

## ALIROCUMAB Y EVOLOCUMAB

Cuerda Coronel S, Horta Hernández AM, De Juan-García Torres P  
Servicio de Farmacia Hospitalaria. GAI de Guadalajara

*Alirocumab y evolocumab son anticuerpos monoclonales que pertenecen a una nueva clase de hipolipemiantes: los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Por su novedoso mecanismo de acción, y por su capacidad para reducir niveles de C-LDL, se han posicionado como un nuevo escalón dentro del arsenal terapéutico de las dislipemias. No obstante, las evidencias disponibles hasta el momento no correlacionan los descensos en el C-LDL con efectos relevantes en la morbimortalidad cardiovascular.*

### INDICACIONES

Alirocumab y evolocumab están indicados en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica (HFHe) y no familiar (HNF) o dislipemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta:

- en combinación con una estatina o una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de colesterol LDL (C-LDL) con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien
  - en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicado su uso.
- Evolocumab, además, está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años con Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) en combinación con otros hipolipemiantes<sup>1-5</sup>.

### POSOLOGÍA

Alirocumab y evolocumab se presentan como plumas precargadas para administración por vía SC.

#### Hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta en adultos:

- **Alirocumab:** la dosis inicial habitual es de 75 mg cada 2 semanas. En pacientes que requieran una reducción mayor en el C- LDL (> 60%), se puede considerar una dosis inicial de 150 mg cada 2 semanas.

La dosis se ajustará según la respuesta obtenida. Se debe utilizar la mínima dosis necesaria para obtener la reducción deseada en el C-LDL.

Los niveles de lípidos se pueden evaluar 4 semanas después del inicio del tratamiento o de cambios de dosis.

- **Evolocumab:** 140 mg cada 2 semanas ó 420 mg una vez al mes, ambas dosis son clínicamente equivalentes.

#### Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y adolescentes a partir de 12 años:

- **Evolocumab:** 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 2 semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa.

No es necesario realizar ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal (IR) o hepática (IH) leve a moderada ni en población  $\geq 65$  años ni en pacientes obesos. No hay experiencia de uso en pacientes con IH o IR graves<sup>1-5</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Alirocumab y evolocumab se unen selectivamente a la PCSK9 circulante, inhibiendo así la vía de degradación del receptor de lipoproteínas de baja densidad (r-LDL) de los hepatocitos mediada por PCSK9. El aumento del número de r-LDL en el tejido hepático provoca la reducción de los niveles de C-LDL en plasma.

Las concentraciones séricas máximas (C<sub>máx</sub>) de ambos fármacos se alcanzaron de 3 a 7 días tras la

administración de la primera dosis. Sus medianas de semivida biológica oscilan de 11 a 20 días<sup>1-5</sup>.

## EFICACIA CLÍNICA

### A. Efecto Hipolipemiante

No se dispone de comparaciones directas entre ambos fármacos ni pueden realizarse comparaciones indirectas ajustadas<sup>6</sup>.

Se excluyeron de los estudios pacientes con eventos cardiovasculares (CV) recientes y/o insuficiencia cardiaca (IC) grados III-IV, pacientes con IR o IH graves, diabéticos mal controlados o de reciente diagnóstico, hipertensos, hipo e hipertiroideos<sup>3,4</sup>.

#### Alirocumab:

El desarrollo clínico de alirocumab se basa en el programa de estudios ODYSSEY, que consta de 10 ensayos fase III (5 estudios frente a placebo y 5 frente a ezetimiba), que evalúan el fármaco en HFHe y HNF, incluyendo dislipemia mixta<sup>1</sup>.

En 8 de los estudios, los pacientes estaban recibiendo un tratamiento hipolipemiante de base (en su mayoría, estatina a dosis máxima), con o sin otros tratamientos hipolipemiantes (ezetimiba, etc.).

Se realizaron 2 estudios en pacientes no tratados de manera concomitante con una estatina, uno de los cuales incluía pacientes con intolerancia documentada a las estatinas<sup>3</sup>. Participaron 5.296 pacientes, con una edad promedio de 59 años, distribuidos por subgrupos<sup>3</sup>:

| Edad (años)     | Nº pacientes (%) |
|-----------------|------------------|
| < 45            | 468 (8,8)        |
| ≥ 45 hasta < 65 | 2.955 (55,8)     |
| ≥ 65 hasta < 75 | 1.471 (27,8)     |
| ≥ 75            | 402 (7,6)        |

La *variable principal* de eficacia en todos los estudios fue el porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en el C-LDL en la semana 24, en comparación con placebo o ezetimiba (análisis por intención de tratar)<sup>5</sup>.

