|  |
| --- |
| **Inclisiran en hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta**  **Informe GENESIS-SEFH**  Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH  Fecha redacción:31 de enero de 2022  Fecha fin alegaciones: 9 de junio de 2022  ISBN:  Depósito legal: |

**ÍNDICE:**

[1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 3](#_Toc82802175)

[2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 4](#_Toc82802176)

[3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD 4](#_Toc82802177)

[3.1 Área descriptiva del medicamento 4](#_Toc82802178)

[3.2 Área descriptiva del problema de salud 4](#_Toc82802179)

[3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 4](#_Toc82802180)

[3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias 7](#_Toc82802181)

[3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 1](#_Toc82802182)0

[4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. 12](#_Toc82802183)

[4.1 Mecanismo de acción. 12](#_Toc82802184)

[4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. 13](#_Toc82802185)

[4.3 Posología, forma de preparación y administración. 13](#_Toc82802186)

[4.4 Utilización en poblaciones especiales. 14](#_Toc82802187)

[4.5 Farmacocinética. 14](#_Toc82802188)

[5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. 15](#_Toc82802189)

[5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 15](#_Toc82802190)

[5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 15](#_Toc82802191)

[5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 17](#_Toc82802192)

[5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 29](#_Toc82802193)

[5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones 40](#_Toc82802194)

[5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 40](#_Toc82802195)

[5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) 43](#_Toc82802196)

[5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas 43](#_Toc82802197)

[5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia 43](#_Toc82802198)

[5.4 Evaluación de fuentes secundarias 43](#_Toc82802199)

[5.4.1 Guías de Práctica clínica 43](#_Toc82802200)

[5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes 44](#_Toc82802201)

[5.4.3 Opiniones de expertos 45](#_Toc82802202)

[5.4.4 Otras fuentes. 45](#_Toc82802203)

[6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. 45](#_Toc82802204)

[6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 45](#_Toc82802205)

[6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos 45](#_Toc82802206)

[6.2 Ensayos Clínicos comparativos. 50](#_Toc82802207)

[6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad 51](#_Toc82802208)

[6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 51](#_Toc82802209)

[7. AREA ECONÓMICA 52](#_Toc82802210)

[7.1 Coste tratamiento. Coste incremental 52](#_Toc82802211)

[7.2.Evaluaciones económicas publicadas 53](#_Toc82802213)

[7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas 53](#_Toc82802213)

[7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas 53](#_Toc82802214)

[7.3 Evaluación económica propia 62](#_Toc82802215)

[7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios 63](#_Toc82802216)

[7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios 63](#_Toc82802217)

[7.3.3. Coste-utilidad. Estudios propios. 64](#_Toc82802218)

[7.3.4. Análisis de sensibilidad. 64](#_Toc82802219)

[7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud 64](#_Toc82802220)

[7.4.1. Estimación de la población diana. 64](#_Toc82802221)

[7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y resultados en salud a nivel autonómico/estatal 66](#_Toc82802222)

[7.5 Propuesta de posicionamiento 66](#_Toc82802223)

7.5.1 [Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia. 66](#_Toc82802224)

7.5.2 [Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico equivalente a la terapia de referencia. ………………………………………………66](#_Toc82802225)

7.5.3. Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico menor que la terapia de referencia…………………………………………………………………………………………...…….67

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.………………………………………….……………….67

8.1 Descripción de la conveniencia.…………….…………………………………….……………….67

8.2. Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento……………………..…………67

9. AREA DE CONCLUSIONES...…………………………………………………...….…..………… 67

9.1. Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas…….…67

9.2. Decisión……………………………………………………………………………………....…...…68

9.4 Plan de seguimiento………………………………………………………………………….………68

10. Bibliografía…………………………………………………………………………………………....68

**Glosario:**

Apo B: Apolipoproteína B

ATV: Atorvastatina

C-LDL: Lipoproteina de baja densidad

C-no-HDL: lipoproteínas de colesterol distintas de las de alta densidad

CT: Colesterol Total

CTT: Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration

DM: Diabetes Mellitus

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EZT: Ezetimiba

HFHe: Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica

FRCV: Factores de Riesgo CardioVascular

HDL: Lipoproteina de Alta densidad

MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores

PCSK9: Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

RSV: Rosuvastatina

TG: Triglicéridos

SCA:Síndrome Coronario Agudo

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

**Citar este informe como:** Ubago Pérez R, Martínez López de Castro N, Nieto-Gómez P. Inclisiran en hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), septiembre 2022. ISBN. [Fecha de la consulta].

Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\_abc.htm  
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

|  |
| --- |
| **1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME** |

**Fármaco**: Inclisiran.

**Indicación clínica solicitada:** adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante de la dieta:

-en combinación con una estatina o una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los objetivos de C-LDL con la dosis máxima de una estatina o,

-sola o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a las estatinas, o para aquellos para los que las estatinas están contraindicadas.

**Autores / Revisores:** Ubago Pérez R\*, Martínez López de Castro N\*\* Nieto-Gómez P\*\*\*,

\*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

\*\*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Área Sanitaria de Vigo.

\*\*\*Servicio de Farmacia. Hospital Santa Bárbara. Puertollano. Ciudad Real.

**Revisión por el grupo Coordinador del grupo GENESIS de la SEFH.**

Alegaciones: un borrador de este informe fue presentado como borrador público en la Web del grupo GENESIS de la SEFH, con la posibilidad de presentar propuestas al mismo. Se recibieron alegaciones de:

* Novartis

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores**: Ver declaración en anexo al final del informe.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0[[1]](#footnote-1) y Guía EE e IP[[2]](#footnote-2)

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0[[3]](#footnote-3) y Guía EE e IP[[4]](#footnote-4)

|  |
| --- |
| **2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN** |

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

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

***3.1 Área descriptiva del medicamento***

**Nombre genérico**: Inclisiran

**Nombre comercial**: Leqvio®

**Laboratorio**: Novartis Farmacéutica, S.A.

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

**Código ATC:** C10AX16

**Vía de administración**: subcutánea

**Tipo de dispensación**: Medicamento sujeto a prescripción médica; con receta médica

**Información de registro**: Centralizado a nivel europeo por la EMA.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 1. Presentaciones y precio** | | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVP + IVA (1) | Coste por unidad PVL + IVA (1) |
| Leqvio® 284 mg solución inyectable en jeringa precargada | 1 |  | Pendiente de precio |  |

