

# **INFORME SOBRE LA SEGURIDAD, EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE ALIROCUMAB Y EVOLOCUMAB EN LA REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES A LARGO PLAZO, Y ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO**

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Dirección Médica del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil.

En este informe se estima el impacto presupuestario al año de dos nuevos medicamentos para la hipercolesterolemia (Praluent® y Repatha®), se analizan los estudios disponibles sobre la eficacia y seguridad a largo plazo en la reducción de eventos cardiovasculares con estos dos fármacos y se establecen recomendaciones para su utilización en el Servicio Canario de la Salud. Se ha contado con expertos que han colaborado en la revisión externa de una versión previa del documento y con representantes de la industria implicada que han aportado documentación y han presentado alegaciones a versiones previas del informe. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles y han sido formuladas a partir de conocimiento disponible que ha sido considerado válido, tras haber recibido y valorado todas las opiniones aportadas por los revisores externos y por la industria.

**Fecha de solicitud del informe:** 18 de agosto de 2016

**Fecha de primera versión del informe:** 1 de febrero de 2017

**Fecha de informe definitivo:** 27 de abril de 2017

**Responsable y persona de contacto:** Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

**Autores del informe:** Lidia García Pérez, Renata Linertová, Laura Vallejo Torres, Vanesa Ramos García, Pedro Serrano Aguilar

Resumen:

**Tecnologías evaluadas:** Alirocumab (PRALUENT®), Evolocumab (REPATHA®).

**Indicación:** Hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia no familiar, dislipidemia mixta

**Efectividad y seguridad:** Tanto alirocumab como evolocumab han demostrado ser eficaces en la reducción de colesterol LDL en personas con hipercolesterolemia familiar y en personas con hipercolesterolemia no familiar y riesgo cardiovascular elevado. Un reciente ensayo clínico aleatorizado concluye que evolocumab reduce eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto miocardio o ictus) en pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente evidente y en tratamiento con estatinas en un plazo de 2 años.

**Coste e impacto presupuestario:** No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en España. El coste farmacológico anual por paciente es de 4956,10 €. Se estima que el coste de tratar a los pacientes con hipercolesterolemia familiar con estos tratamientos puede variar de 630.000 a 775.000 € desde la perspectiva del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria y de 3,3 a 4 millones desde la perspectiva del Servicio Canario de la Salud (SCS).

Se recomienda financiar el tratamiento con inhibidores de PCSK9 en el SCS bajo las siguientes condiciones:

- En el estricto marco de las indicaciones recogidas en los Informes de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de forma que pacientes que no cumplan dichas indicaciones sean tratados con las alternativas hasta ahora disponibles;
- Orientando las recomendaciones de uso hacia aquellos pacientes que cumplan los criterios establecidos en el documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis con el fin de asegurar la optimización de los resultados de salud (priorizando la cobertura de los pacientes con más necesidad) y limitando el impacto sobre el presupuesto hospitalario;
- Y sujeto a: 1) el establecimiento de un protocolo unificado para todos los hospitales donde se recoja explícitamente las indicaciones y las pautas de tratamiento, los instrumentos para la valoración de la intolerancia a las estatinas de acuerdo a las definiciones clínicas establecidas y la adherencia y compromiso del paciente con tratamientos y hábitos saludables, entre otros aspectos; y 2) mecanismos de control de la prescripción, especialmente en pacientes con hipercolesterolemia no familiar y pacientes con dislipidemia mixta, y en los casos de intolerancia a las estatinas.

## 1. INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia es una alteración muy frecuente de los niveles lipídicos en sangre, formando parte de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (1). En 2014, estas enfermedades fueron la primera causa de muerte en la población española y se prevé que de aquí a 2030 continúen siendo la principal causa de muerte, afectando a casi 23,6 millones de personas (2,3).

De entre todos los tipos de hipercolesterolemias, aproximadamente el 70% son hipercolesterolemias puras y el 25% dislipidemias mixtas (alteración en los niveles de lípidos plasmáticos) (4). Como norma general podemos distinguir dos tipos de hipercolesterolemias: la hipercolesterolemia primaria o poligénica (también llamada no familiar) y la hipercolesterolemia familiar (HF). La primera de ellas es la más frecuente y representa el 80% de las hipercolesterolemias primarias, siendo causa de la interacción de varios genes con factores ambientales, especialmente con una alimentación rica en grasas saturadas (5,6).

La HF se caracteriza por concentraciones muy altas de colesterol LDL en sangre (C-LDL). Es una enfermedad de origen genético de transmisión autosómica dominante debido principalmente a mutaciones en el gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (7). Se manifiesta desde el nacimiento y causa un aumento en los niveles plasmáticos de C-LDL, xantomas y enfermedad coronaria prematura. La Fundación de Hipercolesterolemia Familiar estima que en España hay unas 100.000 personas que padecen HF. Históricamente, la prevalencia de la forma heterocigota (HFHe) se ha estimado en una de cada 500 personas y la frecuencia de la forma homocigota (HFHo) en una de cada millón de personas, aunque estos valores podrían estar infraestimados (8,9).

Actualmente se dispone de varios fármacos para tratar los niveles elevados de C-LDL en pacientes con alto riesgo de ECV. El fármaco de primera elección son las estatinas, las cuales se prescriben a dosis necesarias para alcanzar el objetivo terapéutico de C-LDL propuesto y disminuir el riesgo de presentar eventos cardiovasculares futuros, disminuyendo por tanto el riesgo de mortalidad (10-12). En los casos en los que la estatina se administra a dosis máxima tolerada y su porcentaje de reducción no logra el objetivo terapéutico de C-LDL prefijado, se puede combinar con otros fármacos hipolipimiantes (ezetimiba, fenofibratos o resinas) como tratamiento añadido o en los casos de intolerancia a estatinas como monoterapia. Estudios clínicos han demostrado que tanto la ezetimiba en monoterapia como en combinación con estatinas han reducido el C-LDL entre un 15%-20% en pacientes con hipercolesterolemia (11,12).

Un alto porcentaje de pacientes con HF son tolerantes al tratamiento farmacológico con hipolipimiantes, pero únicamente entre un 3% y un 29% alcanzan niveles objetivo de C-LDL (reducción del colesterol <100 mg/dl) (13). Recientemente, los resultados del registro de datos clínicos español SAFEHEART, indican que de los 2752 pacientes diagnosticados con HF, con tratamiento hipolipimiente de alta intensidad y con un seguimiento a 5 años, sólo un 11,2% presentan niveles de colesterol inferiores a 100 mg/dl (14). Además, existe una proporción significativa de pacientes (entre un 10%-15%) que presentan reducciones insuficientes en sus niveles de C-LDL debido a intolerancia parcial o completa a las estatinas (15). Con el objetivo de dar respuesta a las necesidades no cubiertas en esta población, han sido probados en diversos ensayos

clínicos dos nuevos fármacos, alirocumab y evolucumab, autorizados en 2015 por la Agencia Europea del Medicamento y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Estos dos nuevos fármacos, alirocumab y evolucumab, son principios activos que pertenecen a la nueva clase de hipolipemiantes inhibidores de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/ kexina tipo 9). La PCSK9 se une a receptores de lipoproteínas de baja densidad (R-LDL) en el hígado y evita así la degradación de R-LDL. Como el R-LDL es el principal receptor que elimina la LDL circulante, la administración de alirocumab y evolucumab tiene como consecuencia una reducción del C-LDL en sangre (16,17).

Hasta el momento, alirocumab y evolucumab han demostrado una reducción significativa de los niveles de C-LDL en pacientes con HFHe, hipercolesterolemia poligénica e hiperlipemia. Debido a la ausencia de estudios de morbi-mortalidad en el momento actual y a la limitada información disponible sobre la seguridad a largo plazo, se hace necesario buscar y analizar nuevos estudios que demuestren la seguridad y eficacia de estos dos fármacos en la reducción de eventos vasculares a largo plazo (18,19). Además, su alto coste justifica la necesidad de estudios de coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario contextualizados al ámbito español.

Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis han emitido una declaración de consenso basada en las distintas guías de práctica clínica y ensayos clínicos disponibles sobre los inhibidores de la PCSK9, y su uso en grupos de población de alto riesgo con determinadas características (20). Recomiendan considerar el uso de este tipo de fármacos en los siguientes casos:

<b>Tabla 1. Pacientes en los que se podría considerar el uso de inhibidores de PCSK-9</b>		
<b>Grupo de pacientes</b>	<b>Tratamiento previo</b>	<b>Criterios para considerar inhibidores de PCSK-9</b>
ECVA* o diabetes mellitus con daño orgánico (proteinuria por ejemplo) o un factor de riesgo mayor**	Dosis máximas toleradas de estatinas + ezetimiba	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C-LDL &gt;140 mg/dl</li> <li>• Rápida progresión de eventos cardiovasculares y C-LDL &gt;100 mg/dL</li> </ul>
HFHe sin ECVA		<ul style="list-style-type: none"> <li>• C-LDL &gt;200 mg/dL</li> <li>• Uno o más factores de riesgo adicional indicativo de muy alto riesgo cardiovascular y C-LDL &gt;175 mg/dL</li> </ul>
HFHo sin ECVA	Máxima terapia hipolipimiente, incluyendo LDL-aféresis	Todos los pacientes excepto aquellos con mutación negativa-negativa LDLR
Intolerancia a las estatinas	Ezetimiba	Cualquiera de las categorías más arriba

\*Infarto agudo de miocardio previo, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio, aneurisma aórtico y enfermedad arterial periférica  
\*\*Tabaquismo, hipercolesterolemia marcada, hipertensión marcada.  
ECVA: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica  
Fuente: Tomado de Landmesser et al. (20)

Hasta el momento, tanto la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) como la Sociedad Española de Cardiología (SEC) se han pronunciado a favor del uso de los inhibidores de la PCSK9 como tratamiento eficaz en la reducción de la enfermedad cardiovascular para personas con un alto o muy alto riesgo cardiovascular. A pesar de ello, las sociedades españolas han seguido distintos criterios para establecer el uso de medicamentos. La SEA establece el uso de los inhibidores de la PCSK9 cuando se presentan niveles de C-LDL superiores a 100, 130 y 160 mg/dL en función del tipo de paciente (21). La SEC recomienda el empleo de estos fármacos en pacientes con HF o con riesgo cardiovascular alto/muy alto cuando C-LDL >130 mg/dL (prevención primaria) y en pacientes con un diagnóstico clínico de cardiopatía isquémica (prevención secundaria) cuando los niveles de C-LDL son superiores a 70 o 100 mg/dL dependiendo del tipo de paciente (22).

### 1.1. Descripción de la tecnología: alirocumab

**Nombre comercial:** PRALUENT 75mg/150mg solución inyectable en pluma o jeringa precargada. (\*)

**Composición:**

-75 mg/ml solución inyectable: Cada pluma o jeringa precargada de un solo uso contiene 75 mg de alirocumab en 1 ml de solución.

-150 mg/ml solución inyectable: Cada pluma o jeringa precargada de un solo uso contiene 150 mg de alirocumab en 1 ml de solución.

**Indicación:** Praluent está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta:

- En combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina o,
- En monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia a las estatinas, o en los que se contraindique el uso de una estatina.

No se ha establecido todavía el efecto de Praluent sobre la morbilidad y sobre la mortalidad cardiovascular.

**Posología:** La dosis inicial habitual de Praluent 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 de Praluent 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.

**Forma de administración:** Vía subcutánea. Praluent 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.

**Laboratorio:** Sanofi-Aventis Groupe

**Fecha de primera autorización en España:** 8 de octubre de 2015

**Notas:**

\*Solo se encuentran comercializadas actualmente dos presentaciones: Praluent 75mg solución inyectable en pluma precargada, Praluent 150mg solución inyectable en pluma precargada [Fuente: CIMA, noviembre 2016].

**ATENCIÓN:** Esta información es un resumen que no sustituye en ningún caso a la ficha técnica del medicamento. Para mayor detalle sobre posología y forma de administración se ruega acudir a la ficha técnica.

## 1.2. Descripción de la tecnología: evolocumab

**Nombre comercial:** Nombre comercial: REPATHA 140 mg solución inyectable en jeringa precargada.

**Composición:** Cada jeringa precargada contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.

**Indicación:** Repatha está indicado en:

- Adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como complemento a la dieta:
  - a) 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
  - b) solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.
- Adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

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

**Posología:**

- Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta en adultos: La dosis recomendada de Repatha es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.
- Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y adolescentes a partir de 12 años: La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al 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.

**Forma de administración:** Vía subcutánea. Repatha se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se deben alternar las

zonas de inyección y descartar aquellas donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura.

**Laboratorio:** Amgen Europe B.V

**Fecha de primera autorización en España:** Fecha de la primera autorización: 19 de agosto de 2015

**ATENCIÓN:** Esta información es un resumen que no sustituye en ningún caso a la ficha técnica del medicamento. Para mayor detalle sobre posología y forma de administración se ruega acudir a la ficha técnica.

### 1.3. Objetivos del informe

- (1) Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico sobre la seguridad, eficacia y efectividad de alirocumab y evolucumab para la reducción de eventos cardiovasculares relevantes (muerte, ictus e infarto de miocardio), a largo plazo.
- (2) Estimar el impacto presupuestario anual que supondría la introducción de alirocumab y evolucumab en el Servicio Canario de la Salud (SCS).

## 2. MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

Revisión sistemática rápida de la literatura y estimación del impacto presupuestario.

### 2.1. Revisión sistemática

Se realizaron dos revisiones sistemáticas, la primera de ellas sobre la efectividad y seguridad, y la segunda sobre estudios económicos.

Para la revisión de la efectividad se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en MEDLINE y PREMEDLINE por medio de PubMed, EMBASE, y bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination, en septiembre de 2016. La estrategia de búsqueda de la efectividad consistió en la combinación con OR de los términos “evolucumab”, “alirocumab”, “PCSK9”, y se limitó al año 2016 puesto que existen estudios secundarios que incluyen toda la literatura publicada anteriormente. También se realizaron búsquedas en clinicaltrials.gov con el objetivo de identificar estudios con resultados aún no publicados en revistas por pares y estudios en marcha.

Los títulos y resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados por pares teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. Para la revisión de la eficacia de los medicamentos se sintetizó la información recogida en los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS (18)(19). Para la evaluar la efectividad y/o seguridad de alirocumab o evolucumab en el largo plazo, es decir, en la reducción de eventos asociados a niveles de colesterol alto como infarto de miocardio o ictus, se previó la inclusión de ensayos clínicos controlados aleatorizados o no aleatorizados en pacientes con las indicaciones aprobadas en ficha técnica (16)(17). Se realizó una síntesis narrativa de los estudios incluidos.

Para la revisión de los estudios económicos se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en MEDLINE y PREMEDLINE por medio de PubMed y en EMBASE, en septiembre de 2016. La estrategia de búsqueda de estudios económicos no se limitó por fecha, y combinó los términos “evolucumab”, “alirocumab”, “PCSK9” con los términos “cost effectiveness”, “cost utility”, “economic evaluation”. Se incluyeron evaluaciones económicas completas, es decir estudios en los que se comparan costes y efectos de al menos dos alternativas terapéuticas siendo una de ellas alirocumab o evolucumab. Las medidas de resultado de interés son eventos cardiovasculares en el largo plazo, de calidad de vida relacionada con la salud, de seguridad, y de coste-efectividad, costes y ratios coste-efectividad incremental (RCEI). La valoración del riesgo de sesgos de los ensayos clínicos se realizó siguiendo los criterios de la Colaboración Cochrane (23); las evaluaciones económicas fueron valoradas por medio del instrumento de López-Bastida et al. (24)

Los artículos debían estar publicados en inglés o español para ser seleccionados.

## **2.2. Estimación de costes e impacto presupuestario**

Se realiza un análisis de impacto presupuestario bruto en el que se tiene en cuenta el coste directo de la medicación con Praluent® y Repatha® de pacientes con HFHe y pacientes con hipercolesterolemia no familiar.

Se estima la prevalencia de la población afectada que podría recibir el tratamiento a partir de datos poblacionales de Canarias, literatura científica, supuestos que son probados en análisis de sensibilidad, y teniendo en cuenta los criterios de indicación de los IPT. No se tiene en cuenta la probable introducción paulatina de estos medicamentos en el mercado, es decir, la progresión en el número de indicaciones, por lo que se estima el coste para el 100% de la población que podría recibir el tratamiento actualmente. Las dosis utilizadas provienen de las recomendaciones en las fichas técnicas de los medicamentos, es decir, una pluma cada dos semanas. Para la estimación del coste se utilizan PVL con un descuento del 7,5%.

El coste total se estima, en un primer escenario, para la población de 15 años o más de Canarias y, para un segundo escenario, para la población de 15 años o más del área de influencia del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Dado que la prevalencia de la HFHo es muy pequeña (1 de 450.000) no se estima el coste de tratar a esta población específica.

No se incluye el coste la administración de los medicamentos (tiempo de enfermera), de otros tratamientos (estatinas), de pruebas ni de procedimientos (como la aféresis), ni visitas de seguimiento. Tampoco se incluyen los costes relacionados con eventos adversos ni los ahorros por la menor incidencia de eventos cardiovasculares ya que esto último no se ha demostrado aún. La administración y seguimiento de estos pacientes aumentaría el coste hospitalario inicialmente, disminuyendo en el medio plazo el coste de aféresis y complicaciones si efectivamente disminuyen el C-LDL. Por tanto, el impacto presupuestario neto de la introducción de los medicamentos podría ser positivo o negativo en el medio plazo.