La *variable secundaria* fue el porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en la semana 24 en los niveles de apolipoproteína B (ApoB), colesterol no-HDL (C-no-HDL), colesterol total (C-Total), lipoproteína A (Lp(a)), triglicéridos (TG), colesterol HDL (C-HDL) y apolipoproteína A-1 (ApoA-1)<sup>3</sup>.

#### Resultados:

- En todos los estudios se cumplió el criterio de valoración principal: en la semana 24, se redujeron significativamente los niveles de C-LDL entre 39-62% en comparación con placebo (y coadministrado con

estatinas a dosis máximas) y entre 24-36% comparado con ezetimiba (en los pacientes que no recibieron estatinas)<sup>3</sup>.

- Una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó concentraciones de C-LDL <70 mg/dL en el grupo de alirocumab en comparación con el grupo de placebo o ezetimiba en las semanas 12 y 24<sup>1</sup>.

- En general, se observaron reducciones estadísticamente significativas en los niveles de C-total, C-no-HDL, Apo B y Lp(a) en comparación con placebo/ezetimiba, tanto si los pacientes recibían tratamiento concomitante con una estatina, como si no<sup>1</sup>.

- El efecto hipolipemiante de alirocumab se observa a los 15 días de la primera dosis y es máximo a las 4 semanas. Se mantuvo, al menos, durante 52 semanas<sup>1</sup>.

- Entre un 15-50% de los pacientes requirieron un aumento de dosis de 75 mg a 150 mg quincenales, principalmente los pacientes intolerantes a estatinas y aquellos que tenían unos niveles basales de C-LDL elevados<sup>3</sup>.

#### Evolocumab

Dispone de 4 ensayos clínicos fase III que evalúan el fármaco en HFHe, HNF y dislipemia mixta y 2 estudios fase II/III con pacientes con HFHo, según el **programa de estudios clínicos PROFICIO**. Además, hay 3 estudios de extensión abiertos: OSLER, OSLER-2 y TAUSSIG<sup>2,4,7</sup>.

En 4 de los estudios, los pacientes estaban recibiendo un tratamiento hipolipemiante de base (estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes, principalmente ezetimiba). Se realizaron 2 estudios en pacientes no tratados de manera concomitante con una estatina, uno de los cuales incluía pacientes con intolerancia documentada a las estatinas<sup>4</sup>.

Participaron un total de 3.146 pacientes con HFHe, HNF y dislipemia mixta, con una media de edad de 58 años (SD=11)<sup>4</sup>.

El número total de pacientes con HFHo es de 49, con una edad promedio de 31 años (SD=12,8)<sup>4</sup>.

Las *variables principales* fueron el porcentaje de cambio en C-LDL respecto al nivel basal en la semana 12 y la media del porcentaje de cambio en C-LDL respecto al nivel basal en las semanas 10 y 12 respecto al grupo control<sup>7</sup>.

La *variable secundaria* fue el cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en ApoB, C-no-HDL, C-Total, Lp(a), TG, C-HDL y ApoA-1<sup>4</sup>.

#### Resultados:

- Los resultados fueron consistentes en todos los estudios y grupos poblacionales, mostrando que evolocumab (a las dos pautas posológicas estudiadas) dio lugar a disminuciones de C-LDL en la semana 12

estadísticamente significativas, frente a placebo y frente a ezetimiba<sup>7</sup>.

- En pacientes con HFHe, HNF y dislipemia mixta tratados con evolocumab, se observaron reducciones en C-LDL de un 57%-74% mayor que con placebo y un 38%-46% mayor que con ezetimiba<sup>7</sup>.
- En torno al 80% de los pacientes tratados con evolocumab mostraron una reducción de C-LDL  $\geq$  50% en la media de las semanas 10 y 12<sup>2</sup>.
- Hasta un 99% de los pacientes tratados con evolocumab lograron unos niveles de C-LDL < 100 mg/dL y un 95% alcanzaron niveles de C-LDL < 70 mg/dL en la media de las semanas 10 y 12<sup>2</sup>.
- Evolocumab también redujo los niveles de ApoB, C-no-HDL, C-total, Lp (a), C-VLDL y TG pero aumentó los niveles de C-HDL y ApoA-1<sup>7</sup>.
- Los pocos datos disponibles en pacientes con HFHo muestran reducciones más moderadas frente a placebo (reducción del 30% sobre el nivel basal), en adición a la terapia con estatinas y ezetimiba<sup>4,7</sup>.
- El efecto hipolipemiante de evolocumab se observó a partir de la primera semana de tratamiento y se mantuvo durante todo el periodo de seguimiento (mínimo de 12 semanas)<sup>2</sup>.

