF-κB = nuclear factor-κB; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Posología

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.

Insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal leve y moderada.

Insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve.

Pacientes ≥ 65 años. No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en niños menores de 18 años en la indicación para hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta. No se dispone de datos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de en niños menores de 12 años en la indicación para hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se dispone de datos.

Alirocumab

Hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta en adultos: 75-150mg/2 sem.

5.- Evaluación de la eficacia:

Evolocumab

-Dispone de 11 EC fase III que evalúan el fármaco en hipercolesterolemia familiar heterocigótica, homocigótica y dislipemia mixtas.

-Son estudios a 12 semanas y 52 semanas uno de ellos.

-La población incluida tiene distinto riesgo cardiovascular.

-El tratamiento basal es variable: estatinas (dosis máximas o no) ± ezetimibe + medidas dietéticas.

Los resultados globales indican que:

-Evolocumab reduce el colesterol basal en un 60-70 % de media frente a placebo y entre un 30-40% frente a ezetimibe, con resultados consistentes en los distintos subgrupos estudiados, como el de riesgo cardiovascular.

-Los resultados a 12 semanas se mantienen a las 52 (estudio Descartes).

A destacar que el estudio Descartes es el único que ha comparado a 52 semanas un subgrupo de pacientes donde se evalúa el efecto de estatinas a dosis máximas+ ezetimibe+ Evolocumab frente a estatinas dosis máximas+ezetimibe+placebo. Los resultados de este subgrupo, consistentes con el resto, han sido importantes (junto a otros factores) para que el NICE le de una recomendación positiva.

No se dispone aún de resultados en variables finales de morbilidad cardiovascular (ensayo Fourier, aún en activo).

DISEÑO DE LOS PRINCIPALES ENSAYOS (resumen)

Evolocumab				
Ensayo	Hipercolesterolemia	Riesgo CV	Tratamiento anterior	Tratamiento
Rutherford-2	Heterocigota	Alto y muy alto	Estatinas ± Ezetimibe	Evolocumab 140mg/2semanas o 240mg/4 semanas Vs placebo
Tesla	Homocigota		Estatinas + Ezetimibe	Evolocumab 420mg/4 semanas vs placebo
Laplace-2	No familiar	Riesgo CV moderado-alto.	Estatinas	-Evolocumab 140mg/2semanas o Evolocumab 420/4semanas Vs placebo (pacientes en tratamiento con simvastatina 40mg o rosuvastatina 5-40mg) -Evolocumab 140mg/2semanas o Evolocumab 420/4semanas Vs ezetimibe (pacientes en tratamiento con atorvastatina)
Descartes	No familiar	Bajo, moderado y alto	Atorvastatina ± Ezetimibe	Evolocumab 420mg/mesVs placebo
Gauss-2		55% de alto riesgo	Intolerantes a estatinas	Evolocumab 140mg/2semanas o Evolocumab 420mg/mensual Vs ezetimibe
Osler 1-2	Heterocigota, hipercolesterolemia familiar.		Tratamiento estándar (de alguno de los ensayos fase II-III)	Evolocumab 420mg/mensual vs placebo

Alirocumab

- Dispone de 10 EC en fase III que evalúan el fármaco en hipercolesterolemia familiar heterocigótica e hipercolesterolemia no familiar, incluyendo dislipemia mixtas.

- Son estudios a 24 semanas (variable principal) y hasta 52 semanas (en todos excepto en 4)

- La población incluida tiene distinto riesgo cardiovascular.

- Tratamiento basal variable: estatinas (dosis máximas o no) ± ezetimibe.

No se ha llegado a disponer de un estudio que compare adicionar Alirocumab a dosis máximas de estatinas y ezetimibe frente a dosis máximas de estatinas y ezetimibe más placebo de Alirocumab.

No se dispone aún de resultados en variables finales de morbimortalidad cardiovascular (ensayo aún en activo).

DISEÑO DE LOS PRINCIPALES ENSAYOS (resumen)

Alirocumab				
Ensayo	Hipercolesterolemia	Riesgo CV	Tratamiento anterior	Tratamiento
FH I	heterocigota	Muy alto, alto	Estatinas a dosis máximas	Alirocumab 75mg Vs Placebo (±Estatinas)
FH II	heterocigota	Muy alto, alto	Estatinas a dosis máximas	Alirocumab 75mg Vs Placebo (±Estatinas)
High FH	heterocigota	Muy alto, alto	Estatinas a dosis máximas	Alirocumab 150mg Vs Placebo (±Estatinas)
Combo I	No familiar	Muy alto	Estatinas a dosis máximas	Alirocumab 75mg Vs Placebo (±Estatinas)
Combo II	No familiar	Muy alto	Estatinas a dosis máximas (+Ezetimibe??)	Alirocumab 75mg Vs Ezetimibe (±Estatinas)
Options I	91% no familiar	Muy alto, alto	Atorvastatina 20 o 40mg	-Pacientes con atorvastatina 20mg: Alirocumab 75mg + Atorvastatina 20mg Vs Atorvastatina 40mg Vs Atorvastatina 20mg + Ezetimibe 10mg -Pacientes con atorvastatina 40mg: Alirocumab 75mg + Atorvastatina 40mg Vs Atorvastatina 80mg Vs Rosuvastatina 40mg.
Options II	87% no familiar	Muy alto, alto	Rosuvastatina 10 o 20mg	- Pacientes con rosuvastatina 10mg: Alirocumab 75mg + Rosuvastatina 10mg Vs Rosuvastatina 20mg Vs Rosuvastatina 10mg + Ezetimibe 10mg. - Pacientes con rosuvastatina 20mg: Alirocumab 75mg + rosuvastatina 20mg Vs rosuvastatina 40mg Vs Rosuvastatina 20mg + ezetimibe 10mg.
Mono	heterocigota	Moderado	Estatinas	Alirocumab 75mg vs Ezetimibe10mg
Alternative	85% no familiar	Muy alto, alto, moderado.	Intolerante a estatinas	Alirocumab 75mg Vs Ezetimibe 10mg Vs Ator20
Long term	82% no familiar	Muy alto, alto	Estatinas a dosis máximas	Alirocumab 150mg Vs Placebo

5.1.-Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota

EVOLOCUMAB. Estudio Rutherford-2

Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. 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. (n=110)

- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas. (n=110)

Grupo control:

- Placebo cada 2 semanas. (n=54)

- Placebo cada 4 semanas. (n=55)

- **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.

- DM tipo 1 o DM 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	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%)	-59,2% (-65,1 a -53,4%)	<0,0001	NA
Diferencia en la media de c-LDL en las sem 10 y 12	-1,1% (-5,8 a 3,7%)	-61,2% (-64,6 to -57,9)	-60,2% (-65,8 a -54,5)	<0,0001	NA
Apo B (% cambio a 12 semanas)	-0,7% (-5,2 a 3,9%)	-49,8% (-53,0 a -46,5%)	-49,1% (-54,6 a -43,6)	<0,0001	NA
c-HDL (% cambio 12 sem)	-1,2% (-4,9 a 2,6%)	8,1% (5,4-10,7)	9,2% (4,7 -13,7%)	<0,0001	NA
Apo A1 (% cambio 12 sem)	-1,4% (-5,3 a 2,4%)	7,3% (4,5-10%)	8,7% (4,1-13,2%)	<0,0001	NA
TG (% cambio sem 12)	3,5% (-3,4 a 10,4%)	-16,1% (-21,0 a -11,2%)	-19,6% (-27,9 a -11,3%)	<0,0001	NA
Lipoproteína A	8,7% (2,2-15,1%)	-22,9% (-27,5 a -18,3%)	-31,6% (-39,3 a -23,9%)	<0,0001	NA

*Los resultados de Evolocumab 420mg son similares a 140mg/2 sem

ALIROCUMAB

Estudio Odyssey FH I. Kastelein JJ et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2014 Jun;28(3):281-9.

Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico, de 78 semanas de duración.

Se incluyeron 486 sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, cuyos niveles de LDL no se controlaron adecuadamente con dosis máximas toleradas de estatinas. Los sujetos fueron aleatorizados 2:1 a

- Tratamiento del grupo activo: Alirocumab 75mg SC cada 2 semanas durante 78 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). La dosis de Alirocumab se aumentó a 150 mg cada 2 semanas a partir de la semana 12 si LDL \geq 70 mg / dl (1,81 mmol / l) en la semana 8. (N = 323)
- Tratamiento del grupo control: Placebo SC cada 2 semanas durante 78 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). (N = 163)

Resultados

La diferencia en el descenso de LDL a las 24 semanas (con una posible escalada de dosis) fue de -57,9% (-52.6 a -63.3) (p <0,0001) con alirocumab en comparación con el placebo.

La diferencia en comparación con el placebo fue estadísticamente significativa en la semana 24 en todos los lípidos/lipoproteínas.

Estudio Odyssey FH II. Kastelein JJ et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2014 Jun;28(3):281-9.

Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico, de 78 semanas de duración.

Se incluyeron 249 sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, cuyos niveles de LDL no se controlaron adecuadamente con dosis máximas toleradas de estatinas. Los sujetos fueron aleatorizados 2:1 a recibir :

- Tratamiento del grupo activo: Alirocumab 75 mg SC cada 2 semanas durante 78 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). La dosis de Alirocumab se

aumento a 150 mg cada 2 semanas a partir de la semana 12 si LDL \geq 70 mg / dl (1,81 mmol / l) en la semana 8. (N = 167)

- Tratamiento del grupo control: Placebo SC cada 2 semanas durante 78 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). (N = 82)

Resultados

La diferencia en el descenso de LDL a las 24 semanas (con una posible escalada de dosis) fue de -51.4% (-44.8 a -58.1)? (p <0,0001) con alirocumab en comparación con el placebo.

La diferencia en comparación con el placebo fue estadísticamente significativa en la semana 24 en todos los lípidos/lipoproteínas.

Estudio Odyssey High FH. Kastelein JJ et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2014 Jun;28(3):281-9.

Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico, de 78 semanas de duración.

Se incluyeron 99 sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, cuyos niveles de LDL no se controlaron adecuadamente con dosis máximas toleradas de estatinas. Los sujetos fueron aleatorizados 2:1 a recibir 150 mg de alirocumab o placebo.

- Tratamiento del grupo activo: Alirocumab 150 mg SC cada 2 semanas durante 78 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). (N = 43)
- Tratamiento del grupo control: Placebo SC cada 2 semanas durante 78 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). (N = 26)

Resultados

La diferencia en el descenso de LDL a las 24 fue de -39.1% (-27.1 a -51.1) (p <0,0001) con alirocumab en comparación con el placebo.

No se alcanzó significación estadística en la disminución de TG, C-HDL y Apo A-1.

RESULTADOS CONJUNTOS:

Resultados Alirocumab			
	FH I	FH II	High FH
Variable evaluada en el estudio	Vs placebo	Vs placebo	Vs placebo
% Reducción c-LDL semana 24 (variable principal)	-58% <0.0001	-52% <0.0001	-39% <0.0001
% Reducción Total-colesterol semana 24	-39% <0.0001	-33% <0.0001	-28% <0.0001
Apo B (% cambio a 24 semanas)	-46% <0.0001	-39% <0.0001	-30% <0.0001
c-HDL (% cambio 24 sem)	8.0% <0.0001	6.8% 0.0009	3.6% 0.2745
Apo A1 (% cambio 24 sem)	4.7% 0.0002	4,4% 0.0062	3.6% 0.1715
TG (% cambio sem 24)	-16% <0.0001	-11% 0.0012	-9% 0.1386
Lipoproteína A (% cambio 24 sem)	-18% <0.0001	-20% <0.0001	-15% 0.0164

5.2.-Hipercolesterolemia Familiar Homocigota EVOLOCUMAB

Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. 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 hipolipemiante, 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 .

- Hipertensión no controlada PAS> 180 mm Hg - PAD> 110 mmHg.

- Necesidad de tratamiento con estatina, en titulación, en las 4 semanas previas al inicio.

- IR moderada-severa, definida como un índice de filtración glomerular estimada <30 ml/min/ 1,73m2 al cribado.

- Enfermedad hepática activa o disfunción hepática, definida como la AST o ALT > 3 veces LSN.

- CPK > 5 veces el LSN.

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

En pacientes con HFHo, evolocumab produce una disminución de C-LDL adicional al tratamiento habitual de aproximadamente un 24% en pacientes que no están recibiendo aféresis y un 20% en pacientes que reciben aféresis de LDL, sin embargo, evolocumab fue muy poco eficaz en pacientes con receptor LDL negativo. Evolocumab logró también efecto similar en los demás parámetros lipídicos (CT, C-no-HDL, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1).

Además, y según Ficha Técnica, en el estudio TAUSSIG, el uso a más largo plazo (24 y 36 semanas) de Evolocumab demostró un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del C-LDL de entre el 20 y el 30% aproximadamente en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica no sometidos a aféresis y de entre el 15 y el 25% aproximadamente en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica sometidos a aféresis . También se alcanzó un cambio similar en los demás parámetros lipídicos (CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1). Las reducciones del C-LDL y los cambios en los demás parámetros lipídicos en 13 pacientes adolescentes (≥ 12 a < 18 años) con hipercolesterolemia familiar homocigótica son comparables a los de la población global de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

ALIROCUMAB

Alirocumab no posee esta indicación.

5.3.-Hipercolesterolemia primaria y dislipemia EVOLOCUMAB

Estudio Laplace-2. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: 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: 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 estatinas en el momento de la inclusión debían tener un nivel de c-LDL \geq 150 mg/dL.

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

- Los pacientes en tratamiento con estatinas en dosis intensivas* 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 controlados.

-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.

Resultados

Evolocumab redujo significativamente el C-LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina y en comparación con placebo y ezetimiba en el grupo de atorvastatina ($p < 0,001$). También redujo significativamente el CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG y Lp(a), y aumentó el C-HDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina ($p < 0,05$); asimismo, redujo significativamente el CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1 y Lp(a) en comparación con placebo y ezetimiba en el grupo de atorvastatina ($p < 0,001$)