## **2.3. Revisión externa del informe**

Una versión preliminar de este informe fue sometido a valoración por parte de un grupo de expertos externos. De igual modo el informe se puso a disposición de los laboratorios fabricantes de los medicamentos para que presentaran las alegaciones que consideraran pertinentes. Tras estas consultas se revisó el informe, incorporando aquellas mejoras sugeridas que estaban sustentadas en pruebas científicas.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Eficacia, efectividad y seguridad

La estrategia de búsqueda identificó 458 referencias bibliográficas, una vez eliminados los duplicados. La selección no permitió identificar ningún estudio primario recientemente publicado sobre la eficacia, efectividad y seguridad en el largo plazo de los nuevos medicamentos. Por tanto, se consideró que la información recogida en los IPT es actual. A continuación se resume la evidencia disponible tomando como fuente los IPT (18)(19). Los estudios preclínicos y los ensayos fase I y fase II son excluidos de este informe.

##### **Alirocumab**

Existen 10 estudios principales con diseño clínico de ensayo aleatorizado en fase III, recogidos dentro del programa ODYSSEY, que evaluaron la eficacia de alirocumab en la reducción del C-LDL en población con hipercolesterolemia primaria (poligénica y familiar heterocigótica) o hiperlipidemia mixta primaria, frente a placebo o comparador activo y con una duración de entre 6 y 24 meses.

Los ensayos clínicos FHI [NCT01623115] y FHII [NCT01709500] se centraron en población con HFHe tratada farmacológicamente con estatinas que no lograba el objetivo de reducción C-LDL. Este control inadecuado fue definido como C-LDL  $\geq 70$  mg/dL en pacientes con enfermedad cardiovascular o C-LDL  $\geq 100$  mg/dL en pacientes sin enfermedad cardiovascular. En el ensayo HIGHT FH [NCT01617655] escogieron a población con C-LDL  $\geq 100$  mg/dL. Estos tres últimos estudios tuvieron una duración de 18 meses. Dos estudios clínicos evaluaron la eficacia de alirocumab en la reducción del C-LDL en población con hipercolesterolemia primaria poligénica o dislipidemia mixta con elevado riesgo cardiovascular: COMBO I [NCT01644175] de 52 semanas de duración en el que se comparaba alirocumab con placebo, COMBO II [NCT01644188] de 104 semanas en el que se comparaba con ezetimiba. El estudio ALTERNATIVE [NCT01709513] evaluó alirocumab en población con hipercolesterolemia primaria (no familiar o familiar), con riesgo cardiovascular moderado, elevado o muy elevado, y con intolerancia a las estatinas. Un estudio evaluó alirocumab en monoterapia en pacientes con hipercolesterolemia primaria poligénica o dislipidemia mixta con riesgo cardiovascular moderado MONO [NCT01644474]. Otros dos estudios evaluaron la eficacia de alirocumab en pacientes no controlados con atorvastatina OPTIONS I [NCT01730040] o rosuvastatina OPTIONS II [NCT01730053]. Por último, el estudio LONG TERM fue diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad tras 18 meses (78 semanas) de alirocumab en pacientes con HFHe o sin HF pero con cardiopatía isquémica establecida o riesgo vascular equivalente en los que no se conseguía reducir adecuadamente los niveles de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otros hipolipimiantes.

##### **Evolocumab**

Existen 4 estudios principales con diseño de ensayo clínico aleatorizado en fase III (MENDEL-2 [NCT01763827], LAPLACE-2 [NCT01763866], GAUSS-2 [NCT01763905] y RUTHERFORD-2 [NCT01763918]) que evaluaron la eficacia de evolocumab en la reducción del C-LDL en población con hipercolesterolemia primaria (poligénica y

familiar heterocigótica) o hiperlipidemia mixta primaria. Estos estudios compararon evolocumab con placebo y/u ezetimiba en ensayos de 12 semanas de duración. Se han investigado dos pautas posológicas de evolocumab: 140 mg cada dos semanas y 420 mg una vez al mes. Los cuatro estudios tomaron como variables primarias el porcentaje de cambio del C-LDL respecto al nivel basal en la semana 12 y la media del porcentaje de cambio del C-LDL en la semana 10 y 12. La eficacia y tolerabilidad más a largo plazo se evaluó con el estudio DESCARTES de 52 semanas de duración, donde los pacientes ya habían recibido tratamiento hipolipimiente pero sin alcanzar el objetivo de reducción de C-LDL. Los pacientes recibían una pauta posológica de 420 mg una vez al mes o placebo.

En cuanto a la HFHo, un estudio principal con diseño de ensayo clínico aleatorizado en fase III (TESLA [NCT20110233]) evaluó la eficacia de 420 mg/mes de evolocumab frente a placebo. Un tercer estudio de extensión abierto en fase III (estudio TAUSSIG [NCT01624142]) se está llevando a cabo con sujetos con HFHo que habían completado el estudio TESLA, junto a otros sujetos con HFHo grave (incluyendo pacientes que reciben aféresis). En este caso, se compara la eficacia de evolocumab en pacientes que no estaban recibiendo aféresis (con 420 mg 1 vez al mes) y pacientes que sí recibieron aféresis (con 420 mg cada 2 semanas). Los autores de este estudio realizaron un análisis con fecha de corte el 1 de abril de 2014, con el objetivo de conocer el mantenimiento del efecto de evolocumab en la reducción del C-LDL entre la semana 12 y la semana 36 en ambos grupos.

Los resultados de los estudios llevados a cabo hasta el momento han permitido concluir que tanto evolocumab como alirocumab reducen de forma importante los niveles de C-LDL en pacientes con HFHe, hipercolesterolemia poligénica e hiperlipidemia mixta. Evolocumab también ha demostrado su eficacia en pacientes con HFHo. Los IPT de la AEMPS recomiendan el uso de estos fármacos en las siguientes situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones significativas de C-LDL donde existen unas condiciones de tratamiento muy limitadas, asociado siempre a una dieta baja en grasas y a dosis máxima tolerada de estatinas:

<b>Pacientes</b>	<b>Niveles de C-LDL</b>	<b>Pre-tratamiento</b>	<b>Recomendación</b>
Pacientes adultos con HFHe	Superior a 100 mg/dL	Intolerancia a las estatinas y/o máxima tolerancia con hipolipimiantes pero insuficiente para alcanzar el objetivo de reducción C-LDL	Alirocumab Evolocumab
Pacientes adultos con hipercolesterolemia no familiar, o dislipidemia mixta que presentan ECVA	Superior a 100 mg/dL	Intolerancia a las estatinas y/o máxima tolerancia con hipolipimiantes pero insuficiente para alcanzar el objetivo de reducción C-LDL	Alirocumab Evolocumab

**Tabla 2. Recomendaciones de uso de alirocumab y evolocumab según los IPT de la AEMPS**

Pacientes	Niveles de C-LDL	Pre-tratamiento	Recomendación
Pacientes $\geq 12$ años con HFHo y con mutación del receptor LDL defectuoso o mutación en el gen PCSK9*		En combinación con otros fármacos hipolipimiantes pero insuficiente para alcanzar el objetivo de reducción C-LDL	Evolocumab
*Para este grupo de población sólo se han estudiado los efectos de evolocumab. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; ECVA: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HFHe: Hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo: Hipercolesterolemia familiar homocigota; IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico.			

### 3.2. Efectos sobre los eventos cardiovasculares

En el momento de realizar la búsqueda bibliográfica no se identificaron estudios concluyentes sobre la efectividad de alirocumab o evolocumab en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. Únicamente se disponía de análisis exploratorios de eventos adversos cardiovasculares realizado con los datos de los estudios en fase III de alirocumab y un análisis post hoc del estudio LONG TERM (18), y con los estudios OSLER-1 y OSLER-2 que evalúan la seguridad de evolocumab (19). Este análisis exploratorio incluye entre los eventos estudiados: muerte por cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, ictus isquémico y hospitalización por angina inestable. Sus resultados sugieren que la combinación de alirocumab y terapia habitual podría reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola. Son necesarios estudios de calidad metodológica y seguimiento suficiente que confirmen estos resultados. Un tercer análisis post hoc a partir de los datos de los 10 ensayos clínicos ODYSSEY, cuyo objetivo es la reducción de eventos cardiovasculares, encontró una menor incidencia de eventos adversos cardiovasculares en la población estudiada (25). Por último, se identificó una revisión sistemática con meta-análisis que no es valorada aquí puesto que utiliza estos mismos estudios con resultados no concluyentes (26).

En el periodo de revisión externa del presente informe se publicaron los resultados del estudio **FOURIER [NCT01764633]**, ensayo clínico aleatorizado en fase III cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de evolocumab añadido a terapia moderada o intensa con estatinas en pacientes con eventos cardiovasculares clínicamente evidentes (27)(28).