### **B. Efectos sobre morbi-mortalidad**

Recientemente se han publicado los resultados del estudio **FOURIER** (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk)<sup>8</sup>, que evalúa la eficacia y la seguridad de evolocumab frente a placebo en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad CV aterosclerótica pre-existente, en tratamiento concomitante con dosis moderadas-altas de estatinas.

El estudio incluye un total de 27.564 pacientes con una media de edad de 63 años y niveles medios de C-LDL basal de 92 mg/dL. La mediana de seguimiento del estudio fue de 2,2 años. El porcentaje medio de reducción en los niveles de C-LDL en la semana 48 fue del 59% frente a placebo.

**La variable primaria de eficacia fue la tasa de eventos CV graves**, compuesta por muerte CV, infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular (ACV), hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. La reducción de esta variable en los pacientes tratados frente placebo fue modesta (**9,8% vs 11,3%**). La reducción del riesgo absoluto de 1,6%, supone que el NNT de pacientes de alto riesgo a tratar para prevenir un evento mayor sería 63.

**La variable secundaria** fue la combinación de muerte CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Aunque la reducción del riesgo frente a placebo fue significativa (5,9% vs 7,4%), el tratamiento no mostró ningún efecto sobre la mortalidad cardiovascular

(1,8% vs 1,7%) ni sobre la mortalidad total (3,2% vs 3,1%).

Además, hay en marcha evaluaciones de eficacia y seguridad a largo plazo (seguimiento mínimo de 5 años), cuyos resultados definitivos se prevén disponibles para 2018:

- Alirocumab: estudio OUTCOMES (su criterio de valoración principal son los EA CV graves adjudicados, es decir, muerte por cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que requiera hospitalización)<sup>3,6,9,10</sup>.
- Estudio EBBINGHAUS (subestudio dentro del estudio FOURIER para evaluar los efectos de evolocumab a largo plazo sobre la función neurocognitiva, que incluye 1.974 pacientes

### **SEGURIDAD**

- El perfil de seguridad de los anticuerpos PCSK9 se basa en los resultados obtenidos en sus estudios pivotaes<sup>1-7</sup>.
  - Entre el 50-75% de los pacientes manifestaron algún efecto adverso (EA) relacionado con la medicación<sup>3,4</sup>.
  - Los EA notificados con mayor frecuencia ( $\geq$  5% pacientes) fueron reacciones locales en la zona de inyección (eritema/enrojecimiento, prurito, edema y dolor/sensibilidad), trastornos respiratorios (incluyendo gripe, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, rinorrea y estornudos), cefalea, artralgias, mialgias y náuseas<sup>1,4</sup>.
  - Entre un 3-13% de los pacientes padecieron un EA grave, en su mayoría acontecimientos CV (cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, angina inestable, taquicardia o accidente cerebrovascular)<sup>3,4</sup>.
  - La incidencia de EA reportados fue mayor en los pacientes que participaron en el desarrollo clínico de alirocumab que en los pacientes de evolocumab<sup>3,4</sup>.
  - Se notificaron reacciones alérgicas raras con alirocumab que, en alguna ocasión fueron graves, como hipersensibilidad, eccema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad<sup>1</sup>.
  - Se objetivó positividad a anticuerpos anti-fármaco en  $\leq$  5% de los pacientes, que fueron en su mayoría transitorias y de título bajo, sin actividad neutralizante<sup>1,4</sup>.
  - Aproximadamente el 40-50% de los pacientes tratados con anticuerpos PCSK9 presentaron al menos una medida de C-LDL <25 mg/dL.
- A pesar de que niveles bajos mantenidos de C-LDL se han asociado con un mayor riesgo de padecer tumores, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, muerte no CV y alteraciones neurocognitivas, no se identificaron EA relacionadas con estos valores de C-LDL<sup>1,3,4</sup>.
- Se observó un aumento de **eventos neurocognitivos** (confusión, amnesia, demencia) en los pacientes que

recibieron alirocumab o evolocumab frente al grupo control (tasas del 0,7-0,9%), principalmente en aquellos pacientes con niveles mantenidos de C-LDL <40 mg/dL<sup>3,4,6,7</sup>.