Table 2. Efficacy at the Mean of Weeks 10 and 12, High-Intensity Statin Groups

	Atorvastatin (80 mg)						Rosuvastatin (40 mg)			
	Placebo + Placebo		Ezetimibe + Placebo		Evolocumab + Placebo		Placebo		Evolocumab	
	Every 2 wk + Daily (n = 55)	Monthly + Daily (n = 55)	Daily + Every 2 wk (n = 56)	Daily + Monthly (n = 54)	Every 2 wk + Daily (n = 109)	Monthly + Daily (n = 110)	Every 2 wk (n = 56)	Monthly (n = 55)	Every 2 wk (n = 111)	Monthly (n = 112)
LDL-C, mg/dL ^a										
Day-1 (post LS period), mean (SD) ^b	100.3 (36.2)	94.7 (31.9)	98.7 (34.0)	92.3 (19.3)	94.2 (34.8)	93.8 (32.3)	77.4 (20.9)	102.9 (49.3)	88.5 (31.5)	88.5 (31.3)
Achieved at mean of wk 10 and 12, mean (SD) ^b	109.5 (45.7)	100.1 (37.0)	85.6 (66.7)	72.1 (26.2)	35.3 (21.2)	34.8 (31.4)	81.6 (27.5)	96.6 (45.9)	37.5 (27.0)	33.0 (28.3)
Change from baseline to mean of wk 10 and 12, mean (95% CI)	11.0 (1.1 to 21.0)	5.5 (-1.7 to 12.8)	-13.0 (-22.7 to -3.3)	-21.3 (-28.6 to -14.0)	-58.8 (-65.7 to -51.9)	-60.1 (-65.3 to -54.9)	3.4 (-2.5 to 9.4)	-4.8 (-13.0 to 3.4)	-52.3 (-56.6 to -48.0)	-55.3 (-61.0 to -49.6)
LS mean % change from baseline to mean wk 10 and 12, mean (95% CI) ^c	13.1 (5.3 to 21.0)	9.8 (3.1 to 16.5)	-16.9 (-24.5 to -9.2)	-21.3 (-28.0 to -14.5)	-61.8 (-67.3 to -56.3)	-65.1 (-69.8 to -60.3)	6.6 (0.4 to 12.7)	0 (-7.0 to 6.9)	-59.1 (-63.5 to -54.7)	-62.9 (-67.8 to -58.1)
<70 mg/dL at mean of weeks 10 and 12, % (95% CI)	13.7 (6.8 to 25.7)	9.3 (4.0 to 19.9)	50.9 (38.1 to 63.6)	62.3 (48.8 to 74.1)	94.4 (88.4 to 97.4)	92.5 (85.9 to 96.2)	38.9 (27.0 to 52.2)	28.8 (18.3 to 42.3)	93.5 (87.1 to 96.8)	94.5 (88.6 to 97.5)

Abbreviations: LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, lipid stabilization.

SI conversion factor: To convert LDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259.

^a LDL-C was determined by the Friedewald formula with reflexive testing

via ultracentrifugation when calculated LDL-C was less than 40 mg/dL

(1.0 mmol/L) or triglyceride levels were greater than 400 mg/dL (3.9 mmol/L).

^b Observed values.

^c Coprimary end point.

Estudios a largo plazo Evolocumab

Estudio Descartes. Blom DJ et al. NEJM 2014; 370: 1809-19

Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R et al. 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 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 atorvastatina 80 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 (82.3 %)	17(5,6 %)	75,9 % (71.5 a 80.3%)	<0.001	2 (2-2)
c-LCL (media \pm DE) sem 52 (mg/dl)	50.9 \pm 1.4	107.9 \pm 1.9	-57	<0.001	NA

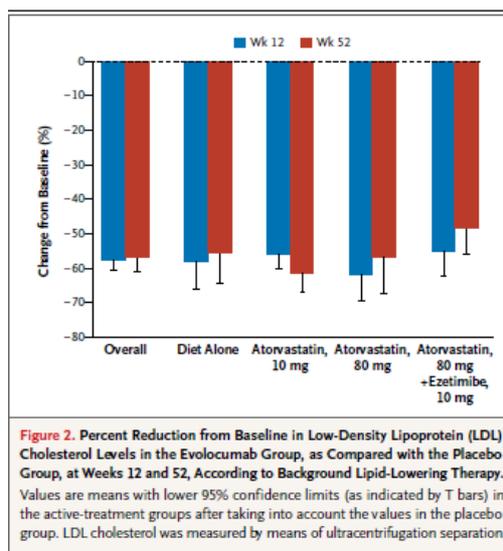
Resultados

Evolocumab 420 mg/mes, redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal a las 52 semanas en comparación con placebo ($p < 0,001$). Los efectos del tratamiento continuaron durante 1 año, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 a la 52.

La reducción del C-LDL respecto al valor basal en la semana 52 en comparación con placebo no variaba en función del tratamiento hipolipemiante optimizado según los niveles de C-LDL y el riesgo cardiovascular que tenía el paciente.

Se demostró una reducción de las variables en el subgrupo de pacientes que habían recibido la dosis máxima de estatina y ezetimibe previamente.

Igualmente redujo significativamente el CT, ApoB, no-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG y Lp(a), y aumentó el C-HDL y ApoA1 en la semana 52 en comparación con placebo ($p < 0,001$)



ALIROCUMAB

Se resumen a continuación todos los estudios desarrollados, resumiendo al final en una tabla los resultados de forma conjunta:

Estudio Odyssey Combo I. Kereiakes et al. Am Heart J. 2015 Jun;169(6):906-915.

Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico, de 52 semanas de duración.

Se incluyeron 311 individuos con hipercolesterolemia no familiar y muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que no habían alcanzado los niveles de LDL objetivo con dosis máxima tolerada de estatinas, con o sin otro tratamiento hipolipemiante.

Los individuos fueron aleatorizados 2:1 a recibir:

- Tratamiento del grupo activo: Alirocumab 75 mg SC cada 2 semanas durante 52 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). La dosis de Alirocumab se aumentó a 150 mg cada 2 semanas a partir de la semana 12 si $LDL \geq 70$ mg / dl (1,81 mmol / l) en la semana 8. (N = 205)
- Tratamiento del grupo control: Placebo SC cada 2 semanas durante 52 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). (N = 106)

Resultados

La diferencia en el descenso de LDL a las 24 semanas (con una posible escalada de dosis) fue de -45.9% (-39.3 a -52.5) ($p < 0,0001$) con alirocumab en comparación con el placebo.

No se alcanzó significación estadística en la disminución de TG y Apo A-1.

Estudio Odyssey Combo II. Cannon CP et al. Eur Heart J. 2015 May 14;36(19):1186-94

Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico, de 104 semanas de duración

Se incluyeron 720 individuos con hipercolesterolemia no familiar y muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que no habían alcanzado los niveles de LDL objetivo con dosis máxima tolerada de estatinas.

Los individuos fueron aleatorizados 2:1 a recibir:

- Tratamiento del grupo activo: Alirocumab 75 mg SC cada 2 semanas durante 104 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). La dosis de Alirocumab se aumentó a 150 mg cada 2 semanas a partir de la semana 12 si $LDL \geq 70$ mg / dl (1,81 mmol / l) en la semana 8. (N = 479)
- Tratamiento del grupo control: Ezetimibe 10mg una vez al día durante 104 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). (N = 241)

Resultados

La diferencia en el descenso de LDL a las 24 semanas (con una posible escalada de dosis) fue de -29.8% (-25.3 a -34.4) ($p < 0,0001$) con alirocumab en comparación con ezetimibe.

No se alcanzó significación estadística en la disminución de TG y Apo A-1.

Estudio Odyssey Options I. Bays H et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):3140-8.

Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico, de 24 semanas de duración.

Se incluyeron 355 sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (9%) o hipercolesterolemia no familiar (91%) y alto o muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que no habían alcanzado los niveles de LDL objetivo tras atorvastatina 20mg o 40mg.