(1) Indicar los precios notificados del medicamento. Sin precio notificado

***3.2 Área descriptiva del problema de salud***

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 2. Descripción del problema de salud** | |
| Definición | La hipercolesterolemia se define como la presencia de altas concentraciones de colesterol en sangre, incluyendo la elevación de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). La hipercolesterolemia primaria suele estar asociada a una causa genética. Si esta alteración genética es un defecto genético aislado se denomina familiar, mientras que si se produce como consecuencia de la afectación de varios genes unido a la dieta y otros factores como el tabaco o el sedentarismo se denomina no familiar.  En el hipercolesterolemia familiar heterocigótica se produce una mutación o alteración de uno de los genes que codifica al receptor de C-LDL disminuyendo su actividad.  La dislipemia mixta se caracteriza por una elevación en las concentraciones de C-LDL y triglicéridos y que frecuentemente se acompaña de una baja concentración de C-HDL.  La definición de “valores normales” no está clara, ya que, al tratarse de un factor de riesgo de padecer una enfermedad vascular, debe realizarse la valoración de las cifras de C-LDL en el contexto del resto de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) del paciente.    Según los criterios de Simon Broome(1) la Hipercolesterolemia Familiar, presenta las siguientes características, clasificándose como “Definida” o “Posible”:  ***- Hipercolesterolemia Familiar (HF) Definida:***  1. Niveles elevados de colesterol: >290 mg/dL de colesterol total o >190 mg/dL de c-LDL, en el adulto, y >260 mg/dL de colesterol total o >155 mg/dL de c-LDL, en niños (<16 años de edad).  2. Al menos uno de los siguientes hallazgos:  - Xantomas tendinosos en 1er o 2º grado.  - Diagnóstico genético de una mutación en el receptor de c- LDL, en la apo B-100 o en PCSK9.  ***- Hipercolesterolemia Familiar (HF) Posible:***  1. Niveles elevados de colesterol: >290 mg/dL de colesterol total o >190 mg/dL de c-LDL, en el adulto y >260 mg/dL de colesterol total o >155 mg/dL de c-LDL, en niños (<16 años de edad).  2. Al menos uno de los siguientes hallazgos:  - Historia familiar de infarto de miocardio: con edad ≤60 años si se trata de primer grado familiar, y con edad ≤50 años si se trata de segundo grado familiar  - Historia familiar de resultados de colesterol elevado: >290 mg/dL de colesterol total o >190 mg/dL de c-LDL, en familiares adultos en primer o segundo grado y >260 mg/dL de colesterol total o >155 mg/dL de c-LDL, en hermanos de <16 años de edad.    Los criterios actualmente utilizados en nuestro medio para el diagnóstico de HFHe se detallan en la siguiente tabla, que incluye el rango de puntuaciones para clasificar como cierto, probable o posible el diagnóstico de HFHe. |
| Principales manifestaciones clínicas | Incremento en la frecuencia de aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con elevado riesgo, (ictus, IAM, accidente cerebrovascular y otros eventos aterotrombóticos). |
| Incidencia y prevalencia | La hipercolesterolemia es la alteración lipídica más frecuente. Se calcula que un 4% de la población adulta padece hipercolesterolemia primaria no familiar, lo que supone en nuestro país 1,3 millones de personas (2) . En el caso de la hipercolesterolemia heterocigótica familiar afecta a aproximadamente 1 de cada 300-500 personas lo que supone una cifra cercana a las 100.000 personas en nuestro país (3). En un reciente metanálisis con 10.921.310 sujetos se estableció una prevalencia de hipercolesterolemia familiar en la población general de 0,32% (0,26-0,39%; IC95%) (1:313), 3,2% (2,2-4,3%;IC95%) (1:31) en pacientes con cardiopatía isquémica, 6,7% (4,9-8,7%;IC95%) (1:15) en pacientes con cardiopatía isquémica prematura y 7,2% (4,6-10,8%; IC95%) (1:14) en pacientes con hipercolesterolemia grave (C-LDL≥190 mg/dL) (4).  Las enfermedades cardiovasculares (ECV) suponen la primera causa de muerte en nuestro país con una tasa de mortalidad de 252.1 fallecidos por cada 100.000. Según datos del instituto nacional de estadística (INE), en 2018 murieron en España 14.521 personas por infarto agudo de miocardio (IAM), 16.631 de otras cardiopatías isquémicas, 26.420 de enfermedades cerebrovasculares y 1440 de aterosclerosis (5) (<https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=6177&capsel=6178>  Según el Estudio DARIOS (6) la distribución de los FRCV en nuestro país en sujetos de 35 a 74 años de edad fue la siguiente:  • Un 33% de los hombres eran fumadores y un 21% de las mujeres.  • El 43% eran hipertensos (47% en hombres y 39% en mujeres).  •El 41% presentaban dislipemia (colesterol total>250 mg/dL) (43% en hombres y 40% en mujeres).  • El 13% presentaban diabetes (16% en hombres y 11% en mujeres).  • El 29% eran obesos en ambos sexos. |
| Evolución / Pronóstico | La evolución y pronóstico dependen de la situación basal del conjunto de FRCV del paciente, así como de la efectividad del conjunto de medidas aplicadas en la reducción de dichos factores. Según los datos del estudio IMPROVE-IT (7), que incluyó a pacientes con FRCV muy alto, en tratamiento con simvastatina + ezetimiba, la mortalidad a los 7 años alcanza el 15%, y hasta un 30% cuando hablamos de muerte por cualquier causa, evento coronario o ictus no mortal. |
| Grados de gravedad / Estadiaje | Podemos considerar de forma general, dos situaciones clínicas diferentes:  - Pacientes que no han presentado evento, pero presentan un incremento en las cifras de colesterol C-LDL.  - Pacientes que han padecido un evento cardiovascular, en los que el objetivo del tratamiento será la prevención de un segundo evento.  De forma independiente, han podido caracterizarse perfiles genéticos que pueden ocasionar un déficit en diversas proteínas relacionadas con el metabolismo del C-LDL (R-LDL, APO-B100, NARC1), conformando lo que se ha definido como Hipercolesterolemia Familiar, que puede expresarse de forma homocigótica (de mayor gravedad y menor frecuencia) o heterocigótica. En estos pacientes presenta un incremento sostenido de C-LDL, por lo que tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.  El estadiaje más adecuado se realizará en función del riesgo cardiovascular del paciente. En el contexto de las dislipemias se traduce en la probabilidad de que un paciente sufra un evento cardiovascular ateroesclerótico.  Existen numerosas escalas para la valoración de FRCV como son el índice de Framingham, el SCORE, ASSIGN, Q-Risk o PROCAM siendo las dos primeras las más empleadas en la mayoría de estudios.  Los pacientes pueden clasificarse en cuatro grupos de riesgo:  - Muy Alto Riesgo (SCORE ≥10%): Pacientes con ECV documentada, revascularización, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. Pacientes con DMII o DMI con afectación de órganos diana o pacientes con ERC de moderada a grave).  - Alto Riesgo (SCORE ≥5 a <10%): Pacientes con factores individuales de riesgo como antecedentes familiares de dislipemia o HTA grave.  - Riesgo Moderado (SCORE ≥1 a <5%): Pacientes de mediana edad en los que influyen otros factores como familiares con ECV prematura, obesidad, estilo de vida o parámetros bioquímicos.  -Bajo Riesgo (SCORE <1%). |
| Carga de la enfermedad\* | La carga de enfermedad que un factor de riesgo genera en la población depende de su prevalencia, de la intensidad de la asociación de dicho factor con la enfermedad y de su valor predictivo. Estos FRCV son los responsables de la mayor parte de los casos de EV en nuestra población. Uno de los principios básicos de la prevención primaria de la EV es reducir el riesgo de enfermar. El conocimiento de estos aspectos permite establecer una intensidad de la intervención proporcional a la magnitud del riesgo, así́ como acordar prioridades de actuación.  Según el INE en 2017 (8) hubo 611.691 altas hospitalarias en España relacionadas con enfermedades del aparato circulatorio. En el año 2018 hubo 120.859 muertes por enfermedades del sistema circulatorio. En cuanto a muertes hubo 161 muertes por hipercolesterolemia pura (el CIE-10 para el hipercolesterolemia familiar se introdujo en 2018). |

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

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

Actualmente se considera que las decisiones terapéuticas del hipercolesterolemia se deben basar en una evaluación conjunta de los niveles de C-LDL y en la valoración global del riesgo cardiovascular de cada individuo. Hay un debate abierto sobre cuál debería ser el objetivo de reducción de C-LDL, si basarlo en unos valores concretos a alcanzar o recomendando porcentajes de reducción respecto al basal en función del riesgo cardiovascular. En cualquier caso, el objetivo último del tratamiento es la reducción de los acontecimientos cardiovasculares, más allá del control de los parámetros lipídicos, siendo los acontecimientos cardiovasculares mayores [MACE: muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) e ictus] la variable compuesta más adecuada para evaluar la eficacia de tratamientos hipolipemiantes en ensayos clínicos (9).