Los criterios de inclusión de pacientes incluían 1) sujetos de entre 40 y 85 años de edad 2) con algunas de las siguientes condiciones: historia de infarto de miocardio, historia de ictus no hemorrágico, historia de enfermedad arterial periférica sintomática, 3) y al menos un factor de riesgo mayor o dos factores de riesgo menores, 4) C-LDL en ayunas  $\geq 70$  mg/dL o colesterol no HDL  $\geq 100$  mg/dL después de 2 o más semanas de terapia reductora de lípidos estable, y 6) nivel de triglicéridos en ayunas más reciente antes de aleatorización  $\leq 400$  mg/dL. Se pueden encontrar más detalles sobre los

criterios de inclusión y de exclusión se pueden encontrar en el material suplementario del artículo y/o en el protocolo del ECA.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: un grupo recibió inyecciones de evolucumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg cada mes) mientras que el otro grupo recibió placebo. Ambos grupos siguieron tomando tratamiento con estatinas. La principal medida de resultado fue (tiempo hasta) evento cardiovascular mayor definido como un resultado compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, ingreso hospitalario por angina inestable, revascularización coronaria. La medida de resultado secundaria clave fue (tiempo hasta evento de) el resultado compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o ictus. El tamaño muestral se estimó en función de la medida de resultado secundaria clave.

Se reclutaron pacientes de febrero de 2013 a junio de 2015 un total de 27564 sujetos (edad media: 63 años; 24,6% mujeres). En el grupo de intervención se incluyeron 13784 sujetos, en el grupo de control se incluyeron 13780 sujetos. La duración mediana del seguimiento fue 26 meses (rango intercuartílico 22 a 30).

En la línea base los pacientes tenían un C-LDL mediano de 92 mg/dL. Al cabo de 48 semanas el grupo que recibió evolucumab redujo su colesterol hasta una mediana de 30 mg/dL. En cuanto a las variables principales, se observó en ambos casos una disminución estadísticamente significativa en el tiempo hasta la ocurrencia del evento (Tabla 3). El número necesario a tratar durante 2 años para evitar una muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus es de 74 pacientes.

<b>Tabla 3. Resultados principales del Ensayo FOURIER</b>				
<b>Medida de resultado</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>		<b>Hazard ratio (IC 95%)</b>	<b>p-value</b>
	<b>Evolucumab</b>	<b>Placebo</b>		
Medida de resultado principal*	1344 (9,8)	1563 (11,3)	0,85 (0,79-0,92)	<0,001
Medida de resultado secundaria clave**	819 (5,9)	1013 (7,4)	0,80 (0,73-0,88)	<0,001
*Muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, ingreso hospitalario por angina inestable, o revascularización coronaria.				
**Muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o ictus.				

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable mortalidad cardiovascular por lo que los análisis del resto de variables se consideran exploratorios. El análisis de subgrupos (incluido en el material suplementario) muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos con respecto a la medida de resultado principal en el grupo de sujetos con peor nivel de C-LDL basal (por encima de 92 mg/dL). Tampoco habría diferencias entre grupos en aquellos pacientes que

toman ezetimiba. Los autores no han presentado hasta la fecha resultados para el subgrupo de pacientes con diabetes o con hipertensión arterial.

En cuanto a seguridad, los autores señalan que solo se observaron diferencias estadísticamente significativas en la medida reacción en el lugar de la inyección (en contra de evolucumab). En el marco de este ensayo se ha diseñado el ensayo EBBINGHAUS que tiene por objetivo evaluar la función cognitiva (29). Sin embargo, todavía no han sido publicados sus resultados.

La valoración del riesgo de sesgos de este ensayo se puede consultar en el anexo. Además de ciertos puntos sobre los que hay incertidumbre, la mayor limitación de este ensayo radica en su corto plazo. Inicialmente estaba previsto un seguimiento de aproximadamente 4 años. Sin embargo, al encontrar en ambos grupos una tasa de eventos muy superior a la esperada, se decidió interrumpir el ensayo. Como resultado el seguimiento mediano es de 2 años. Este corto plazo afecta a los resultados de efectividad y de seguridad. Será necesario conocer las tasas de eventos cardiovasculares y eventos adversos ocurridos en el grupo intervenido en el largo plazo en la fase observacional una vez terminado el ensayo.

### 3.3. Estudios clínicos en curso

La búsqueda en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en septiembre de 2016 permitió identificar 71 registros de ensayos clínicos que incluyen alirocumab y evolucumab. De estos 71 estudios, 42 están completados y 29 están en marcha, reclutando pacientes o no. De los estudios completados ninguno aporta resultados adicionales a largo plazo a los ya informados en los IPT. De los estudios en marcha, 3 evalúan la aparición de eventos entre sus medidas de resultado:

Un ensayo clínico aleatorizado en fase III [NCT01663402] tiene por objetivo estudiar el efecto en la prevención de eventos cardiovasculares a largo plazo de alirocumab frente a placebo en pacientes que ya han tenido algún síndrome coronario agudo entre 4 y 52 semanas antes de haber sido aleatorizados. En concreto las medidas de resultado que evalúan son:

- Tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de uno de los siguientes eventos clínicos: muerte por cardiopatía coronaria, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular isquémico fatal y no fatal o angina inestable que requiere hospitalización (hasta 64 meses).
- Tiempo hasta la primera ocurrencia de cualquier evento de cardiopatía coronaria, evento importante de corazón, cualquier evento cerebrovascular, cualquier causa de mortalidad (hasta 64 meses).
- Cambio desde el inicio del nivel de lípidos en sangre y los niveles de lipoproteínas (hasta 64 meses).

Este estudio está activo y reclutando pacientes y prevén completar los datos para las medidas de resultado primarias en diciembre de 2017. Estiman finalizar el estudio en febrero de 2018.

Un segundo ensayo clínico aleatorizado en fase III [NCT01854918] tiene como objetivo evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de evolucumab en pacientes

con hiperlipidemia y pacientes con dislipidemia mixta. Sus medidas de resultado son las siguientes:

- Incidencia de efectos adversos (durante 3 años).
- Variación porcentual con respecto al valor basal en el C-LDL en las semanas 48 (primer año) y 104 (segundo año).
- Cambio desde el inicio en el C-LDL en la semana 48 (primer año) y en la semana 104 (segundo año).

Este estudio está activo pero sin reclutar pacientes. Prevén completar los datos del estudio en agosto de 2018.

El tercer registro es el estudio FOURIER [NCT01764633], completado en noviembre de 2016 de acuerdo a [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (registro actualizado el 27 de diciembre de 2016), y publicado en febrero de 2017. Véase anterior apartado.

### 3.4. Coste-efectividad

La estrategia de búsqueda identificó 30 referencias bibliográficas, una vez eliminados los duplicados. La selección permitió identificar dos evaluaciones económicas de los nuevos medicamentos (30)(31). La búsqueda complementaria en páginas web relevantes permitió identificar otras dos evaluaciones económicas realizadas para el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (32)(33). No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en España. La valoración de la calidad metodológica de estos estudios se incluye en el anexo. A continuación se resumen estos estudios.

#### Gandra et al., 2016

Un modelo de coste-efectividad de evolucumab fue realizado por el fabricante del medicamento (Amgen Inc.) desde la perspectiva del financiador en EE. UU. en 2015 (30). Mediante un modelo Markov se comparó la opción de evolucumab añadido a cuidados habituales frente a cuidados habituales en 3 poblaciones diferentes: pacientes con HFHe, pacientes con ECVA con al menos un evento cardiovascular previo y sin intolerancia a estatinas, y pacientes con ECVA y con intolerancia a estatinas. El comparador de cuidados habituales varió según la población evaluada: para los pacientes con HFHe fueron estatinas de intensidad alta; para los pacientes con ECVA sin intolerancia fueron estatinas de intensidad media o alta; a los pacientes intolerantes no se les administraron estatinas. El modelo incluyó pacientes con C-LDL promedio de 156,5, 141,3 y 189,4 mg/dL, respectivamente, lo que supone poblaciones de alto riesgo de padecer un evento cardiovascular. El modelo consideró 8 estados de salud además de muerte por 3 diferentes causas; también se crearon estados de salud combinados que reflejaron eventos anteriores. La efectividad de los tratamientos fue recogida de 3 ensayos clínicos, uno para cada población estudiada, mientras que la efectividad de las estatinas como comparador provino de un meta-análisis. Las utilidades de diferentes estados de salud provinieron de la literatura, sin dar más detalle los autores sobre la tarifa social utilizada. Se incluyeron costes de los medicamentos, sin contar con la monitorización y manejo del paciente, ni con los costes asociados con la enfermedad cardiovascular; no se incluyeron los costes asociados a la muerte no cardiovascular por falta de información, los costes de efectos adversos por ser similares a los del comparador, ni los costes indirectos debido a la

perspectiva adoptada. El horizonte temporal fue toda la vida del paciente por lo que los costes, años de vida ganados (AVG) y años de vida ajustados por la calidad (AVAC) ganados fueron descontados a una tasa del 3%; no se informó del año del que provenían los costes unitarios (30). Los autores comparan sus resultados con dos umbrales diferentes de coste-efectividad: (a) el umbral de la OMS basado en el producto interior bruto per cápita de EE. UU. de 2014: coste-efectivo si RCEI entre 55.000 y 165.000 \$/AVAC, y altamente coste-efectivo si RCEI < 55.000 \$/AVAC; y (b) el umbral de la asociación americana de cardiología (ACC/AHA) según el valor para la sociedad: alto si < 50.000 \$/AVAC, intermedio si RCEI entre 50.000 y 150.000 \$/AVAC, bajo si RCEI ≥ 150.000 \$/AVAC.