Los sujetos tratados con atorvastatina 20mg fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir:

- Tratamiento del grupo activo: Alirocumab 75 mg SC cada 2 semanas durante 24 semanas y atorvastatina 20mg/24h. La dosis de Alirocumab se aumentó a 150 mg cada 2 semanas a partir de la semana 12 si $LDL \geq 70$ mg / dl (1,81 mmol / l) o $LDL \geq 100$ mg / dl (2,59 mmol / l), según la historia clínica, en la semana 8, (N = 57)

- Tratamiento grupo control 1: Ezetimibe 10mg y atorvastatina 20mg una vez al día durante 24 semanas.(N = 55)
- Tratamiento grupo control 2: Atorvastatina 40mg una vez al día durante 24 semanas . (N = 57)

Los sujetos tratados con atorvastatina 40mg fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir :

- Tratamiento del grupo activo: Alirocumab 75 mg SC cada 2 semanas durante 24 semanas y atorvastatina 40mg/24h. La dosis de Alirocumab se aumentó a 150 mg cada 2 semanas a partir de la semana 12 si $LDL \geq 70$ mg / dl (1,81 mmol / l) o $LDL \geq 100$ mg / dl (2,59 mmol / l), según la historia clínica, en la semana 8,. (N = 47)
- Tratamiento grupo control 1: Ezetimibe 10mg y atorvastatina 40mg una vez al día durante 24 semanas.(N = 47)
- Tratamiento grupo control 2: Atorvastatina 80mg una vez al día durante 24 semanas . (N = 47)
- Tratamiento grupo control 3: Rosuvastatina 40mg una vez al día durante 24 semanas.(N = 45)

Resultados

La diferencia en el descenso de LDL a las 24 semanas (atorvastatina 20mg + alirocumab) fue de -39.1% (-22.2 a -55.9) ($p < 0,0001$) en comparación con atorvastatina 40mg y del -23.06% (-6.5 a -40.7) ($p = 0.0004$) en comparación con ezetimibe 10mg más atorvastatina 20mg.

La diferencia en el descenso de LDL a las 24 semanas (atorvastatina 40mg + alirocumab) fue de -49.2% (-33.5 a -65) ($p < 0,0001$) en comparación con atorvastatina 80mg ; del -32.6% (-16.9 a -48.4) ($p < 0.0001$) en comparación con rosuvastatina 40mg y del -31.4% (-15.4 a -47.4) ($p < 0,0001$) en comparación con ezetimibe 10mg más atorvastatina 40mg.

Estudio Odyssey Options II. Farnier M et al. Atherosclerosis. 2016 Jan;244:138-46.

Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico, de 24 semanas de duración.

Se incluyeron 305 sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (13%) o hipercolesterolemia no familiar (87%) y alto o muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que no habían alcanzado los niveles de LDL objetivo tras rosuvastatina 10mg o 20mg.

Los sujetos tratados con rosuvastatina 10mg fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir:

- Tratamiento del grupo activo: Alirocumab 75 mg SC cada 2 semanas durante 24 semanas y rosuvastatina 10mg/24h. La dosis de Alirocumab se aumentó a 150 mg cada 2 semanas a partir de la semana 12 si $LDL \geq 70$ mg / dl (1,81 mmol / l) o $LDL \geq 100$ mg / dl (2,59 mmol / l), según la historia clínica, en la semana 8, (N = 49)
- Tratamiento del grupo control 1: Ezetimibe 10mg y rosuvastatina 10mg una vez al día durante 24 semanas.(N =48)
- Tratamiento del grupo control 2: Rosuvastatina 20mg una vez al día durante 24 semanas (N = 48)

Los sujetos tratados con rosuvastatina 20mg fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir:

- Tratamiento del grupo activo: Alirocumab 75 mg SC cada 2 semanas durante 24 semanas y rosuvastatina 20mg/24h. La dosis de Alirocumab se aumentó a 150 mg cada 2 semanas a partir de la semana 12 si $LDL \geq 70$ mg / dl (1,81 mmol / l) o $LDL \geq 100$ mg / dl (2,59 mmol / l), según la historia clínica, en la semana 8,. (N =54)
- Tratamiento del grupo control 1: Ezetimibe 10mg y rosuvastatina 20mg una vez al día durante 24 semanas.(N =53)
- Tratamiento del grupo control 2: Rosuvastatina 40mg una vez al día durante 24 semanas.(N =53)

Resultados

La diferencia en el descenso de LDL a las 24 semanas (rosuvastatina 10mg + aliocumab) fue de -34.2% (-19.3 a -49.2) (p <0,0001) en comparación con rosuvastatina 20mg y del -36.1% (-20.7 a -51.5) (p<0.0001) en comparación con ezetimibe 10mg mas rosuvastatina 10mg. La diferencia en el descenso de LDL a las 24 semanas (rosuvastatina 20mg + aliocumab) fue de -20.03% (-45.8 a 5.1) (p=0.0453) en comparación con rosuvastatina 40mg y del -25.3% (-50.9 a 0.3) (p=0.0136) en comparación con ezetimibe 10mg mas rosuvastatina 20mg.

Estudio Odyssey Long Term . Robinson JG et al. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1489-99.

Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico, de 78 semanas de duración.

Se incluyeron 2310 sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (18%) o hipercolesterolemia no familiar (82%) y muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular, cuyos niveles de LDL no se controlaron adecuadamente con dosis máximas toleradas de estatinas, con o sin otro tratamiento hipolipemiante.

Los sujetos fueron aleatorizados 2:1 a recibir :

- Tratamiento del grupo activo: Aliocumab 150 mg SC cada 2 semanas durante 78 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). (N = 1530)
- Tratamiento del grupo control: Placebo SC cada 2 semanas durante 78 semanas (junto con dosis máxima de estatinas tolerada). (N = 780)

Resultados

La diferencia en el descenso de LDL a las 24 semanas (variable secundaria) fue de -61.9% (-59.4 a -64.3) (p <0,0001) con aliocumab en comparación con el placebo. Los resultados fueron consistentes a las 78 semanas.

La diferencia en comparación con el placebo fue estadísticamente significativa en la semana 24 en todos los lípidos/lipoproteínas.

RESUMEN DE RESULTADOS

Resultados Aliocumab					
	Combo I	Combo II	Options I	Options II	Long Term
Variable evaluada en el estudio	<i>Vs placebo</i>	<i>Vs ezetimibe</i>	<i>Vs ezetimibe</i>	<i>Vs ezetimibe</i>	<i>Vs placebo</i>
% Reducción c-LDL semana 24 (variable principal)	-50% <0.0001	-31% <0.0001	-28% <0.0001	-29% <0.0001	-64% <0.0001
% Reducción Total-colesterol semana 24	-25% <0.0001	-15% <0.0001	-17% <0.0001	-15% <0.0001	-38% <0.0001
Apo B (% cambio a 24 semanas)	-36% <0.0001	-22% <0.0001	-25% <0.0001	-21% <0.0001	-54% <0.0001
c-HDL (% cambio 24 sem)	7.3% <0.0001	8.1% <0.0001	5,2% 0.0306	7.3% 0.0026	4.6% <0.0001
Apo A1 (% cambio 24 sem)	5.8% 0.0002	6.3% <0.0001	7.2% <0.0001	4.7% 0.0142	2.8% <0.0001
TG (% cambio sem 24)	-0.6% 0.8699	-0.3% 0.9117	-7.2% 0.0568	-0,2% 0.9632	-17% <0.0001
Lipoproteína A (% cambio 24 sem)	-15% <0.0001	-22% <0.0001	-20% <0.0001	-20% <0.0001	-26% <0.0001

5.4.-Hipercolesterolemia e intolerancia a estatinas EVOLOCUMAB

Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 17;63(23):2541-8.