- La incidencia de EA fue ligeramente superior con las administraciones mensuales de 420 mg de evolocumab que con las dosis de 140 mg cada 14 días. En el caso de alirocumab, no se mostraron diferencias de seguridad entre las dos dosis empleadas (75 y 150 mg)<sup>4,6</sup>.

- El perfil de seguridad de la población con HFHo fue similar al de la población con HFHe, HNF y dislipemia mixta<sup>4</sup>.

### LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El objetivo de la terapia hipolipemiente es la reducción del riesgo cardiovascular. Aunque la reducción en los niveles de C-LDL se considera un marcador indirecto para la reducción del riesgo CV, los únicos fármacos hipolipemiantes que han demostrado evidencia en este aspecto son las estatinas. Esta evidencia no puede extrapolarse para los anticuerpos PCSK9, en tanto no existan datos de sus efectos sobre morbilidad y mortalidad a largo plazo.

Conforme a los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS, se considera que alirocumab y evolocumab pueden ser una opción terapéutica siempre que concurren en cada paciente estos 2 criterios:

#### a) situaciones de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de C-LDL:

- hipercolesterolemia familiar
- enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica).

#### b) no controlados con terapia hipolipemiente óptima de máxima intensidad.

Este último criterio se asocia a que se cumplan cada uno de los siguientes 3 requisitos:

- paciente tratado con las dosis máximas toleradas de estatinas y otros hipolipemiantes, con objeto de conseguir la máxima potencia hipolipemiente. La contraindicación o intolerancia a estatinas debe confirmarse conforme a criterios objetivos. .

- confirmación de la plena adherencia al tratamiento prescrito con anterioridad y a las medidas higiénico-dietéticas (como puede ser el cumplimiento de objetivos de reducción de peso o la participación en programas de deshabituación tabáquica)

- el paciente permanece de forma persistente con niveles de C-LDL > 100 mg/dl. Esta cifra se elevaría a 130 mg/ml en pacientes con HF sin factores de riesgo adicionales y en pacientes con enfermedad cardiovascular estable.

En los IPTs se considera a alirocumab y evolocumab como opciones alternativas, salvo para la indicación de hipercolesterolemia familiar homocigótica, sin que por el momento se disponga de evidencia de superioridad de uno sobre otro para la toma de decisiones clínicas<sup>6,7</sup>.

Debido a sus elevados costes, no solo se deben seleccionar aquellos pacientes en los que sea esperable mayor beneficio, sino también evaluar de forma continuada los resultados del tratamiento una vez iniciado. En caso de no alcanzarse los objetivos de reducción de C-LDL esperados, deberá suspenderse el tratamiento.

### CONCLUSIONES

1. Alirocumab y evolocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar, no familiar y dislipemia mixta, han demostrado **reducciones de C-LDL** de un 30% mayores que con ezetimiba y de un 60% más que con placebo.
2. Las evidencias disponibles, hasta el momento, cuestionan la posible correlación entre los descensos de cLDL y sus efectos sobre la **mortalidad cardiovascular**.
3. Sus elevados costes, junto con las incertidumbres en relación con la relevancia clínica de sus efectos, determinan la necesidad de **seleccionar aquellos subgrupos de pacientes** que puedan beneficiarse más del tratamiento (pacientes de muy elevado riesgo en los que todas las medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas disponibles se hayan demostrado ineficaces), y **evaluar de forma continuada los resultados** en salud para evitar tratamientos sin beneficios clínicamente relevantes.

**Presentaciones:** Praluent® (alirocumab) 150mg y 75 mg solución inyectable 1 mL en pluma precargada, envase de 2 plumas precargadas; Repatha® (evolocumab) 140 mg solución inyectable 1 mL en pluma precargada, envase de 1 y 2 plumas precargadas.