La reducción de los niveles de C-LDL con estatinas en pacientes con factores de riesgo cardiovascular disminuye el riesgo de presentar acontecimientos cardiovasculares y la mortalidad, por lo que, junto con la intervención en el estilo de vida, las estatinas constituyen el tratamiento farmacológico de elección de los hipercolesterolemias (10)*.*

El tratamiento actual está focalizado en reducir la morbi-mortalidad tanto en pacientes con hipercolesterolemia familiar como en las dislipidemias mixtas ya sea en pacientes con enfermedad cardiovascular ateroesclerótica establecida como en prevención primaria.

Hasta la introducción de los nuevos anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9 (alirocumab y evolocumab), el tratamiento estándar está basado en una terapia con estatinas optimizado para un porcentaje de reducción de C-LDL objetivo respecto al nivel basal asumiendo un 80% de adherencia al tratamiento. Además de esta reducción, las principales guías también recomiendan una C-LDL objetivo para los pacientes en función del riesgo cardiovascular.

Con los resultados de los ensayos clínicos de evolocumab y alirocumab (FOURIER y ODYSSEY respectivamente) (11)que demostraron eficacia en la reducción absoluta de riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, las diferentes guías de práctica clínica han ido actualizando sus recomendaciones, incorporando estos fármacos en el arsenal terapéutico. Las principales recomendaciones de las guías de práctica clínica son resumidas a continuación.

**Guía para el tratamiento de las dislipidemias de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS)** (12)

La ESC y EAS recomiendan tratamiento con estatinas y ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica o heterocigótica, hipercolesterolemia primaria no familiar y en prevención secundaria en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida.

Para pacientes que no alcancen el objetivo C-LDL con esta terapia (terapia intensiva con estatinas a dosis máximas + ezetimiba) o intolerantes a estatinas se recomienda introducir un iPCSK9,9. alirocumab o evolocumab, que han demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en estudios de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, no habiendo datos en prevención primaria (11).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 3. Recomendaciones de la ESC/EAS**  **para tratamiento farmacológico** | | |
| Recomendación | Clase | Grado de recomendación |
| Estatina de alta intensidad a la máxima dosis tolerada | I | A |
| Si no se consiguen los objetivos deseados con máxima dosis de estatina tolerada, asociar ezetimiba | I | B |
| Prevención primaria pacientes de muy alto riesgo, sin HF, si no se consigue el objetivo con máxima dosis tolerada de estatina y ezetimiba, puede considerarse inhibidor PCSK9 | IIb | C |
| Prevención secundaria pacientes de muy alto riesgo, si no se consigue el objetivo con máxima dosis tolerada de estatina y ezetimiba, se recomienda un inhibidor PCSK9 | I | A |
| Para pacientes de muy alto riesgo y HF que no consiguen su objetivo con dosis máxima de estatina y ezetimiba, se recomienda un inhibidor PCSK9 | I | C |
| Si no se tolera un régimen basado en estatinas a cualquier dosis (incluso tras la reintroducción) debe considerarse ezetimiba | IIa | C |
| Si no se tolera un régimen basado en estatinas a cualquier dosis (incluso tras la reintroducción) puede también considerarse un inhibidor PCSK9 junto con ezetimiba | IIb | C |
| Si no se consigue el objetivo, puede considerarse una estatina junto con un quelante de ácido biliar | IIb | C |

Actualmente no hay consenso sobre el término “intolerancia a estatinas” pero de forma general se puede definir como un síndrome clínico que reúne las siguientes características:

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

Los niveles de c-LDL pueden evaluarse a las 6-8 semanas del inicio del tratamiento.

El **objetivo** de C-LDL varía para cada grupo de riesgo:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 4. Recomendaciones de la ESC/EAS**  **para hipercolesterolemia familiar heterocigótica** | | |
| Riesgo cardiovascular | C-LDL | Grado de recomendación |
| Muy alto riesgo(>10% riesgo de evento cardiovascular fatal en 10 años)\* | <55 mg/dL | IC en prevención secundaria y IIa C en primaria. |
| Alto riesgo(5-10% riesgo de evento cardiovascular fatal en 10 años)\*\* | <70 mg/dL | IA |

\*en pacientes con hipercolesterolemia familiar con enfermedad cardiovascular establecida o un factor de riesgo mayor.

\*\*en pacientes con hipercolesterolemia familiar sin enfermedad cardiovascular establecida o sin factor de riesgo mayor.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 5. Recomendaciones de la ESC/EAS**  **para prevención secundaria** | | |
| Riesgo cardiovascular | C-LDL | Grado de recomendación |
| Muy alto riesgo(>10% riesgo de evento cardiovascular fatal en 10 años)\* | <55 mg/dL | IA en prevención secundaria y IC en prevención primaria |
| Alto riesgo(5-10% riesgo de evento cardiovascular fatal en 10 años) | <70 mg/dL | IA |
| Riesgo moderado (≥1-5% riesgo de evento cardiovascular fatal en 10 años) | <100 mg/dL | IIa A |
| Bajo riesgo(<1% riesgo de evento fatal en 10 años) | <116 mg/dL | IIb A |

\*En pacientes que hayan tenido un segundo evento en el periodo de dos años mientras tomaban estatinas a dosis máximas toleradas debería considerarse <40 mg/dL (recomendación IA IIb B).

**Recomendaciones para la prescripción de iPCSK9 de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)** (13).

**Hipercolesterolemia familiar homocigótica.**

La SEA recomienda el uso de iPCSK9 cuando a pesar de tratamiento intensivo con dosis máximas toleradas de estatinas con o sin ezetimiba la C-LDL sea superior a 100 mg/dL(recomendación fuerte), pese a que no hay ensayos que demuestren una disminución de eventos cardiovasculares. Se considera disminuir la C-LDL una prioridad.

**Hipercolesterolemia familiar heterocigótica.**

La prevalencia de enfermedad cardiovascular es entre 3 y 8 veces mayor en los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que en la población normal. Los pacientes con al menos 4 factores de riesgo cardiovascular tienen un riesgo cardiovascular a 10 años del 20%.

La SEA propone utilizar los iPCSK9 en pacientes que estén convenientemente diagnosticados:

* confirmación genética,
* una puntuación Dutch Lipid Clinic Network≥6
* o una hipercolesterolemia primaria ≥220 mg/dL sin tratamiento o ≥130 mg/dL con tratamiento intensivo y una historia de hipercolesterolemia en un familiar de primer grado).

Además, los pacientes deben estar adecuadamente tratados con estatinas de alta potencia (rosuvastatina/atorvastatina) a dosis máximas + ezetimiba.