-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	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
Variables coprimarias					
% Reducción c-LDL semana 12	-18% (-23 a -13)	-56% (-60 a -52)	-38% (-44 a -32)	<0,0001	NA
Diferencia en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-19% (-24 a -15)	-56% (-60 a -53)	-38% (-44 a -32)	<0,0001	NA
Proporción de pacientes que alcanzan objetivo (según riesgo).	3 (6%)	76 (74%)	-68% (-57 a -79)	<0,0001	2 (2-2)
- Alto riesgo (objetivo <100 mg/dL)	2 (7%)	36 (77%)			
- Riesgo intermedio (objetivo <130 mg/dL)	1 (8%)	28 (80%)			
- Bajo riesgo (objetivo <160 mg/dL)	0 (0%)	12 (92%)			
Apo B (% cambio a 12 sem)	-13.0 (-17.5 a -8.4)	-45.8 (-49.4 a -42.3)	-32.9 (-38.0 a -27.7)	<0.0001	NA
c-HDL (% cambio 12 sem)	1.8 (-2.6 a 6.2)	5.3 (2.0-8.6)	3.6 (-1.5 a 8.6)		
Apo A1 (% cambio 12 sem)	1.1 (-2.4 a 4.6)	5.2 (2.4-7.9)	4.1 (0.1-8.0)		
Lipoproteína A (% cambio 12 sem)	-1.7 (-8.8 a 5.3)	-27.0 (-32.5 a -21.5)	-25.3 (-33.3 a -17.3)	<0.0001	NA

ALIROCUMAB

Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. Journal of Clinical Lipidology (2015) 9, 758–769

-Nº de pacientes: 311.

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

-Tratamiento:

Grupo experimental:

Alirocumab Alirocumab 75mg Q2W*+placebo Ezetimibe QD

*Ajuste de dosis a 150 mg Q2W previsto en la semana 12 si el c-LDL en la semana 8 es ≥ 100 mg/dL. Por error se ajustó la dosis a aquellos pacientes con c-LDL ≥ 70 mg/dL)

Grupo Control:

Ezetimibe 10mg QD + placebo AlirocumabQ2W (122 pacientes).

ATV20: atorvastatina 20mg QD + placebo Alirocumab Q2W (63 pacientes).

-Criterios de inclusión:

Pacientes con antecedentes demostrados de intolerancia a las estatinas y con riesgo CV moderado, alto o muy alto; intolerantes a estatinas.

Los pacientes que tomaban secuestradores de ácidos biliares, ácido nicotínico, fenofibrato o ácidos omega 3 podían continuar tomándolos durante el estudio; los pacientes no podían continuar tomando ezetimiba, estatinas, arroz de levadura roja o fibratos que no fueran fenofibratos (cualquier paciente tomando ezetimiba, dosis de estatinas no aprobadas, extracto de arroz de levadura roja o fibrato que no fuera fenofibrato, entraron en un periodo de lavado de 2 semanas tras la selección

Se estratificó a los pacientes según historia de infarto de miocardio o ictus isquémico.

-Pérdidas: Ninguna

-Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Ezetimiba 10 mg + placebo cada 2 semanas N=122	Evolocumab 140 mg cada 2 semanas + placebo N=103	Diferencia	p	NNT (IC 95%)
% Reducción c-LDL \pm DE semana 24	-14.6% \pm 2.2	-45.0% \pm 2.2	-30.4% \pm 3.1	<0,0001	NA
Apo B (% cambio a 24 sem)	-36.3 \pm 1.7	-11.2 \pm 2.7	-25.1 \pm 2.4	p<0.0001	NA
No c-HDL (% cambio 24 sem)	-40.2 \pm 1.7	-14.6 \pm 1.7	-25.6 \pm 2.4	p<0.0001	NA
TC (% cambio 24 sem)	-31.8 \pm 1.4	-10.9 \pm 1.4	-20.8 \pm 1.9	p<0.0001	NA
Apo A1 (% cambio 24 sem)	-25.9 \pm 2.4	-7.3 \pm 2.5	-18.7 \pm 3.5	p<0.0001	NA
TG (% cambio 24 sem)	-9.3 \pm 2.7	-3.6 \pm 2.8	-5.7 \pm 3.9	p=0.14	
C-HDL (% cambio 24 sem)	+7.7 \pm 1.7	+6.8 \pm 1.7	+0.9 \pm 2.4	p=0.70	
Lipoproteína A (% cambio 24 sem)	+4.8 \pm 1.2	+2.9 \pm 1.2	+1.9 \pm 1.7	p=0.28	

5.5.-Estudios de extensión

EVOLOCUMAB

Estudios Osler 1-2. Sabatine M. NEJM 2015; 372:1500-9

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 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.

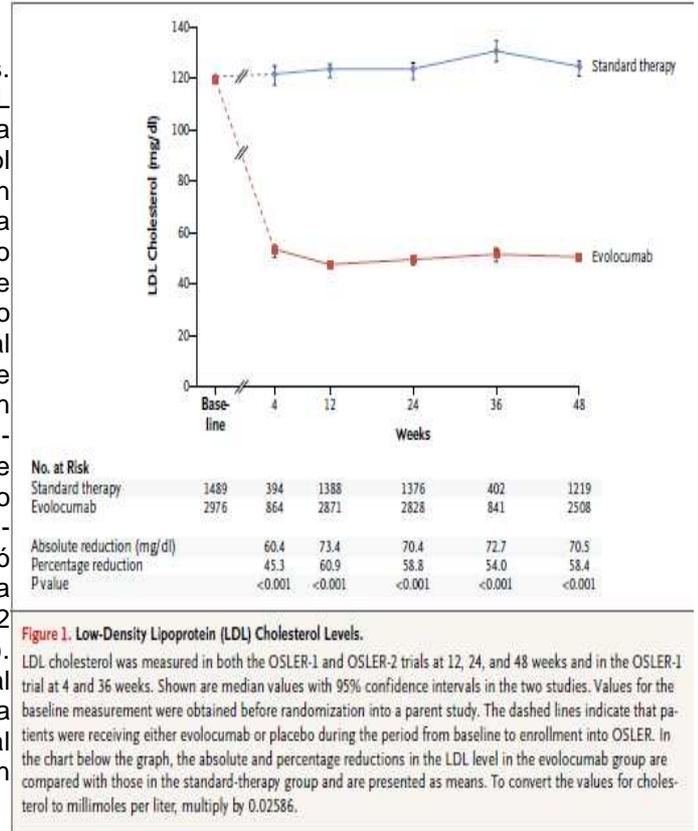
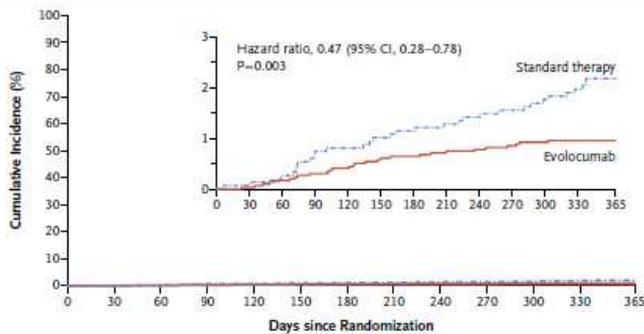


Figure 1. Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels.

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.

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).



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.

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)	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)	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.

Limitaciones:

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.

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 hipolipemiante 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 hipolipemiante observado. Se está realizando un ensayo clínico 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.

ALIROCUMAB

Evaluación de los acontecimientos cardiovasculares (CV)

Según Ficha Técnica, se está llevando a cabo actualmente un ensayo de resultados cardiovasculares cuyo criterio de valoración principal son los acontecimientos adversos cardiovasculares graves adjudicados (AACG, es decir, muerte por cardiopatía isquémica (CI), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que requiera hospitalización).

En los análisis predefinidos de los estudios agrupados de fase III no se encontraron hasta el momento diferencias en los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación, consistentes en muerte por cardiopatía isquémica (CI), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que requiera hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización:

110 pacientes (3,5 %) del grupo de alirocumab y en 53 pacientes (3,0 %) del grupo de control, HR= 1,08 (IC 95 %: de 0,78 a 1,50).