Los resultados de esta evaluación económica encontraron que evolocumab se asocia a una reducción relativa de eventos cardiovasculares no fatales (36-61%) y de mortalidad por enfermedad cardiovascular (25-43%) en las tres poblaciones estudiadas, lo que resultó en 2,28, 1,29 y 1,48 años de vida ganados (AVG) incrementales y 2,02, 1,12 y 1,36 AVAC ganados, respectivamente. La RCEI fue establecida en 75.863 \$/AVAC para pacientes con HFH, 141.699 \$/AVAC para pacientes con ECVA sin intolerancia y 100.309 \$/AVAC para pacientes con ECVA con intolerancia a estatinas. El análisis de sensibilidad probabilístico, que incluyó variaciones en las reducciones relativas en C-LDL y eventos cardiovasculares, costes asociados a los estados de salud y sus utilidades, pero no incluyó la variación del precio anual del medicamento (14.139 \$), mostró una probabilidad de que evolocumab sea coste-efectivo del 100% para pacientes con HFH y ECVA con intolerancia a estatinas, y del 87% y 63% para pacientes con ECVA, utilizando el umbral de OMS y de ACC/AHA, respectivamente (30). Por lo tanto, los autores concluyen que evolocumab comparado con cuidados habituales puede ser coste-efectivo en pacientes con HFHe o ECVA que no son capaces de controlar niveles de C-LDL con estatinas y que tienen alto riesgo de eventos cardiovasculares.

#### **Kazi et al., 2016**

Un segundo estudio, realizado por un equipo sin conflicto de interés, presenta un modelo de coste-efectividad desde la perspectiva del sistema sanitario de EE. UU. (32). Emplean un modelo de simulación, el Cardiovascular Disease Policy Model, para comparar 3 estrategias: 1) estatinas, 2) ezetimiba más estatinas, y 3) inhibidores de PCSK9 más estatinas, en 2 poblaciones diferentes: pacientes con HFHe y pacientes con ECVA. Se tiene en cuenta el porcentaje de pacientes intolerantes a estatinas en cada estrategia, por lo que la estrategia 1 (estatinas) incluye a pacientes sin tratamiento para disminuir lípidos en lugar de estatinas. El modelo incluye a la población completa de EE. UU. en edades comprendidas entre los 35 y los 74 años; los pacientes tenían un C-LDL promedio de 207 y 109 mg/dL en la población con HFHe y ECVA, respectivamente. La efectividad de los tratamientos fue estimada a través de una revisión de la literatura empleando la revisión sistemática y el meta-análisis de Navarese et al., 2015 como punto de partida (26). Las utilidades de diferentes estados de salud provinieron de la literatura, principalmente del Global Burden of Disease Study. Se incluyeron costes de los medicamentos y los costes asociados con los eventos cardiovasculares y subsecuentes costes por enfermedad cardiovascular. No se incluyen costes por eventos adversos. El horizonte temporal fue la esperanza de vida de los pacientes; los costes, AVG y AVAC ganados fueron descontados a una tasa del 3%; los costes fueron presentados en valores de 2015 empleando el US Consumer Price Index para ajustar valores estimados de años anteriores (32).

Los resultados fueron presentados de manera incremental comparando la estrategia 1) estatinas frente a 2) ezetimiba más estatinas; y la estrategia 2) ezetimiba más estatinas frente a 3) inhibidores de PCSK9 más estatinas, en ambas poblaciones. Los resultados muestran que tanto ezetimiba añadida al tratamiento de estatinas, como inhibidores de PCSK9 añadidos al tratamiento de estatinas produce mejores resultados en salud pero a un coste sanitario superior. El coste incremental por AVAC se sitúa en 152.000 y 154.000 \$/AVAC para la estrategia 2) ezetimiba más estatinas frente a 1) estatinas, en la población con HFHe y ECVA, respectivamente. El coste por AVAC incremental de la estrategia 3) inhibidores de PCSK9 más estatinas comparada con la estrategia 2) ezetimiba más estatinas se estimó en 503.000 \$/AVAC y 414.000 \$/AVAC. Los autores concluyen que los costes por AVAC de la estrategia que incluye inhibidores de PCSK9 son superiores a los umbrales de coste-efectividad generalmente aceptados. Estiman que se requiere de una reducción del 70% del precio del medicamento para que su coste por AVAC sea inferior a 100.000 \$. El análisis de sensibilidad probabilístico estimó una probabilidad del 0% de que la estrategia 3) inhibidores de PCSK9 más estatinas sea coste-efectiva para umbrales de 50.000, 100.000 y 150.000 \$/AVAC. El coste incremental de proporcionar inhibidores de PCSK9 en lugar de ezetimiba a todos los pacientes elegibles se estimó en 120 mil millones de dólares, equivalente a un 4% del gasto sanitario total (32).

Alirocumab y evolucumab para la hipercolesterolemia

Tabla 4. Características fundamentales de evaluaciones económicas sobre PCSK9										
Estudio	Alternativas	Población	Tipo de análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Efectividad	Descuento	Análisis de sensibilidad	Financiación
<b>Gandra 2016 EE.UU.</b>	1) Evolocumab + cuidados habituales 2) Cuidados habituales: A) estatinas de intensidad alta, B) estatinas de intensidad alta o media, C) no estatinas	A) HFHe B) ECVA sin intolerancia a estatinas C) ECVA con intolerancia a estatinas	Modelo de Markov	\$ EE.UU. Año NI	Vida del paciente	Pagador del sistema sanitario en EE.UU. → costes directos sanitarios	A) ECA (RUTHERFORD-2) B) ECA (LAPLACE-2) C) ECA (GAUSS-2) Grupo control: meta-análisis con estatinas	3% para costes, AVG y AVAC	Univariante determinístico y multivariante probabilístico	Amgen Inc. - fabricante del medicamento
<b>Kazi 2016 EE.UU.</b>	1) Estatinas 2) Estatinas + Ezetimiba 3) Estatinas + inhibidores de PCSK9 (evolucumab o alirocumab)	A) HFHe B) ECVA	Modelo de simulación: Cardiovascular disease policy model	\$ EE.UU. Año 2015	Vida del paciente	Pagador del sistema sanitario en EE.UU. → costes directos sanitarios	Revisión sistemática y meta-análisis	3% para costes, AVG y AVAC	Univariante determinístico y multivariante probabilístico	New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council
HFHe: Hipercolesterolemia familiar heterocigótica; ECVA: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ECA: Ensayo clínico Aleatorizado; AVG: Año de vida ganado; AVAC: Año de vida ajustado por calidad										

Alirocumab y evolucumab para la hipercolesterolemia

Tabla 5. Resultados de evaluaciones económicas sobre PCSK9					
Estudio	Alternativas	Coste	Efectividad	RCEI	Conclusiones de los autores
<b>Gandra 2016</b>	Evolocumab + cuidado habitual vs. cuidado habitual para pacientes con: A) HFHe B) ECVA sin intolerancia a estatinas C) ECVA con intolerancia a estatinas	Coste incremental: A) 153.289 \$, B) 158.307 \$, C) 136.903 \$ Coste anual de evolocumab: 14.139 \$	Reducción de eventos cardiovasculares no-fatales: 36-61% Reducción de mortalidad por enfermedad coronaria: 25-43% AVG incrementales: A) 2,28, B) 1,29, C) 1,48 AVAC ganados incrementales: A) 2,02, B) 1,12, C) 1,36	A) 75.863 \$/AVAC B) 141.699 \$/AVAC C) 100.309 \$/AVAC	Evolocumab añadido al cuidado habitual con estatinas puede ser coste-efectivo en pacientes con HFHe o enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que son incapaces de controlar niveles de C-LDL y están en alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Nota: Los autores aplican un umbral de coste-efectividad de 165.000 \$/AVAC (según OMS) y de 150.000 \$/AVAC (según la asociación americana de cardiología ACC/AHA).
<b>Kazi 2016</b>	1) Estatinas versus Estatinas + Ezetimiba 2) Estatinas + Ezetimiba versus Estatinas + inhibidores de PCSK9 (evolocumab o alirocumab) para pacientes con:  A) HFHe B) ECVA	Coste incremental nacional: 1) Estatinas versus Estatinas + Ezetimiba A) 72.074 millones de \$ B) 808.888 millones de \$ 2) Estatinas + Ezetimiba versus Estatinas + inhibidores de PCSK9 A) 316.321 \$, B) 3.281.876 \$	Efectividad incremental nacional: 1) Estatinas versus Estatinas + Ezetimiba A) -214.400 MACE +475.100 AVAC B) -2,7 millones MACE +5,3 millones AVAC 2) Estatinas + Ezetimiba versus Estatinas + inhibidores de PCSK9 A) 316.300 MACE +628.500 AVAC B) -4,3 millones MACE +7,9 millones AVAC  *MACE= Major adverse cardiovascular event	1) Estatinas versus Estatinas + Ezetimiba A) 152.000 \$/AVAC B) 154.000 \$/AVAC 2) Estatinas + Ezetimiba versus Estatinas + inhibidores de PCSK9 A) 503.000 \$/AVAC B) 414.000 \$/AVAC	Empleando precios de 2015, los inhibidores de PCSK9 no son coste-efectivos en pacientes con HFHe o ECVA. El coste anual del medicamento debería reducirse desde los actuales 14.000 \$ hasta 4.536 \$ para que el coste fuera inferior a 100.000 \$/AVAC

AVAC: Año de vida ajustado por calidad; AVG: Año de vida ganado; ECVA: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HFHe: Hipercolesterolemia familiar heterocigota.