Los umbrales de C-LDL para considerar iPCSK9 según grupos de riesgo para estos pacientes son las siguientes:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 6. Recomendaciones de la SEA** **para el uso de iPCSK9 en hipercolesterolemia familiar heterocigótica** | | |
| Tipo de paciente | c-LDL\* | Grado de recomendación |
| Pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica | >70 mg/dL | Fuerte |
| Pacientes con diabetes | >100 mg/dL | Fuerte |
| Pacientes con 4 o más factores de riesgo cardiovascular asociados | >130 mg/dL | Fuerte |
| Pacientes con menos de 4 factores de riesgo cardiovascular asociados | >160 mg/dL | Fuerte |

\*Iniciar si niveles de C-LDL mayores al umbral a pesar del tratamiento intensivo con estatinas a dosis máximas toleradas+ezetimiba.

**Enfermedad aterosclerótica establecida.**

El tratamiento estándar es la terapia intensiva con estatinas a dosis máximas toleradas (con o sin ezetimiba) que garantice al menos un 50% de reducción y <70 mg/dl de C-LDL. Si a pesar de ello no se consiguen objetivos o los pacientes son intolerantes, los expertos de la SEA proponen la utilización de iPCSK9 basándose en datos extraídos para subgrupos de pacientes de los ensayos FOURIER y ODISSEY con evolocumab y alirocumab, respectivamente. Para hacer sus recomendaciones hacen una estimación del RAR a 5 años para algunos subgrupos incluidos en el ensayo FOURIER y ODYSSEY y para algunos dinteles de C-LDL. Los autores proponen un corte de NNT<25 para establecer las recomendaciones en estos medicamentos. Las recomendaciones se resumen en las siguientes tablas, que también están incluidas en los IPT de alirocumab y evolocumab (11)*.* Los umbrales de C-LDL propuestos para cada subgrupo de pacientes según su riesgo son:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 7. Recomendaciones de la SEA** **para el uso de iPCSK9 en prevención secundaria** | | |
| **Tipo de paciente** | **C-LDL\*** | **Grado de recomendación** |
| Pacientes con enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable  Enfermedad arterial periférica sintomática aislada o enfermedad polivascular(afectación de 2 o más territorios) | >70 mg/dL | Fuerte |
| Síndrome coronario agudo < 1 año + diabetes,  Insuficiencia renal crónica estadio ≥3 + 1 factor de riesgo cardiovascular adicional | >70 mg/dL | Débil |
| Pacientes con síndrome coronario agudo (< 1 año)  Lp(a) > 50 mg/dl | >100 mg/dL | Fuerte |
| Diabetes + 1 factor de riesgo cardiovascular adicional  Más de 2 factores de riesgo cardiovascular adicionales no controlados | >100 mg/dL | Débil |
| Pacientes estables | >130 mg/dL | Fuerte |

Por último, también proponen (recomendación débil) un umbral C-LDL>130 mg/dL en prevención primaria en pacientes de muy alto riesgo (>30% de eventos mayores cardiovasculares en 10 años).

**3.3 Características comparadas con otras alternativas similares**

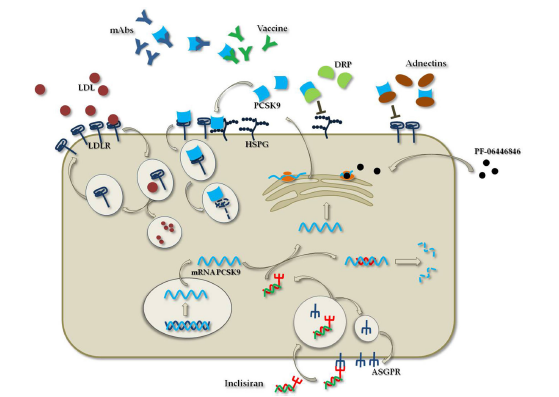
Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 8. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | |
| **Nombre** | **Inclisiran** | **Evolocumab** | **Alirocumab** |
| Presentación | 1 jeringa precargada de 284 mg | 2 plumas precargadas de 140 mg | 2 plumas precargadas de 75 mg o de 150 mg |
| Posología | 1 jeringa de administración subcutánea de 284 mg al inicio, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses (2 /año) | 1 jeringa de administración subcutánea de 140 mg cada 2 semanas o 3 jeringas de 140 mg (420 mg) cada mes.  En hipercolesterolemia familiar homocigóticas iniciar con 3 jeringas de 140 mg (420 mg) cada mes y posteriormente ajustar a 3 jeringas de 140 mg (420 mg) cada dos semanas si no hay respuesta. | Inicialmente, 1 jeringa de administración subcutánea de 75 mg cada 2 semanas. Los pacientes que requieran una reducción de c-LDL>60% pueden comenzar con una jeringa de 150 mg cada dos semanas o 2 jeringas (300 mg) cada 4 semanas. |
| Indicación aprobada en FT | Está indicado en adultos en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) y en las dislipemias mixtas, como terapia adicional a la dieta en los siguientes casos: en combinación con estatinas en pacientes que no alcancen el objetivo de c-LDL con la máxima dosis tolerada de estatinas o solo o en combinación con otras terapias hipocolesterolemiantes en pacientes que no toleren estatinas o que tengan contraindicación para estas. | Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta    Está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no  familiar) o dislipidemia mixta, como complemento a la dieta: en combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien, solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.  Hipercolesterolemia familiar homocigótica    Está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes  Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida    Está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica) para reducir el riesgo cardiovascular disminuyendo los niveles de C-LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:  en combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o, solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas. | Hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta    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.    Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida    Está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida para reducir el riesgo cardiovascular, disminuyendo los niveles de C-LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo: en combinación con la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o, solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a estatinas o a los que se les ha contraindicado una estatina. |
| Efectos adversos | Los únicos eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron las reacciones en el sitio de inyección (8,2%). | Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con las dosis recomendadas son nasofaringitis (7,4%), infección del tracto respiratorio superior (4,6%), dolor de espalda (4,4%), artralgia (3,9%), gripe (3,2%) y reacciones en el lugar de la inyección (2,2%). | Las reacciones adversas más frecuentes a las dosis recomendadas son reacciones locales en el lugar de inyección (6,1%), signos y síntomas del tracto respiratorio superior (2,0%), y prurito (1,1%). |
| Utilización de recursos | La administración es por parte de un profesional sanitario. | Administración por el propio paciente. | Administración por el propio paciente. |
| Conveniencia | El régimen posológico es más cómodo que el de sus alternativas ya que la administración es de solo dos veces al año frente a la administración cada 2 semanas. |  |  |
| Otras características diferenciales | Administración por vía subcutánea.  No requiere condiciones especiales de conservación. | Administración por vía subcutánea. | Administración por vía subcutánea. |

|  |
| --- |
| **4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.** |

***4.1* Mecanismo de acción.**

Inclisiran es ácido ribonucleico de interferencia pequeño (siRNA) bicatenario, en el que la cadena sentido está conjugada con un complejo de N-acetilgalactosamina triantenaria (GalNAc) para facilitar la captación por los hepatocitos. En los hepatocitos, inclisiran utiliza el mecanismo de interferencia del ARN y dirige la ruptura catalítica del ARNm de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Esto hace que se incremente el reciclado y la expresión del receptor del C-LDL en la superficie celular de los hepatocitos, aumentando la recaptación de C-LDL y reduciendo los niveles circulantes de C-LDL.

Figura 1. *Tomada de* Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. New Pharmacological Approaches to Target PCSK9. Curr Atheroscler Rep. 2020; 22(7):24.