Tampoco hubo diferencias en los AACG confirmados mediante adjudicación: 52 pacientes del grupo de alirocumab (1,6%) vs 33 pacientes (1,8%) del brazo placebo. HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).

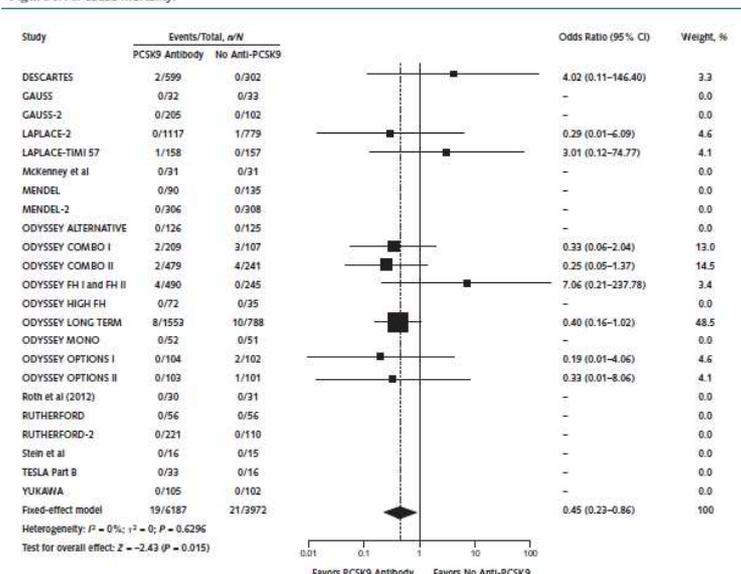
5.6. Metanálisis

Navarese EP, Kołodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Jul 7;163(1):40-51

Metanálisis con 24 EC randomizados fase II-III que incluyeron 10159 pacientes. Evaluaron el efecto de los anti-pcsk9 sobre los resultados en salud.

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 ($I^2 = 0\%$).

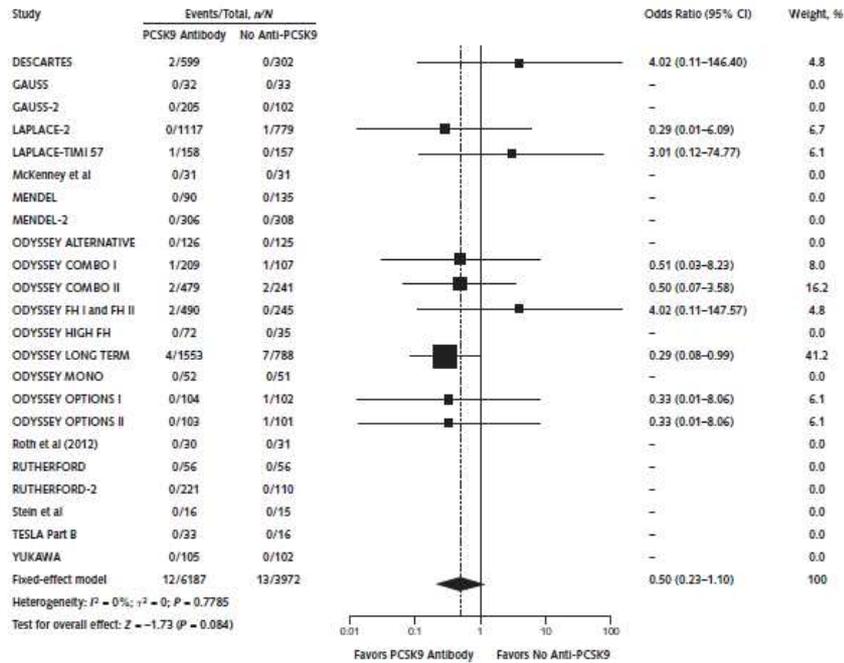
Figure 1. All-cause mortality.



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; I2 = 0%).

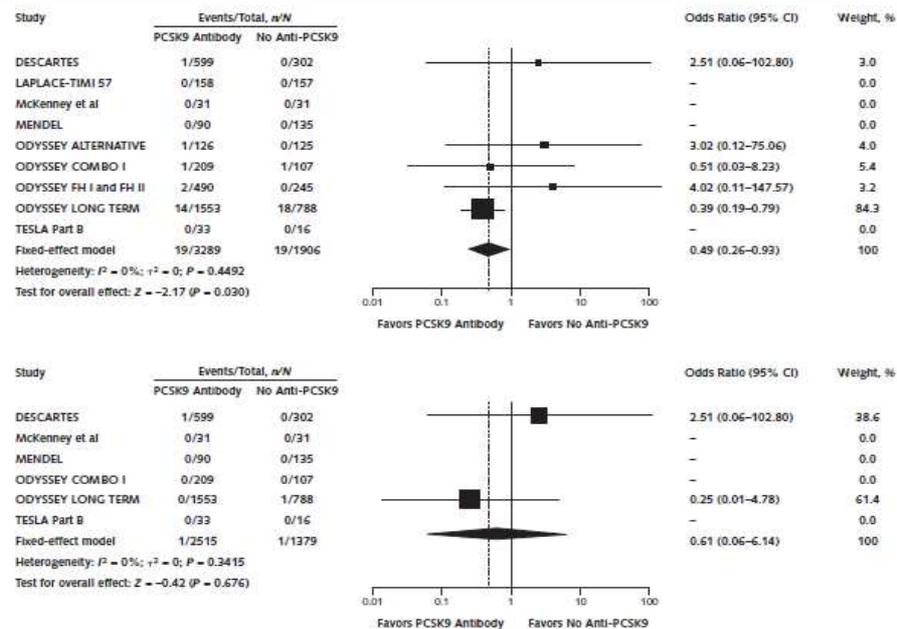
Figure 2. Cardiovascular mortality.



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, Lhermuisier T, Baker NC et al. The impact of proprotein convertase subtilisi

nkexin 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), I2 =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

High-dose PCSK9 inhibitors vs placebo in primary hypercholesterolemia*					
Outcomes	Number of trials (n)	Weighted event rates		At 12 to 78 wk	
		PCSK9 inhibitors	Placebo	RRR (95% CI)	NNT (CI)
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%	RRI (CI) 133% (11 to 388)	NNH (CI) 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 potenciales 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.

COMPARACION EVOLOCUMAB frente a ALIROCUMAB

No existe ningún ensayo de comparación directa entre ambos fármacos.

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.

Evolocumab y alirocumab logran reducciones adicionales del cLDL que se sitúan en torno al 40% frente a ezetimiba y el 70% 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.

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

Fármaco	INTENSIDAD BAJA Reducción c-LDL <30%		INTENSIDAD MODERADA Reducción c-LDL 30-50%		INTENSIDAD ALTA Reducción c-LDL ≥50%		
Estatinas							
Atorvastatina			10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Rosuvastatina			5 mg	10 mg	20 mg		40 mg
Simvastatina		10 mg	20 mg	40 mg			
Otros hipolipemiantes							
Alirocumab*						75 mg cada 2 semanas 150 mg cada 4 semanas	150 mg cada 2 semanas
Evolocumab*							140 mg cada 2 semanas
Ezetimiba		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 alcanzar la reducción deseada de C-LDL".							

6.- Evaluación de la seguridad

6.1.-Evolocumab

Según recoge la Ficha Técnica, las reacciones farmacológicas adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos pivotaes en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta, con las dosis recomendadas, fueron nasofaringitis (4,8%), infección respiratoria del tracto superior (3,2%), dolor de espalda (3,1%), artralgia (2,2%), gripe (2,3%) y náuseas (2,1%). El perfil de seguridad de la población con hipercolesterolemia familiar homocigótica coincidía con el que presentaba la población con hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta.