### NICE, 2016 (alirocumab)

La compañía farmacéutica (Sanofi) presentó ante el NICE un análisis coste-efectividad de alirocumab como tratamiento adyuvante a estatinas con ezetimiba o con ezetimiba sola, en 4 poblaciones (32):

- Personas con HFHe en prevención primaria (desde 50 años, con el nivel de C-LDL de 2,59 mmol/L, 7% con diabetes);
- Personas con HFHe en prevención secundaria (desde 60 años, con el nivel de C-LDL de 2,59 mmol/L, 26% con diabetes);
- Personas con hipercolesterolemia no familiar y riesgo alto de ECV (desde 65 años, con el nivel de C-LDL de 3,36 mmol/L, 23% con diabetes);
- Personas con hipercolesterolemia no familiar y riesgo de ECV muy alto (eventos cardiovasculares recurrentes; desde 65 años, con el nivel de C-LDL de 2,59 mmol/L, 30% con diabetes).

El NICE aceptó el modelo de Markov con algunas modificaciones, relacionadas principalmente con la relación del riesgo cardiovascular y el nivel de C-LDL, que resultó ser el factor que más efecto tiene sobre el coste-efectividad. El precio del medicamento es el negociado para el NHS del Reino Unido y no se publica.

El comité del NICE aceptó la conclusión de que alirocumab sería especialmente beneficioso para personas con HFHe, con riesgo de eventos cardiovasculares a lo largo de su vida. Para la población con hipercolesterolemia no familiar (sin riesgo cardiovascular) no se presentó evidencia de coste-efectividad. En la siguiente tabla se presentan las RCEI y el nivel de C-LDL para el que la RCEI está por debajo del umbral de aceptabilidad (30.000 £), para diferentes poblaciones.

<b>Tabla 6. Ratios coste-efectividad incremental de alirocumab para Reino Unido</b>		
<b>Población</b>	<b>Alirocumab + estatinas + ezetimiba vs. Estatinas + ezetimiba</b>	<b>Nivel de C-LDL para que RCEI fuera &lt; 30.000 £</b>
Población 1	37.000-50.000 £/AVAC ganado	6,1 mmol/l
Población 2	20.000-24.000 £/AVAC ganado	4,0 mmol/l
Población 3	24.800-44.300 £/AVAC ganado	4,1 mmol/l
Población 4	19.300-34.000 £/AVAC ganado	3,5 mmol/l
Población 1: Personas con HFHe en prevención primaria (desde 50 años, con el nivel de C-LDL de 2,59 mmol/L, 7% con diabetes); Población 2: Personas con HFHe en prevención secundaria (desde 60 años, con el nivel de C-LDL de 2,59 mmol/L, 26% con diabetes); Población 3: Personas con hipercolesterolemia no familiar y riesgo alto de ECV (desde 65 años, con el nivel de C-LDL de 3,36 mmol/L, 23% con diabetes); Población 4: Personas con hipercolesterolemia no familiar y riesgo de ECV muy alto (eventos cardiovasculares recurrentes; desde 65 años, con el nivel de C-LDL de 2,59 mmol/L, 30% con diabetes).		

### NICE, 2016 (evolucumab)

Igual que para alirocumab, el NICE valoró un modelo Markov, presentado por la compañía farmacéutica (Amgen), que evaluaba el coste-efectividad de evolucumab en 3 poblaciones (33):

- Personas con hipercolesterolemia no familiar sin enfermedad cardiovascular;

- Personas con hipercolesterolemia no familiar con enfermedad cardiovascular;
- Personas con HFHe (con o sin enfermedad cardiovascular).

Para cada población se presentaron resultados para 4 tratamientos:

- Para los pacientes que toleran estatinas:
  - o Evolocumab + atorvastatina vs. ezetimiba + atorvastatina
  - o Evolocumab + ezetimiba + atorvastatina vs. ezetimiba + atorvastatina
- Para los pacientes que no toleran estatinas:
  - o Evolocumab vs. ezetimiba
  - o Evolocumab + ezetimiba vs. ezetimiba.

El comité del NICE reconoce que existe una tendencia en los resultados que sugiere que el coste-efectividad de evolocumab mejora cuanto mayor es el riesgo de enfermedades cardiovasculares en cada población. Los resultados fueron altamente sensibles a la ratio del riesgo de enfermedades cardiovasculares en la población de HFHe. El precio del medicamento es el negociado para el NHS del Reino Unido y no se publica.

Las RCEI estimadas por la compañía según las poblaciones en las que se recomienda el medicamento se pueden ver en la siguiente tabla. Sin embargo, NICE advierte que la validez interna del modelo no está clara porque los estados de salud combinados son probablemente poco robustos dada la evidencia de efectividad disponible.

<b>Tabla 7. Ratios coste-efectividad incremental de evolocumab para Reino Unido</b>	
Población 1	< 37.700 £/AVAC (basado en población de LAPLACE-2) y 29.200 £/AVAC (basado en población de Clinical Practice Research Datalink)
Población 2	No informa
Población 3	< 33.600 £/AVAC <u>ganado</u>
Población 4	No informa
Población 1: Personas con hipercolesterolemia no familiar o dislipidemia mixta con enfermedad cardiovascular y en riesgo alto de enfermedades cardiovasculares, con C-LDL>4,0 mmol/l; Población 2: Personas con hipercolesterolemia no familiar o dislipidemia mixta con enfermedad cardiovascular, riesgo muy alto y C-LDL>3,5 mmol/l; Población 3: Personas con HFHe con enfermedad cardiovascular y C-LDL>3,5 mmol/l; Población 4: Personas con HFHe sin enfermedad cardiovascular y C-LDL>5,0 mmol/l.	

Todas las RCEI de los estudios identificados son superiores al umbral de aceptabilidad recientemente estimado para España, el cual varía entre 21.000 € y 24.000 € por AVAC (expresado en Euros de 2012) (34). Aunque los resultados de estudios de coste-efectividad realizados fuera de España no son generalizables a nuestro país, los resultados muestran la necesidad de disponer de un estudio realizado desde la perspectiva de nuestro SNS con el fin de poder concluir sobre su coste-efectividad en España.

### 3.5. Estimación del impacto presupuestario

Se ha estimado el impacto presupuestario suponiendo un tratamiento consistente en 1 pluma de alirocumab o evolocumab cada 2 semanas. Dado que el coste de la pluma es

## Alirocumab y evolocumab para la hipercolesterolemia

el mismo independientemente de la presentación, 190,62 €, el coste anual farmacológico por paciente estimado es 4956,10 €.

Medicamento	Dosis	Presentación	PVL	PVL (con descuento 7,5%)	Coste anual por paciente (€)
Alirocumab	75 mg o 150 mg cada 2 semanas	1 pluma de 75 o 150 mg de alirocumab (Praluent®)	206,08	190,62	4956,10
Evolocumab	140 mg cada 2 semanas	1 pluma de 140 mg de evolocumab (Repatha®)	206,08	190,62	4956,10

Téngase presente que la posología de ambos medicamentos puede ser individualizada por lo que el coste puede ser superior al indicado. A continuación se informa de resultados asumiendo el supuesto de una pluma cada 2 semanas.

Las estimaciones del impacto presupuestario se presentan por separado para la hipercolesterolemia familiar y para la hipercolesterolemia no familiar. Dado que la prevalencia de la HFHo es muy pequeña (1 de 450.000) no se presentan por separado las estimaciones para la HFHe y para HFHo.

Se estima que el coste bruto anual hospitalario en farmacia que supondría el tratamiento del 100% de los pacientes con HF con los nuevos medicamentos sería de 4.057.783 € para el SCS, y de 774.997 € para el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria (Tabla 9). El coste sería inferior (3.293.949 € y 629.685 € respectivamente) si supusiéramos que un 78% de los pacientes adultos con HFHe no alcanzan C-LDL inferior a 100 mg/dL (en lugar de 96%), cifra indicada en el seguimiento a 5 años de la cohorte SAFEHEART (14).