**Grupo terapéutico:** C10AX. Otros agentes modificadores de los lípidos.

**Condiciones de dispensación:** Diagnóstico hospitalario sin cupón precinto diferenciado (dispensación hospitalaria). Receta médica. Sin aportación.

### COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| Alirocumab 75 mg/14 días             | 5,168,51€ |
| Alirocumab 150 mg/14 días            | 5.168,51€ |
| Evolocumab 140 mg/14 días            | 5.168,51€ |
| Ezetimiba/atorvastatina 10/80 mg día | 1.093,42€ |
| Ezetimiba 10 mg/día                  | 670,17€   |
| Rosuvastatina 40 mg/día              | 608,77€   |
| Atorvastatina 80 mg/día              | 480,24€   |
| Rosuvastatina 20 mg/día              | 304,39€   |

Fuente: datos oficiales web del MSSSI. <https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Praluent (alirocumab) [Internet]. [citado 1 febrero 2018]. 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)
2. Ficha técnica de Repatha (evolocumab) [Internet]. [citado 1 febrero 2018]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132330/anx\\_132330\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132330/anx_132330_es.pdf)
3. European Public Assessment Report\_Praluent [Internet]. [citado 1 febrero 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003882/WC500194524.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf)
4. European Public Assessment Report\_Repatha [Internet]. [citado 1 febrero 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003766/WC500191400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf)
5. EPAR Repatha\_modificación [Internet]. [citado 1 febrero 2018]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia -IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf [Internet]. [citado 1 febrero 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>
7. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia -IPT-evolocumab-repatha.pdf [Internet]. [citado 1 febrero 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>
8. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease — NEJM [Internet]. [citado 1 febrero 2018]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615664#t=article>
9. Informe del HURS de evolocumab y alirocumab [Internet]. [citado 1 febrero 2018]. Disponible en: [https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user\\_upload/area\\_atencion\\_alprofesional/comision\\_farmacia/informes/alirocumab-evolocumab.pdf](https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/comision_farmacia/informes/alirocumab-evolocumab.pdf)
10. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del AGS Sur Sevilla (Hospital de Valme) [Internet]. [citado 1 febrero 2018]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Alirocumab-evolocumab-hipercolesterolemia\\_HUV\\_07\\_2016.doc](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Alirocumab-evolocumab-hipercolesterolemia_HUV_07_2016.doc)

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:** Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia  
burm@sescam.jccm.es  
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.  
I.S.S.N.: 2530-8939