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 resultados de los pacientes incluidos en ensayos clínicos recogidos en la publicación de los estudios OSLER1-2 se observan en la siguiente tabla:

Supplemental Table S3 – Adverse Events

Adverse event*	Evolocumab plus standard of care	Standard of care alone
	(N=2976) n (%)	(N=1489) n (%)
Nasopharyngitis	280 (9.4)	140 (9.4)
Upper Respiratory Tract Infection	160 (5.4)	71 (4.8)
Arthralgia	137 (4.6)	48 (3.2)
Back Pain	124 (4.2)	55 (3.7)
Headache	106 (3.6)	32 (2.1)
Influenza	106 (3.6)	45 (3.0)
Cough	105 (3.5)	48 (3.2)
Pain In Extremity	99 (3.3)	32 (2.1)
Myalgia	89 (3.0)	43 (2.9)
Fatigue	83 (2.8)	15 (1.0)
Urinary Tract Infection	83 (2.8)	34 (2.3)
Diarrhoea	81 (2.7)	27 (1.8)
Muscle Spasms	73 (2.5)	29 (1.9)
Osteoarthritis	72 (2.4)	24 (1.6)
Musculoskeletal Pain	62 (2.1)	30 (2.0)
Dizziness	56 (1.9)	26 (1.7)
Nausea	53 (1.8)	15 (1.0)
Oropharyngeal Pain	47 (1.6)	20 (1.3)
Vomiting	46 (1.5)	10 (0.7)
Gastroenteritis	44 (1.5)	12 (0.8)
Insomnia	44 (1.5)	16 (1.1)
Rash	43 (1.4)	12 (0.8)
Constipation	40 (1.3)	11 (0.7)
Gastroesophageal Reflux Disease	40 (1.3)	19 (1.3)
Injection Site Bruising	38 (1.3)	0 (0.0)
Non-Cardiac Chest Pain	36 (1.2)	15 (1.0)
Injection Site Erythema	35 (1.2)	0 (0.0)
Contusion	34 (1.1)	14 (0.9)
Diabetes Mellitus	34 (1.1)	11 (0.7)
Injection Site Pain	33 (1.1)	0 (0.0)
Muscle Strain	33 (1.1)	12 (0.8)
Abdominal Pain	32 (1.1)	12 (0.8)
Anxiety	32 (1.1)	11 (0.7)
Abdominal Pain Upper	31 (1.0)	11 (0.7)
Dyspepsia	31 (1.0)	14 (0.9)
Dyspnoea	31 (1.0)	11 (0.7)
Oedema Peripheral	31 (1.0)	10 (0.7)
Vertigo	31 (1.0)	10 (0.7)
Neck Pain	30 (1.0)	6 (0.4)
Influenza Like Illness	29 (1.0)	13 (0.9)

* AEs that had a frequency $\geq 1\%$ in the evolocumab arm and that were more frequent with evolocumab

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.

6.2.-Alirocumab

Según Ficha Técnica, 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 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 ensayos en fase III.

Sistema de Clasificación de Organos	Frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Urticaria, eccema numular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección**	

* incluyendo principalmente dolor orofaríngeo, rinitis, estornudos

** incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad

6.3.-Plan de 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.

La información sobre eficacia y seguridad de evolocumab y alirocumab es aún limitada. 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.

Evolocumab y Alirocumab han 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.

Se dispone de datos de los fármacos a dosis menores de las autorizadas en Ficha técnica provenientes de los estudios en fase II, que pueden ayudar a plantear estrategias de reducción de dosis.

Experiencia con dosis optimizadas:

Dosis inferiores de Evolocumab a 140 mg administradas cada dos semanas, como es el caso de la administración de 105 mg cada dos semanas, y mayores que ésta, 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.

Phase 2	N	Doses used	LDL-C at 12 weeks (%)	Vs Ezetimibe (%)
Primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia				
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		

También se encuentran resultados en este mismo sentido con Alirocumab:

Phase 2 studies completed			Change in LDL-C at 12 weeks (%) vs placebo	
Study DFI11565	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy and safety of five doses and two dose regimens of SAR236553 over 12 weeks in patients with primary hypercholesterolemia and LDL-cholesterol \geq 100 mg/dL (\geq 2.59 mmol/L) on ongoing stable atorvastatin therapy			
	N= 183	12 weeks	50 mg Q2W	-35
			100 mg	-59
			150 mg	-67
			200 mg Q4W	-38
			300 mg	-43

7.- Evaluación del coste

Coste tratamiento

En las situaciones clínicas previstas, Evolocumab se adiciona a la terapia hipolipemiente prevista.

	Evolocumab 140mg E/1	Alirocumab 75/150mg	Evolocumab 420 mg
Coste HURS	198,24 €	192,4 €	PRESENTACION NO DISPONIBLE
Posología	1/ cada 2 semanas	1/ cada 2 semanas	1/mes
Coste Tto año	5.154,24 €	5.002,4 €	-

Impacto presupuestario:

M Interna estima unos 100 pacientes/año.

Cardiología estima en unos 50 pacientes/año.

Total impacto anual: aproximadamente 715.000 euros/año.

Coste eficacia incremental (CEI)

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%)
OSLER 1-2	% 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.

Con Alirocumab no hay diferencias en eventos en los estudios exploratorios, por lo que no se puede hacer si quiera coste eficacia incremental.

Posibles ahorros

Según uno de los solicitantes, puede existir el siguiente ahorro:

- Menor uso de recursos sanitarios relacionados con el seguimiento posterior a un evento cardiovascular (visitas médicas, etc)
- Sesiones de aféresis en el caso de pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (y también heterocigota).

Sesiones de aféresis: La LDL-aféresis es el tratamiento de elección para los pacientes con Hipercolesterolemia familiar y ha demostrado tener un efecto beneficioso en la aterosclerosis aórtica y coronaria (Vuorio et al, 2010), mejorando la supervivencia. Permite la eliminación específica de C-LDL y Lp(a) con una disminución plasmática del 50-75% cuando se realiza semanalmente o cada dos semanas (Thompson et al, 2010). Con la evidencia disponible se recomienda su indicación en las siguientes situaciones (Thompson et al, 2010; Szczepiorkowski et al, 2010; Mata et al, 2015):

- Hipercolesterolemia familiar homocigota a partir de los 6 años y siempre antes de los 10 años;
- Hipercolesterolemia familiar con enfermedad coronaria sintomática y C-LDL > 200 mg/dl a pesar de tratamiento farmacológico intenso, y
- Hipercolesterolemia familiar con enfermedad coronaria progresiva sin posibilidades de revascularización y C-LDL > 125 mg/dl y Lp(a) > 60 mg/dl a pesar de tratamiento farmacológico intenso

El coste anual de la aféresis es considerable, habiéndose estimado un coste anual en España entre 23.721€ y 84.717€ (en función de la técnica utilizada y la frecuencia de las sesiones) (Atienza et al, 2011).

Es complicado poder hacer una estimación de los ahorros relacionados con las sesiones evitadas ya que depende de diversos factores como la disponibilidad de la técnica, disposición del pacientes a someterse al procedimiento, etc; pero parece obvio que el potencial de ahorro es muy elevado debido a la eficacia de los fármacos y al alto coste de este procedimiento.