	%	Hospital Insular	SCS	Fuente
Pacientes adultos con HFHe	0,33%	1163	6092	Sánchez Hernández et al. (2016)
Pacientes adultos con HFHe y C-LDL > 100 mg/dL	96%	1117	5848	Basado en estadística de pacientes con HF que no alcanzan el objetivo de C-LDL inferior a 100 en la cohorte del Estudio SAFEHEART (Mata et al. 2011)
Pacientes que requieren tratamiento con alirocumab o evolocumab	14%	156	819	Basado en estadística de pacientes con máxima terapia y C-LDL superior a 100 en la cohorte del Estudio SAFEHEART (Mata et al. 2011)
<b>Coste anual máximo</b>		<b>774.997 €</b>	<b>4.057.783 €</b>	

La estimación del impacto presupuestario que supondría la incorporación de los nuevos medicamentos para el tratamiento de la hipercolesterolemia no familiar y dislipemias mixtas es más incierto ya que no hemos podido identificar fuentes fiables sobre la proporción de pacientes que podrían beneficiarse de estos tratamientos al presentar intolerancia a las estatinas o no alcanzar el objetivo de reducción del C-LDL con dosis máximas de estatinas y hábitos de vida saludables. Por lo tanto, se presentan dos estimaciones de impacto presupuestario, una para el límite mínimo y otra para el límite máximo de un supuesto rango de valores (Tabla 10). El impacto real estará condicionado por varios factores entre los que se encuentran: la prevalencia real de la intolerancia y necesidad de estos medicamentos en la población con hipercolesterolemia no familiar, la variabilidad en la práctica médica, la existencia o no de un protocolo de prescripción, la estrategia de ventas de los laboratorios, y cambios futuros en las indicaciones debido a nuevos hallazgos derivados de los estudios actualmente en marcha.

**Tabla 10. Coste del tratamiento de la hipercolesterolemia no familiar o dislipidemia mixta con alirocumab y evolucumab**

	%	Hospital Insular	SCS	Fuente
Pacientes adultos con hipercolesterolemia no familiar, o dislipidemia mixta	33,90%	118326	619541	Estudio HISPALIPID (Vegazo et al. 2006)
Pacientes adultos con hipercolesterolemia no familiar, o dislipidemia mixta que presentan ECVA	29,70%	35143	184004	Estadística de pacientes con enfermedad cardiovascular de tipo cardiaco por ser el más prevalente, Estudio HISPALIPID (Vegazo et al. 2006)
Pacientes adultos con hipercolesterolemia no familiar, o dislipidemia mixta que presentan ECVA y C-LDL > 100 mg/dL	33,00%	11597	60721	Estimado a partir de datos de DRAGO-AP
<b>Posibles escenarios</b> en función del número de pacientes que requieren tratamiento con alirocumab o evolucumab	15%	1740	9108	Banach et al. (2015)
	10%	1160	6072	Banach et al. (2015)
	8%	928	4858	Dato aportado por Sanofi al NICE para el análisis de impacto presupuestario en Reino Unido
	1%	116	607	Supuesto
<b>Coste anual</b>	15%	<b>8.621.506 €</b>	<b>45.141.102 €</b>	
	10%	<b>5.747.671 €</b>	<b>30.094.068 €</b>	
	8%	<b>4.598.137 €</b>	<b>24.075.255 €</b>	
	1%	<b>574.767 €</b>	<b>3.009.407 €</b>	
Nota: Dada la incertidumbre sobre el número de pacientes susceptible de recibir el tratamiento se ha optado por realizar estimaciones para varios escenarios en función del número de pacientes que requieren tratamiento con alirocumab o evolucumab.				

Los costes serían inferiores a los estimados si se limitaran las indicaciones de los inhibidores de PCSK9 a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología y

## Alirocumab y evolucumab para la hipercolesterolemia

la Sociedad Europea de Aterosclerosis, ya que estas sociedades especifican distintos niveles de C-LDL que varían de 100 a 200 mg/dL dependiendo del grupo de pacientes.

Nota: Los dos laboratorios facilitaron sendos informes de análisis de impacto presupuestario que están a disposición del solicitante para su consulta.

#### 4. CONCLUSIONES

- Las pruebas científicas disponibles han demostrado la eficacia de alirocumab y evolucumab en la reducción de C-LDL en pacientes con HFHe, hipercolesterolemia poligénica e hiperlipidemia mixta. Evolocumab ha demostrado su eficacia también en pacientes con HFHo.
- No existen ensayos clínicos que comparen directamente evolucumab y alirocumab por lo que no es posible concluir que uno de ellos es más efectivo que el otro.
- Un ensayo clínico recientemente publicado con cierto riesgo de sesgo encontró que evolucumab reduce la aparición de eventos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus) en 2 años de forma estadísticamente significativa en comparación con aquellos que recibieron placebo en sujetos con enfermedad cardiovascular clínicamente evidente y en tratamiento con estatinas. En la actualidad existen otros dos estudios en curso que tienen por objetivo evaluar la aparición de eventos cardiovasculares a largo plazo entre sus medidas de resultado.
- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda el uso de estos medicamentos siguiendo las indicaciones recogidas en las fichas técnicas con ciertos matices que son: C-LDL > 100 mg/dL en pacientes con HFHe; y C-LDL > 100 mg/dL y ECVA en pacientes con hipercolesterolemia no familiar, o dislipidemia mixta. En pacientes con HFHo la recomendación coincide con la ficha técnica.
- La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis recomiendan el uso de estos medicamentos en similar forma aunque especificando niveles de riesgo, tratamientos previos, y distintos niveles de C-LDL (entre 100 y 200 mg/dL) dependiendo del tipo de paciente. La Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Sociedad Española de Cardiología han publicado sendos documentos con recomendaciones donde establecen criterios de indicación con ciertas diferencias.
- Se han identificado 4 evaluaciones económicas que comparaban un inhibidor de PCSK9 frente a cuidados habituales en distintas poblaciones en Reino Unido y Estados Unidos. Las ratios coste-efectividad incremental estimadas en estos estudios son superiores al umbral de aceptabilidad en España. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en España.
- No existen evaluaciones económicas que comparen evolucumab y alirocumab por lo que no es posible concluir que uno de ellos es mejor que el otro atendiendo al criterio de coste-efectividad.
- El coste farmacológico anual por paciente es de 4956 €. Se estima que el coste de tratar a los pacientes con hipercolesterolemia familiar con estos tratamientos puede variar de 630.000 a 775.000 € desde la perspectiva del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria y de 3,3 a 4 millones desde la

perspectiva del SCS. El impacto sobre el presupuesto de tratar a los pacientes con hipercolesterolemia no familiar es incierto.

- El coste total en inhibidores de PCSK9 sería inferior al estimado si se limitara la indicación de acuerdo a recomendaciones más restrictivas como las de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis.

## 5. RECOMENDACIONES

Se recomienda financiar el tratamiento con inhibidores de PCSK9 en el SCS bajo las siguientes condiciones:

- En el estricto marco de las indicaciones recogidas en los Informes de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de forma que pacientes que no cumplan dichas indicaciones sean tratados con las alternativas hasta ahora disponibles;
- Orientando las recomendaciones de uso hacia aquellos pacientes que cumplan los criterios establecidos en el documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis con el fin de asegurar la optimización de los resultados de salud (priorizando la cobertura de los pacientes con más necesidad) y limitando el impacto sobre el presupuesto hospitalario;
- Y sujeto a: 1) el establecimiento de un protocolo unificado para todos los hospitales donde se recoja explícitamente las indicaciones y las pautas de tratamiento, los instrumentos para la valoración de la intolerancia a las estatinas de acuerdo a las definiciones clínicas establecidas y la adherencia y compromiso del paciente con tratamientos y hábitos saludables, entre otros aspectos; y 2) mecanismos de control de la prescripción, especialmente en pacientes con hipercolesterolemia no familiar y pacientes con dislipidemia mixta, y en los casos de intolerancia a las estatinas.