***4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.***

AEMPS: Inclisiran está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante de la dieta: en combinación con una estatina o una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los objetivos de C-LDL con la dosis máxima de una estatina o, sola o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a las estatinas, o para aquellos para los que las estatinas están contraindicadas (15).

EMA: Inclisiran está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante de la dieta: en combinación con una estatina o una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los objetivos de C-LDL con la dosis máxima de una estatina o, sola o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a las estatinas, o para aquellos para los que las estatinas están contraindicadas.[6/01/2021] (16).

FDA: indicado como complemento de la dieta y tras el uso de dosis máximas de estatinas tolerada para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad aterosclerótica cardiovascular que requieren una reducción adicional del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). [22/12/2021].

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

La dosis recomendada es de 284 mg de inclisiran en una única inyección subcutánea administrada en una dosis inicial, otra a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses.

Vía subcutánea. Inclisiran está previsto para administrarse por un profesional sanitario.

Transición desde el tratamiento con anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9: Inclisiran se puede administrar inmediatamente después de la última dosis de un anticuerpo monoclonal inhibidor de PCSK9. Para mantener la reducción de C-LDL se recomienda administrar inclisiran 2 semanas después de la última dosis del anticuerpo monoclonal inhibidor de PCSK9.

**4.4 Utilización en poblaciones especiales.**

**Pediatría**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de inclisiran en pacientes niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

**Mayores de 65 años**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

**Insuficiencia renal**

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave o pacientes con enfermedad renal terminal. La experiencia con inclisiran es limitada en pacientes con insuficiencia renal grave. Inclisiran se debe usar con precaución en estos pacientes. No se ha estudiado el efecto de la hemodiálisis sobre la farmacocinética de inclisiran. Considerando que inclisiran se elimina vía renal, no se debería llevar a cabo la hemodiálisis hasta 72 horas después de la administración del fármaco.

**Insuficiencia hepática**

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A) o moderada (clase Child-Pugh B). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C) por lo que se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

El análisis de datos farmacocinéticos de un ensayo dedicado a la insuficiencia hepática resultó en un aumento de la Cmax de inclisiran de aproximadamente 1,1 y 2,1 veces y en un aumento del AUC de inclisiran de aproximadamente 1,3 y 2,0 veces respectivamente en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A) o moderada (clase Child-Pugh B) en relación a los pacientes con función hepática normal. A pesar de la mayor exposición plasmática transitoria, las reducciones de C-LDL fueron similares entre los grupos de pacientes a los que se administró inclisiran con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve.En pacientes con insuficiencia hepática moderada, los niveles de PSCSK9 eran notablemente más bajos y la reducción de C-LDL fue menor que la observada en pacientes con función hepática normal. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase Child-Pugh A y B). No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C).

**4.5 Farmacocinética.**

**Absorción**

Tras una administración subcutánea única, la exposición sistémica de inclisiran aumentó proporcionalmente a la dosis en un rango aproximado de 24 mg a 756 mg. En el régimen recomendado de dosificación de 284 mg, las concentraciones plasmáticas alcanzaron un pico aproximadamente 4 horas tras la dosis con una Cmax de 509 ng/mL. Las concentraciones alcanzaron niveles indetectables a las 48 horas después de la dosificación. El área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde dosificación extrapolada al infinito fue de 7980 ng\*h/ml. Los hallazgos farmacocinéticos tras múltiples administraciones subcutáneas de inclisirán fueron similares a los de la administración de una dosis única.

**Distribución**

A concentraciones plasmáticas relevantes, inclisiran se une a proteínas en un 87% en estudios in vitro. Tras una administración subcutánea única de una dosis de 284 mg de inclisiran en adultos sanos, el volumen aparente de distribución es de aproximadamente 500 litros. En base a los datos no clínicos, inclisiran ha mostrado tener una alta recaptación y una alta selectividad por el hígado, el órgano objetivo para la reducción del colesterol.

**Biotransformación**

Inclisiran se metaboliza principalmente por nucleasas en nucleótidos inactivos más cortos de longitud variable. No es un sustrato de transportadores de fármacos habituales y aunque no se llevaron a cabo estudios in vitro, no se espera que sea un sustrato del citocromo P450.

**Eliminación**

La semivida de eliminación terminal de inclisiran es de aproximadamente 9 horas y no hay acumulación con dosis múltiples. Un dieciséis por ciento (16%) del fármaco se aclara a través del riñón.

**Linealidad/no-linealidad**

En el ensayo clínico de fase I, se observó un aumento aproximado de exposición a inclisiran proporcional a la dosis, con un rango entre 24 y 756 mg, tras la administración de dosis subcutáneas de inclisiran. No se observó ni acumulación ni cambios tiempo-dependientes tras múltiples dosificaciones subcutáneas.

**Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)**

En el ensayo de fase I, se observó una disociación entre los parámetros farmacocinéticos de inclisiran y los efectos farmacodinámicos de C-LDL. La distribución selectiva de inclisiran a los hepatocitos, en la que se incorpora al Complejo de Silenciamiento inducido por ARN (RISC), da lugar a una larga duración de la acción más allá de lo anticipado en base a la semi liberación plasmática de 9 horas. Se observó el efecto máximo de reducción de C-LDL con la dosis de 284 mg, dosis mayores no produjeron mayores efectos.

|  |
| --- |
| **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.** |

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

Se realizó una búsqueda en Pubmed el 14 de diciembre del 2020, localizándose las publicaciones correspondientes a ORION 9 (17) Y ORION 10 y 11 (18). El 6 de enero de 2021 se publicó el EPAR(16). Igualmente contiene los estudios previamente citados y no se incluyen ORION 4, ORION 5 y ORION 8. En la siguiente Figura se resumen los ensayos clínicos planificados para inclisiran.