ANEXO

TABLA RESUMEN DE RESULTADOS DE ALIROCUMAB<sup>6,9</sup>

| Estudio            | Perfil pacientes   | C-LDL basal (mg/dL) | % Reducción alirocumab                                  | % Reducción comparador   | Diferencia aliro-control en el % cambio de C-LDL (IC95%) |
|--------------------|--|---------------------|---|--|--|
| <b>FH I</b>        | Pacientes con HFHe sin control adecuado del C-LDL en tratamiento concomitante con DMTE ± otro tratamiento hipolipemiente   | 144,5               | Alirocumab 75-150mg c/2sem<br>-48,8 %<br>C-LDL: 71mg/dL | Placebo 9,1%<br>C-LDL: 155 mg/dL                                 | -57,9<br>(-63,3 a -52,6)                                 |
| <b>FH II</b>       | Pacientes con HFHe sin control adecuado del C-LDL en tratamiento concomitante DMTE ± otro tratamiento hipolipemiente   | 134,3               | Alirocumab 75-150mg c/2sem<br>-48,7 %<br>C-LDL: 68mg/dL | Placebo 2,8%<br>C-LDL: 136 mg/dL                                 | -51,4<br>(-58,1 a -44,8)                                 |
| <b>HIGH FH</b>     | Pacientes con HFHe con cifra de C-LDL ≥160mg/dL tratados con DMTE ± otro tratamiento hipolipemiente  | 198,6               | Alirocumab 150mg c/2sem<br>-45,7%<br>C-LDL: 107mg/dL    | Placebo -6,6%<br>c-LDL: 182 mg/dL                                | -39,1<br>(-51,1 a -27,1)                                 |
| <b>LONG TERM</b>   | Pacientes con hipercolesterolemia primaria y riesgo CV alto o muy alto sin control adecuado de las cifras de C-LDL tratados concomitantemente con DMTE ± otro tratamiento hipolipemiente | 122,4               | Alirocumab 150mg c/2sem<br>-61,0%<br>C-LDL: 48mg/dL     | Placebo 0,8%<br>C-LDL: 119 mg/dL                                 | -61,9<br>(-64,3 a -59,4)                                 |
| <b>COMBO I</b>     | Pacientes con muy alto RCV sin control adecuado de las cifras de C-LDL tratados con DMTE ± otro tratamiento hipolipemiente   | 102,4               | Alirocumab 75-150mg c/2sem<br>-48,2%<br>C-LDL: 50mg/dL  | Placebo -2,3%<br>C-LDL: 100mg/dL                                 | -45,9<br>(-52,5 a -39,3)                                 |
| <b>COMBO II</b>    | Pacientes con muy alto RCV sin control adecuado de las cifras de C-LDL tratados con DMTE   | 106,4               | Alirocumab 75mg c/2sem<br>-50,6%<br>C-LDL: 51mg/dL      | Ezetimiba 10mg -20,7%<br>C-LDL: 82 mg/dL                         | -29,8<br>(-34,4 a -25,3)                                 |
| <b>ALTERNATIVE</b> | Pacientes con intolerancia documentada a estatinas y RCV moderado, alto o muy alto   | 192,6               | Alirocumab 75mg c/2sem<br>-45,0%<br>C-LDL: 108 mg/dL    | Ezetimiba 10mg o atorvastatina 20mg<br>-14,6%<br>C-LDL: 160mg/dL | -30,4<br>(-36,6 a -24,2)                                 |
| <b>MONO</b>        | Pacientes con hipercolesterolemia y RCV moderado, sin tratamiento hipolipemiente asociado  | 139,7               | Alirocumab 75-150mg c/2sem -47,2%<br>C-LDL: 48mg/dL     | Ezetimiba 10mg -15,6%<br>C-LDL: 116 mg/dL                        | -31,6<br>(-40,2 a -23,0)                                 |

HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; DMTE: dosis máxima tolerada de estatina; RCV: riesgo cardiovascular.

TABLA RESUMEN DE RESULTADOS DE EVOLOCUMAB<sup>9</sup>

| Estudio             | Perfil pacientes  | C-LDL basal (mg/dL) | % Reducción alirocumab   | % Reducción comparador  |
|---------------------|---|---------------------|--|---|
| <b>LAPLACE-2</b>    | Pacientes con HFHe, HNF y dislipemia mixta, con RCV moderado-alto en tratamiento con dosis moderadas-altas de estatinas   | 109,1               | Evolocumab 140mg/2sem – 420mg/4sem<br>-76 % (-87 a -66)<br>C-LDL: 26mg/dL  | Placebo y ezetimiba 10mg<br>-15% (-8 a -24) C-LDL: 92mg/dL      |
| <b>GAUSS-2</b>      | Pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta, con intolerancia a estatinas (al menos 2 estatinas previas) definida como la imposibilidad de administrar ninguna dosis o incrementar a partir de la dosis mínima por presencia de efectos adversos musculares | 193,1               | Evolocumab 140mg/2sem – 420mg/4sem<br>-57 % (-61 a -53)<br>C-LDL: 83mg/dL  | Ezetimiba 10mg<br>-18% (-23 a -13)<br>C-LDL: 158mg/dL           |
| <b>MENDEL-2</b>     | Pacientes hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, con bajo RCV (criterio de inclusión: Framminghan $\leq 10\%$ a los 10 años, presentando el 90% de los pacientes $\leq 1$ FRCV) en ausencia de estatinas  | 142,9               | Evolocumab 140mg/2sem – 420mg/4sem<br>-58% (-60 a -55)<br>C-LDL: 60mg/dL   | Placebo y ezetimiba 10mg<br>-18% (-15 a -21)<br>C-LDL: 117mg/dL |
| <b>RUTHE-FORD-2</b> | Pacientes con HFHe (criterios Simon Broome) en tratamiento con fármacos hipolipemiantes y riesgo CV alto o muy alto   | 155,5               | Evolocumab 140mg/2sem – 420mg/4sem<br>-61 % (-65 a -58)<br>C-LDL: 61 mg/dL | Placebo<br>-1% (-6 a 4)<br>C-LDL: sin reducción (placebo)       |

HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HNF: hipercolesterolemia no familiar; RCV: riesgo cardiovascular.