## REFERENCIAS

1. Rodríguez F, Banegas J R, Guallar P, Villar F, & Gutiérrez JL. Epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares. En: Piédrola Gil (editor). Medicina Preventiva y Salud Pública. Elsevier España S.L.; 2008.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Programas y Proyectos. Enfermedades Cardiovasculares [Internet]. 2015. Disponible en: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/es/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/) [Acceso: 27/4/2017].
3. Defunciones según la causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.ine.es/> [Acceso: 27/4/2017].
4. Royo Bordonada MÁ, Lobos Bejarano JM, Millán Núñez-Cortés J, Villar Álvarez F, Brotons Cuixart C, Camafort Babkowski M, et al. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA. Med Clin (Barc). 2011;137(1):30.e1-30.e13.
5. Pedro-Botet J ML y CR. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. En: Farreras-Rozman. Medicina Interna Metabolismo y Nutrición Endocrinología. Decimosépt. Elsevier España, S.L.; 2014.
6. Alonso Karlezi RA, Mata Pariente N, Mata López P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. Rev Española Cardiol. 2006;6(Supl.G):24-35.
7. Civeira F, Rodríguez-Rey JC, Pocoví M. Introducción a la genética y su utilidad en el diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares: conceptos básicos y el ejemplo de la hipercolesterolemia familiar. Rev Española Cardiol. 2009;9(Supl.B):14-23.
8. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Atención Primaria Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Atención Primaria. 2015;47(1):56-65.
9. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. [Homozygous familial hypercholesterolaemia: Spanish adaptation of the position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) and Familial Hypercholesterolaemia Foundation (FHF)]. Clin Investig Arterioscler. 2015; 27(2):80-96.
10. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). 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). Eur Heart J. 2012;33(13):1635-701.
11. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32(14):1769-818.
12. Álvarez A, Blasco M, Ferreras JM, Lago F, Navarro E, Párraga I et al. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria. Sociedad Española de Medicina

- de Familia y Comunitaria. Semfyc Ediciones. Barcelona; 2012.
13. de la Sierra A, Pintó X, Guijarro C, Miranda JL, Callejo D, Cuervo J, et al. Prevalence, Treatment, and Control of Hypercholesterolemia in High Cardiovascular Risk Patients: Evidences from a Systematic Literature Review in Spain. *Adv Ther.* 2015;32(10):944-61.
  14. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muñoz O, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(11):1278-85.
  15. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Position paper Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;1:1-23.
  16. Ficha Técnica de Alirocumab [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003882/WC500194521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf) [Acceso: 27/4/2017].
  17. Ficha Técnica de Evolocumab [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf) [Acceso: 27/4/2017].
  18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf> [Acceso: 27/4/2017].
  19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf> [Acceso: 27/4/2017].
  20. Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2016 Oct 27. pii: ehw480.
  21. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guijarro C, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clin Invest Arterioscl.* 2016; 28(3):164-5.
  22. Anguita Sánchez M, Castro Conde A, Cordero Fort A, García-Moll Marimón X, Gómez Doblás JJ, González-Juanatey JR, et al. Necesidades no cubiertas con el tratamiento hipolipemiente oral: documento de posición de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Española Cardiol.* 2016; 69:1083-7.
  23. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

24. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70.
25. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, et al. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation.* 2016;134(24):1931-43.
26. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):40.
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
28. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular OUTcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J.* 2016;173:94-101.
29. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Schneider J, Wang H, et al. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolucumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background. *Clin Cardiol.* 2017;40(2):59-65.
30. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, Lothgren M, Lindgren P, Somaratne R, et al. Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. *Clin Cardiol.* 2016;39(6):313-20.
31. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2016;316(7):743.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393> [Acceso: 27/4/2017].
33. National Institute for Health and Care Excellence. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394> [Acceso: 27/4/2017].
34. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, Serrano-Aguilar P. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
35. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016; 9:504-510.

36. Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñiz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis.* 2011;10(1):94.
37. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano Aisa PL, Jiménez FJ, Luengo E, et al. [Prevalence of dyslipidemia in outpatients of the Spanish health service: the HISPALIPID Study]. *Med Clin (Barc).* 2006;127(9):331-4.

## REVISORES EXTERNOS

Los siguientes expertos han colaborado revisando una versión preliminar de este informe:

- Francisco Javier Novoa Mogollón, Jefe del Servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil
- Javier Merino Alonso, Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
- Pedro de Pablos Velasco, Jefe de Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín
- Rosa Sánchez, Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil
- Silvia María Marrero Penichet, Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Los expertos consultados han actuado como revisores externos independientes de una versión preliminar de este informe. Las opiniones de los expertos consultados han sido tenidas en cuenta al formular las recomendaciones pero no necesariamente participan de las mismas.

## LABORATORIOS CONSULTADOS

- Amgen
- Sanofi-aventis

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración de los revisores externos y representantes de los laboratorios mencionados anteriormente, y a las siguientes personas:

- Marcos Estupiñán, Coordinador Funcional Historia de Salud DRAGO-AP, Dirección General de Programas Asistenciales, Servicio Canario de la Salud
- Francisco Javier Novoa Mogollón, Jefe del Servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil
- Eva Elisa Álvarez León, Subdirección Médica del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil.

**ANEXO**

**Anexo 1. Valoración del riesgo de sesgos del ensayo clínico FOURIER**

<b>Dominio</b>	<b>Evaluación del riesgo</b>	<b>Observación para Valoración de los revisores.</b>
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Bajo riesgo	Los sujetos fueron asignados aleatoriamente por bloques 1:1.
Generación de la asignación	Riesgo incierto	La asignación fue centralizada pero no se especifica si fue realizada por personal independiente y ajeno al estudio. No se informa explícitamente si hubo ocultamiento de la asignación.
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes	Bajo riesgo	El estudio es doble ciego. Los pacientes participantes en el estudio estuvieron cegados a la intervención asignada para ambos grupos. Los pacientes recibieron inyecciones con principio activo o no pero similares en su apariencia.
Cegamiento de los evaluadores	Bajo riesgo	Tanto el investigador principal como parte del equipo investigador se mantuvieron cegados a la asignación de tratamientos. Se informa que en el supuesto de que se rompa el cegamiento (por parte del investigador principal), éste debía informar al administrador del estudio y alegar los motivos.
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo	Los evaluadores estuvieron cegados durante el análisis de los datos.
Sesgo de desgaste		
Datos de resultados incompletos	Bajo riesgo	No hay datos de resultados faltantes, se describe la completación de los datos, incluidos los abandonos y las exclusiones y los motivos de las exclusiones por lo que no parece haber riesgo de sesgo de desgaste.
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo incierto	De acuerdo al historial de registro de clinicaltrials.gov las medidas de resultado han cambiado ligeramente a lo largo del desarrollo del estudio, a pesar de estar explícitas en el diseño del protocolo. El artículo con resultados incluye los resultados de las medidas principales y secundarias previstas en el protocolo, y un análisis de subgrupos que no estaba previsto según el protocolo. Se echa en falta algunos análisis de subgrupos como, por ejemplo, sujetos con diabetes mellitus o sujetos con hipertensión arterial. Los resultados presentados no son a tan largo plazo como los previstos en el protocolo debido a que el ensayo fue interrumpido.
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Riesgo incierto	El patrocinador del estudio fue el responsable del reclutamiento de los datos.

## Alirocumab y evolucumab para la hipercolesterolemia

Dominio	Evaluación del riesgo	Observación para Valoración de los revisores.
Fuentes de financiación	Alto riesgo	Financiado por industria farmacéutica Amgen.
Conflicto de interés	Alto riesgo.	Se informa que la mayoría de los investigadores tienen conflicto de interés relevante. Uno de los autores trabaja para la industria financiadora.
Valoración realizada a partir de Sabatine et al. 2016 (protocolo del ensayo), Sabatine et al. 2017 (artículo principal con resultados) y sus anexos (incluye protocolo detallado), y registro en clinicaltrials.gov ( <a href="https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01764633">https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01764633</a> ).		

La mayor parte de los dominios (generación de la secuencia, cegamiento de los participantes, cegamiento de los evaluadores, cegamiento de los evaluadores del resultado y datos de resultados incompletos) presentan un bajo riesgo de sesgos por lo que es poco probable que altere significativamente los resultados. Sin embargo, existen dos dominios con riesgo incierto (generación de la asignación y notificación selectiva de los resultados) que despiertan algunas dudas acerca de los resultados.

**Anexo 2. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática**

PREGUNTAS	Gandra 2016	Kazi 2016
Pregunta de investigación y objetivos del estudio		
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	Sí	Sí
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, gravedad, niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	Sí	Sí
Perspectiva		
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	No	No
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	No procede	No procede
Opciones a comparar		
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	Sí	Sí
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	Sí	Sí
Tipos de evaluación		
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?	Sí	Sí
Datos de eficacia/efectividad		
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia o efectividad?	Sí	Sí
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	Sí	Sí
Medida de resultados		
10. ¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	Sí	Sí
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	No	No
Utilización de recursos y costes		
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	En parte	En parte
13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	Sí	Sí
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	Sí	Sí
Modelización		
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?	Sí	Sí
Descuentos para costes y beneficios		
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	Sí	Sí
Variabilidad e incertidumbre		
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	Sí	Sí

Alirocumab y evolucumab para la hipercolesterolemia

PREGUNTAS	Gandra 2016	Kazi 2016
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	En parte	En parte
Equidad		
19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma disgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	No procede	No procede
Transferibilidad de resultados		
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	En parte	En parte
Presentación de resultados		
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	Sí	No
Limitaciones del trabajo		
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	Sí	Sí
Conclusiones		
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?	Sí	Sí
Conflictos de intereses		
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	Sí	Sí
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de intereses?	Sí	Sí
Respuestas: Sí, No, En parte, No procede Fuente: López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gaceta Sanitaria. 2010; 24(2):154-170.		