8.-Evaluación por organismos independientes

IPT:

Evolocumab

Evolocumab ha demostrado una reducción sustancial de los niveles de C-LDL en diversas poblaciones. No obstante, dada la ausencia de estudios de morbi-mortalidad en el momento actual y la limitada información sobre la seguridad a largo plazo, su uso se considerará preferentemente en las siguientes situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de C-LDL en las cuales existen opciones de tratamiento muy limitadas, siempre asociado a una dieta baja en grasas y a la dosis máxima tolerada de estatinas. En concreto *Evolocumab 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;*
- 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.*

Alirocumab

IPT no disponible

NICE

Evolocumab

Evolocumab, alone or in combination with other lipid-lowering therapies, is recommended as an option for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia, only if:

- the dosage is 140 mg every 2 weeks **and**
- the person has:
 - ~ primary non-familial hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia with progressive, symptomatic cardiovascular disease (CVD), and persistently high low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations above 4.0 mmol/litre despite maximal tolerated lipid-lowering therapy **and**
 - statin therapy is not tolerated (as defined in NICE's guideline on familial hypercholesterolaemia: identification and management) **or**
 - initial statin therapy is contraindicated
 - ~ primary heterozygous-familial hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia with progressive, symptomatic CVD, and persistently high LDL-C concentrations above 4.0 mmol/litre despite maximal tolerated lipid-lowering therapy
 - ~ severe primary heterozygous-familial hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia without CVD, with pre-treatment LDL-C concentrations above 8.0 mmol/litre and persistently high LDL-C concentrations above 4.0 mmol/litre despite maximal tolerated lipid-lowering therapy **and**
 - statin therapy is not tolerated (as defined in NICE's guideline on familial hypercholesterolaemia: identification and management) **or**
 - initial statin therapy is contraindicated **and**
 - the company provides evolocumab with the discount agreed in the patient access scheme.

Alirocumab (provisional, el informe está en fase de consultas y alegaciones)

Recommendations

Alirocumab is not recommended within its marketing authorisation for treating primary hypercholesterolaemia (heterozygous-familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia in adults.

The committee concluded that alirocumab is clinically effective in reducing LDL-c levels when compared with placebo, ezetimibe or statins in people with hypercholesterolaemia. However, it was concerned that alirocumab had not been compared with the combination therapy of ezetimibe plus a statin, in the large population of people with non-familial hypercholesterolaemia.

“The committee also noted that the trials were not able to provide robust information on important cardiovascular outcomes. They concluded that, although it was reasonable to infer that alirocumab would reduce cardiovascular events, the extent of this reduction was uncertain. “The committee further recognised that most of the value for money analyses resulted in ICERs exceeded the range normally considered to be a cost-effective use of NHS resources (up to £20,000–30,000 per QALY gained). “In view of these concerns, the committee concluded that alirocumab could not be considered a cost effective use of NHS resources for people with hypercholesterolaemia.”

9.- Conclusiones

▪ Eficacia:

Se trata de dos nuevos anticuerpos monoclonales que han demostrado, con un nuevo mecanismo de acción, reducir el colesterol en pacientes con hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, frente a placebo y a ezetimibe.

No existen datos aún maduros de su eficacia en morbi-mortalidad. Los primeros datos exploratorios suponen una reducción a un año de eventos cardiovasculares, estadísticamente significativa favorable a Evolocumab. Sin embargo supone un NNT de 94 (IC95% 53-334). Los datos exploratorios de Alirocumab no ofrecen diferencias. Se esperan los resultados de ambos en eventos cardiovasculares procedentes de estudios en marcha diseñados a tal fin.

Los datos actuales de ambos fármacos unidos disminuyen la mortalidad por todas las causas, pero no la mortalidad por causas cardiovasculares ni eventos cardiovasculares mayores.

▪ Seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentes fueron fueron nasofaringitis (4,8%), infección respiratoria del tracto superior (3,2%), dolor de espalda (3,1%), artralgia (2,2%), gripe (2,3%) y náuseas (2,1%). El perfil de seguridad de la población con hipercolesterolemia familiar homocigótica coincidía con el que presentaba la población con hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta.

Con Evolocumab se han detectado trastornos neurocognitivos en pacientes que alcanzaban cifras de colesterol muy bajas.

En cualquier caso, y como todo nuevo fármaco, el perfil de seguridad real se irá conociendo progresivamente.

▪ Coste

El coste eficacia incremental, con los datos de variables finales disponibles, aún inmaduros, los harían ineficientes. El impacto económico previsto para el hospital está en 715,000 euros. Con los resultados exploratorios ahora mismo disponibles, supondría que tratando 150 pacientes, se evitarían 2 eventos cardiovasculares en el primer año, compatible también con llegar a 3 o a ninguno.

Planteamiento:

La CFT debe evaluar el beneficio clínico y el coste eficacia que supone incorporar este tratamiento.

- Si se acepta la eficacia, seguridad y eficiencia, aunque los fármacos no aportan exactamente las mismas evidencias cada uno (indicaciones, comparadores, tiempo de evaluación, seguridad, etc), los resultados en descenso de colesterol son similares, y podría seleccionarse uno de los dos, en función de la oferta más eficiente para el hospital.
- La entrada de pacientes y su seguimiento debería hacerse en una comisión donde estuviesen representados los servicios prescriptores y farmacia.
- El inicio y la continuación de tratamiento se debería ajustar a unos criterios de uso restringidos por establecer definitivamente (a valorar los ya propuestos en la GINF)
- 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.

10.- Bibliografía.

- Sierra FJ, Gavira R. Evolocumab en pacientes con hipercolesterolemia. Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Jerez. Marzo 2016.
- EPAR - European Public Assessment Report. Repatha®. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: www.ema.europa.eu
- EPAR - European Public Assessment Report. Praluent®. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: www.ema.europa.eu
- Ficha Técnica de Repatha®. AEMPS. Disponible en: www.aemps.gob.es
- Ficha Técnica de Praluent®. AEMPS. Disponible en: www.aemps.gob.es
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2015; 385: 331–340.
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2015; 385: 341–350.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimiba added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia; the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2014;311:1870-1882.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541–2548
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Eng J Med* 2014;370:1809-1819.
- INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Fecha de publicación: 3 de marzo de 2016
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE .Appraisal consultation document. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia . <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag498/documents> (Versión provisional consultada 4/3/2016)
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE .Appraisal consultation document. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia . <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag498/documents> (Versión provisional consultada 4/3/2016)
- Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Boersma E, van Geuns RJ, Serruys PW, Kardys I, Akkerhuis KM. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2016 Mar 11;248:117-122
- Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guijarro C, Mostaza J, López Miranda J, Pintó X; en nombre de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis on indications of inhibitors of PCSK9. *Clin Investig Arterioscler*. 2016 Mar 11. pii: S0214-9168(16)00020-6. doi: 10.1016/j.arteri.2016.02.001
- Navarese EP, Kołodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7;163(1):40-51
- 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
- Santos RD. Review. PCSK9 inhibitors reduce mortality but increase neurocognitive events in hypercholesterolemia. *Ann Intern Med*. 2016 Mar 15;164(6):JC3
- Navarese EP, Kołodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibodies for Acute Coronary Syndrome A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2016 doi: 10.7326/M15-2994

- Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langsler G, Lorenzato G et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014 Jun;28(3):281-9.
- Kereikes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. 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 Jun;169(6):906-915.e13. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.004. Epub 2015 Mar 13.
- Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015 May 14;36(19):1186-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv028. Epub 2015 Feb 16.
- Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015 Aug;100(8):3140-8. doi: 10.1210/jc.2015-1520. Epub 2015 Jun 1.
- Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016 Jan;244:138-46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.010. Epub 2015 Nov 14.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of Clinical Lipidology* (2015) 9, 758–769