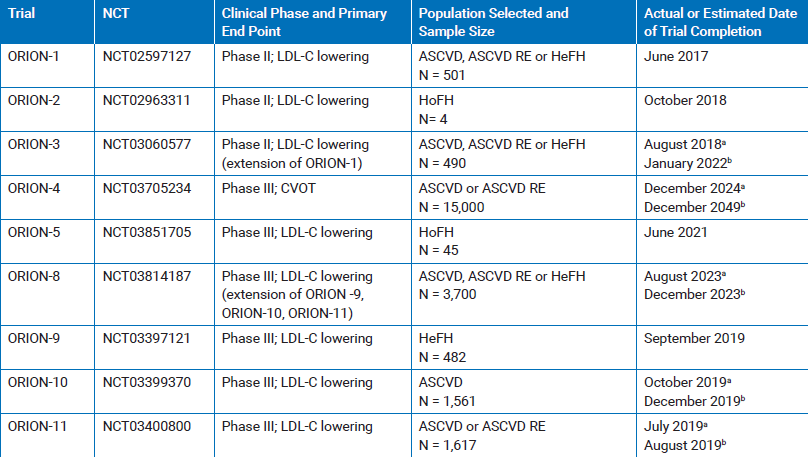


Figura 2. Ensayos clínicos planificados para inclisiran

**5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**

En la siguiente tabla se indican las variables empleadas en los tres ensayos pivotales.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 9. Variables empleadas en los ensayos clínicos pivotales.** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable** |
| Variable principal | Porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en el C-LDL en el día 510 | Reducción encontrada respecto al valor de C-LDL basal en el día 510. Esta es la variable principal en todos los ensayos clínicos. | Intermedia |
| Variable principal | Porcentaje medio de reducción ajustado según tiempo con respecto al valor inicial tras el día 90 y hasta el día 540 | Reducción promedio respecto al basal sobre el periodo entre el día 90 y hasta el día 540 | Intermedia |
| Variable secundaria | cambio absoluto en C-LDL con respecto al valor inicial en el día 510 | Diferencia entre valores | Intermedia |
| Variable secundaria | Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el ApoB en el día 510 | Reducción encontrada respecto al valor de ApoB basal en el día 510 | Intermedia |
| Variable secundaria | Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el C-no-HDL en el día 510 | Reducción encontrada respecto al valor de C-no-HDL basal en el día 510 | Intermedia |
| Variable secundaria | Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el CT en el día 510 | Reducción encontrada respecto al valor de CT basal en el día 510 | Intermedia |
| Variable secundaria | Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en PCSK9 en el día 510. | Reducción encontrada respecto al valor de PCSK9 basal en el día 510. | Intermedia |
| Variable secundaria | Porcentaje máximo de variación en el C-LDL | Reducción máxima encontrada de C-LDL | Intermedia |
| Variable secundaria | cambio absoluto en PCSK9, CT, ApoB, col no HDL, con respecto al valor inicial en el día 510 | Diferencia encontrada entre valores para los distintos parámetros | Intermedia |
| Variable secundaria | cambio absoluto en C-LDL con respecto al valor inicial en cada medida realizada hasta el día 540 | Diferencia encontrada entre valores | Intermedia |
| Variable secundaria | Porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de cifras C-LDL menor de 25 mg/dL, 50 mg/dL, 70 mg/dL y menor de 100 mg/dL | Pacientes que alcanzan un determinado valor de C-LDL entre el total de pacientes del estudio | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable i** |
| Variable principal | Porcentaje de pacientes que sufren efectos adversos | Pacientes que sufren efectos adversos incluidos síntomas, alteraciones de laboratorio, en el electrocardiograma o eventos cardiovasculares durante el periodo comprendido entre la primera administración y 10 días después de la última. | Intermedia |
| Variable exploratoria | MACE | Variable compuesta sumatoria de: incidencia de muerte cardio vascular más infarto de miocardio más, ictus isquémico o hemorrágico | Final |

En caso de que se alcanzara la superioridad para ambas variables coprincipales se probaban las variables secundarias clave y se controlaba la multiplicidad mediante el procedimiento Hochberg. No se discute explícitamente el uso de este procedimiento.

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

A continuación, se reflejan los principales resultados de eficacia de los estudios fase III pivotales publicados hasta el momento (16-18).

**HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA (FAMILIAR HETEROCIGÓTICA)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 10.* Tabla de resultados de eficacia:**  ***ORION-9* (16,17)** | | | | | |
| **Breve descripción** del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:  -Nº de pacientes: 617 pacientes fueron seleccionados y 482 se aleatorizaron. 242 pacientes al grupo inclisiran y 240 al grupo placebo.  -Diseño: Fase III, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico.  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: aleatorización 1:1 con inclisiran sódico s.c. 300 mg (correspondiente a 284 mg de inclisiran) o placebo los días 1, 90, 270 y 450. Tratamiento en monoterapia o en combinación con estatinas o ezetimiba. La asignación del tratamiento se estratificó según país y uso actual de estatinas u otro tratamiento modificador de lípidos. Se realizó análisis de subgrupos preespecificados según genotipo (presencia o ausencia de variante monogénica y según presencia o ausencia de variantes en LDLR, APOB y PCSK9).  -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con hipercolesterolemia familiar confirmada (mediante test genético o criterios fenotípicos Simon Broome), nivel de LDL al menos de 100 mg/dL a pesar de máxima dosis tolerada de estatina asociada o no a ezetimiba. Tasa de filtrado glomerular mayor de 30 mL/min. Triglicéridos menores 400 mg/dL. Pacientes en tratamiento con estatinas debían haber recibido dosis máxima tolerada. definida como la máxima dosis de estatina que puede tolerarse y tomar regularmente sin eventos adversos intolerable. Se había de documentar intolerancia a todas las dosis de al menos dos estatinas diferentes.  -Criterios de exclusión: pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales anti PCKS9. Fallo cardiaco NYHA clase IV o fracción de eyección VI menor de 25%, arritmia cardiaca no controlada o eventos cardiovascular mayor en los 3 meses previos a la aleatorización, hipertensión severa no controlada, enfermedad hepática activa.  -Pérdidas: Se aleatorizaron 242 pacientes para el grupo inclisiran y 240, para el grupo placebo. Finalizaron el estudio 235 y 231 pacientes, respectivamente.  -Tipo de análisis: por ITT. Se realizaron análisis adicionales con la población FAS (“full analysis set”) todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento) y en la población ITT modificada (todos los sujetos de la población FAS con medida disponible LDL basal y en el día 510).  - Cálculo de tamaño maestral: Se calculó asumiendo que la disminución media (+/- DE) con respecto al nivel basal de LDL sería al menos de 30 (+/- 20) mg/dL superior en el grupo de inclisiran respecto al placebo. Se estimaron 380 pacientes necesarios para evaluar la eficacia entre grupos asumiendo una tasa de retirada del 5%, un nivel alfa de 0,05 y una potencia de más del 90% para detectar una reducción del 30% desde el basal de LDL. | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Inclisiran***  ***N=242*** | ***Placebo***  ***N=240*** | **Diferencia en el % de cambio (IC95%)** | **p** |  |
| *Resultado principal (variables coprincipales)*  *-% de cambio respecto al basal en nivel de LDL el día 510 (IC95%).*  *- Cambio porcentual medio desde el nivel basal tras el día 90 y hasta el día 540/media del % de cambio respecto al nivel basal entre los días 90 y 540 (IC95%).* | -39,7  (-43,7 a -35,7)  -38,1  (-41,1 a -35,1) | 8,2  (4,3 a 12,2)  6,2  (3,3 a 9,2) | -47,9  (-53,5 a -42,3)  -44,3  (-48,5 a -40,1) | <0,0001  <0,0001 |  |
| *Resultados secundarios de interés*  *-Cambio medio en nivel de LDL (reducción) absoluta el día 510 (mg/dL) (IC95%).*  *- cambio medio en nivel de LDL entre el día 90 y el 540* (mg/dL)  *-% de cambio respecto al basal en nivel de PCSK9 el día 510 (IC95%).*  *-% de cambio respecto al basal en colesterol total al ída 510*  *-% de cambio respecto al basal en ApoB al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en Colesterol No-HDL al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en TG (mediana) al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en Lp a (mediana) al día 540*  *-% de cambio respecto al basal en HDL al día 510*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <25 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <50 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <70 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <100 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles > 100 mg/dL*  *-% pacientes con reducción C-LDL ≥50% con respecto al basal (en cualquier momento del estudio)*  *-% pacientes que logran nivel objetivo (*LDL*<70 mg/dL) según riesgo CV al día 510*  *-% pacientes que logran nivel objetivo (*LDL*<100 mg/dL) según riesgo CV al día 510*  *Resultados por subgrupos según genética*  *-(n) y % de cambio respecto al basal en nivel de LDL el día 510 (IC95%)*   * *Dos variantes* * *Variantes LDLR* * *Variantes APOB* * *No variante* * *No test genético*   *Variables exploratorias*  *% MACE*  *Muerte cardiovascular*  *Paro cardiaco reanimado*  *Infarto miocardio no mortal*  *Ictus (isquémico o hemorrágico)* | -59  (-64,8 a -53,2)  -56,9  -60,7  (-64,4 a -57)  -25,1  -33,1  -39,9  -11,1  -13,5  8,6  0,8  19  40,9  65,3  30,2  (n=241)  66  (31/59)  52,5  (115/172)  66,9    (22)  -37,4  (-49,2 a -25,7)  (125)  -37,7  (-43 a -32,3)  (12)  -43  (-56,6 a -29,4)  (61)  -49,2  (-54,7 a -43,6)  (21)  -39,0  (-46,4 a -31,6)  4,1 (10/241)  0,4 (1/241)  -  3,7 (9/241)  - | 9,9  (4,1 a 15,8)  5,8  17,7  (13,9 a 21,4)  6,7  2,9  7,4  -0,7  3,7  6,0  0  0,8  1,3  8,8  86,7  (n=239)  3,8  (1/71)  1,4  (14/158)  8,9  (15)  3,8  (-5,3 a 12,9)  (131)  8,3  (3,1 a 13,5)  (11)  9,1  (-2 a 20,2)  (54)  10  (-3,6 a 23,6)  (29)  7,8  (-7,1 a 22,7)  4,2 (10/240)  0  -  4,2 (10/242)  - | -68,9  (-77,1 a -60,7)  -62,6  -78,4  (-83,7 a -73)  -31,8  (-35,6 a -27,9)  -36,1  (-39,9 a -32,1)  -42,4  (-47,3 a -37,4)  -10,4  -17,2  2,6  -41,2  (-57,2 a -25,3)  -46,0  (-53,3 a -38,6)  -52,1  (-68,8 a -35,4)  -59,2  (-72,8 a -45,5)  -46,8  (-64,5 a -21,9) | <0,0001  <0,0001  <0,0001  <0,0001  <0,0001  <0,0001 |  |
| -Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.**CASPe**. **Pulse aquí ;** **SIGN**: **Pulse aquí.**  -Calculadora para variables continuas: **R.Saracho**. **Pulse aquí**  **-Otras calculadoras/programas en página GENESIS:** <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm> | | | | | |

Figura 3 (tomada del EPAR). Análisis de subgrupos de la variable principal porcentaje de reducción respecto al basal de LDL el día 510.

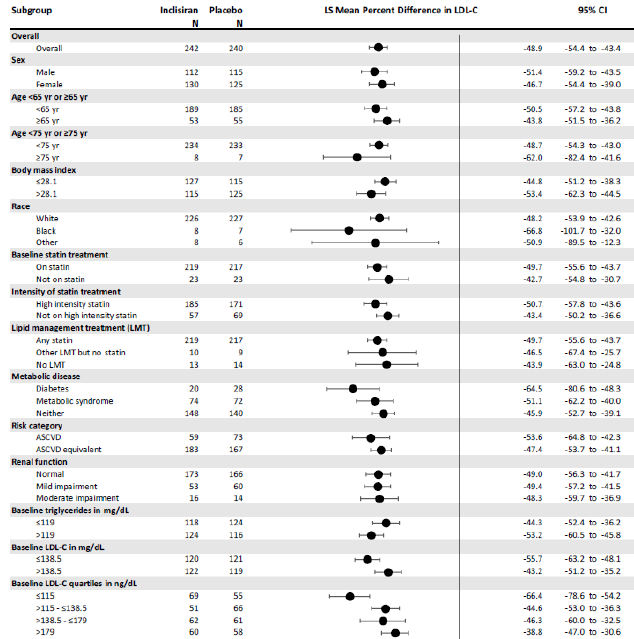
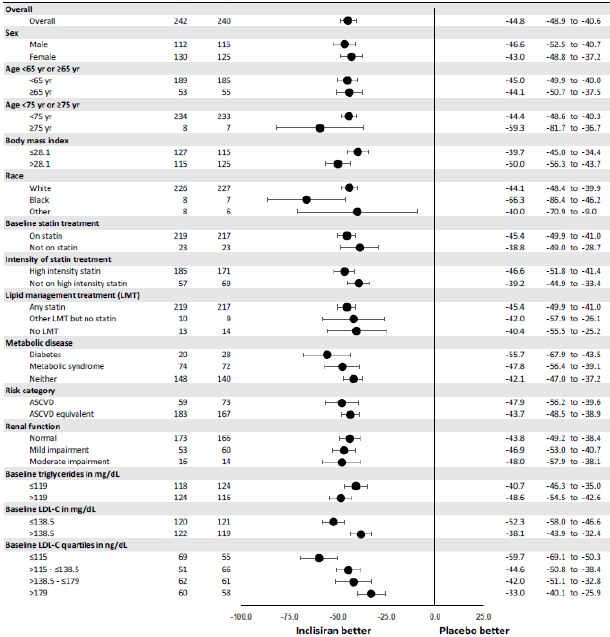


Figura 4 (tomada del EPAR). Análisis subgrupos variable principal media del porcentaje de cambio respecto al nivel basal entre los días 90 y 540.



**ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA ESTABLECIDA**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 11.* Tabla de resultados de eficacia:**  ***ORION-10 (16,18)*** | | | | | |
| -Nº de pacientes: 2.329 pacientes fueron seleccionados y 1.561 se aleatorizaron. 781 pacientes al grupo inclisiran y 780 al grupo placebo.  -Diseño: Fase III, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, multicéntrico en EEUU.  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: aleatorización 1:1 con inclisiran sódico s.c. 300 mg o placebo los días 1, 90, 270 y 450. Tratamiento en combinación con estatinas o ezetimiba o monoterapia. La asignación del tratamiento se estratificó según uso actual de estatinas u otro tratamiento modificador de lípidos.  -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular) nivel de LDL al menos de 70 mg/dL a pesar de máxima dosis tolerada de estatina asociada o no a ezetimibe. Triglicéridos menores de 400 mg/dL, tasa de filtrado glomerular mayor de 30 mL/min/1,73m2. Los pacientes con estatinas tenían que recibir dosis máxima. Los sujetos que no recibieran estatinas tendrían que documentar intolerancia a todas las dosis de, al menos, dos estatinas diferentes.  -Criterios de exclusión: pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales anti PCKS9. Fallo cardiaco NYHA clase IV o fracción de eyección VI menor de 25%, arritmia cardiaca no controlada, hipertensión severa no controlada, enfermedad hepática activa, evento adverso cardiovascular mayor en los tres meses previos.  -Pérdidas: De los 781 pacientes al grupo inclisiran y 780 al grupo placebo, terminaron el estudio 721 y 694 pacientes, respectivamente.  -Tipo de análisis: por ITT  - Cálculo de tamaño muestral: Se calculó asumiendo que la disminución media (+/- DE) con respecto al nivel basal de LDL sería al menos de 30 (+/- 20) mg/dL superior en el grupo de inclisiran respecto al placebo. Se estimaron 1425 pacientes necesarios para evaluar la eficacia entre grupos asumiendo una tasa de retirada del 5% y una potencia de mayor del 90% para detectar una reducción del 30% desde el basal del LDL con nivel de significancia del 0,025. | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Inclisiran***  ***N=781*** | ***Placebo***  ***N=780*** | **Diferencia en el % de cambio** |  |  |
| *Resultado principal*  *-% de cambio respecto al basal en nivel de LDL el día 510*  *- Cambio porcentual medio desde el nivel basal en nivel de LDL tras el día 90 y hasta el día 540/media del % de cambio respecto al nivel basal entre los días 90 y 540* | -51,3  -51,3 | 1  2,5 | -52,3  (-55,7 a -48,8)  -53,8  (-56,2 a -51,3) | <0,0001  <0,0001 |  |
| *Resultados secundarios de interés*  *-Cambio medio en nivel de LDL (reducción) absoluta el día 510 (mg/dL)*  *- cambio medio en nivel de LDL entre el día 90 y el 540* (mg/dL)  *-% de cambio respecto al basal en nivel de PCSK9 el día 510*  *-% de cambio respecto al basal en colesterol total al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en ApoB al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en Colesterol No-HDL al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en TG (mediana) al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en Lp a (mediana) al día 540*  *-% de cambio respecto al basal en HDL al día 510*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <25 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <50 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <70 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <100 mg/dL*  *-% pacientes que alcanza niveles ≥ 100 mg/dL*  *% pacientes que consigue objetivo de LDL<70 mg/dL en el día 510*  *Variables exploratorias*  *% MACE*  *Muerte cardiovascular*  *Paro cardiaco reanimado*  *Infarto miocardio no mortal*  *Ictus (isquémico o hemorrágico)* | -56,2  -53,7  -69,8  -33,6  -44,8  -47,4  -14,9  -21,9  7,5  20,5  61,8  74,4  83,4  5,1  (581/691) 84,1  (581/781) 74,4  7,4  0,9  0,1  5,1  1,5 | -2,1  -0,4  13,5  0,4  -1,7  -0,1  -2,3  3,7  2,4  0,5  2,4  15,3  49,6  35,8  (119/666) 17,9  (119/780)15,3  10,2  0,6  0,1  8,2  1,3 | -54,1  (-57,4 a -50,9)  -53,3  (-55,8 a -50,8)  -83,3  (-89,3 a -77,3)  -33,1  (-36,8 a -32,7)  -43,1  (-45,5 a -40,7)  -47,4  (-50,2 a -44,5)  -12,6  -25,6  5,1  O.R. (IC95%)  39,1(15 a 101,6)  53,6 (34 a 84,7)  19,2 (14,7 a 25,2)  9,6(7 a 13,4)  0,1 (0,1 a 0,1)  19,2 (14,7 a 25,2) | <0,0001  <0,0001  <0,0001  <0,0001  <0,0001  <0,0001 |  |

Figura 5 (del EPAR). Análisis de subgrupos variable principal porcentaje de cambio respecto al basal en nivel de LDL el día 510

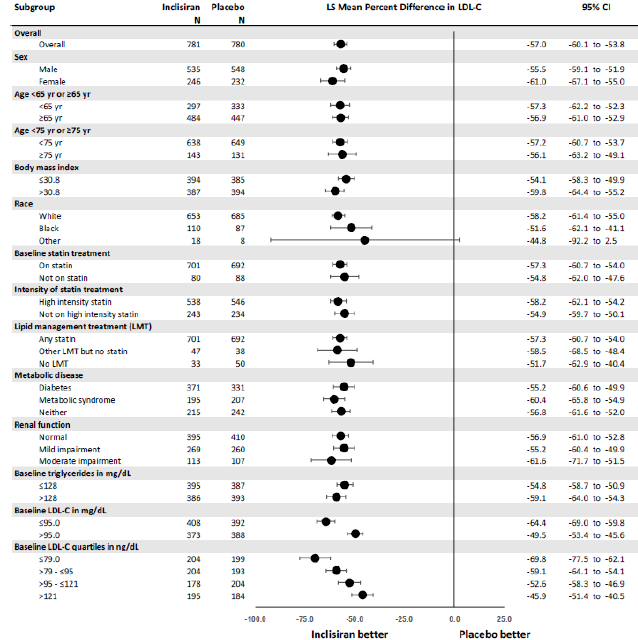
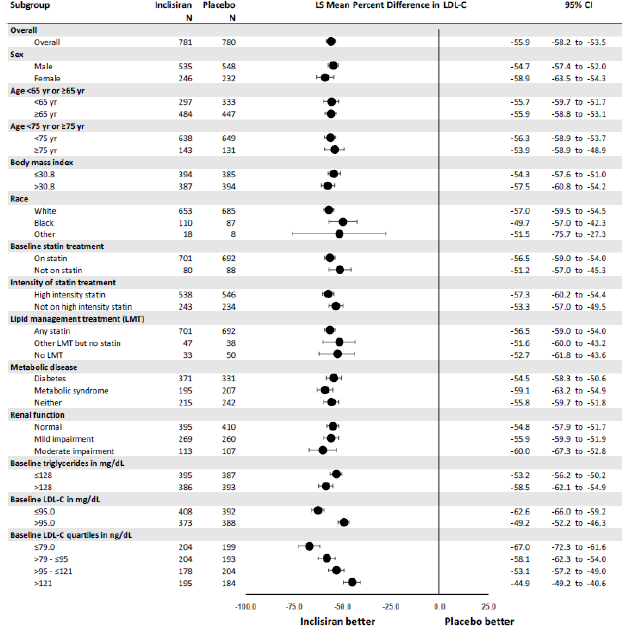
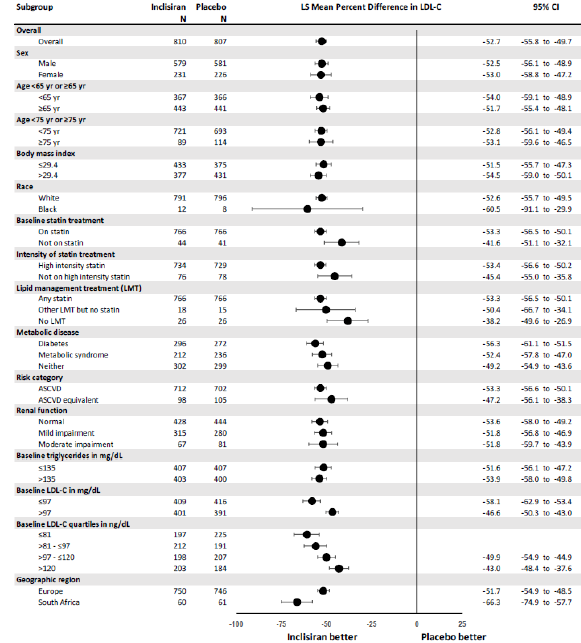


Figura 6 (del EPAR). Análisis de subgrupos de variable principalcambio porcentual medio desde el nivel basal tras el día 90 y hasta el día 540



|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 12.* Tabla de resultados de eficacia:**  ***ORION-*11 (16,18)** | | | | | |
| -Nº de pacientes: 2381 pacientes fueron seleccionados y 1617 se aleatorizaron. 810 al grupo inclisiran y 807 al grupo placebo.  -Diseño: Fase III, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, multicéntrico en Europa y Sudáfrica.  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: aleatorización 1:1 con inclisiran sódico s.c. 300 mg o placebo los días 1, 90, 270 y 450. Tratamiento en combinación con estatinas o ezetimiba o monoterapia. La asignación del tratamiento se estratificó según uso actual de estatinas u otro tratamiento modificador de lípidos y por país.  -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular) nivel de LDL al menos de 70 mg/dL a pesar de máxima dosis tolerada de estatina asociada o no a ezetimibe. Y pacientes con riesgo equivalente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica con LDL mayor o igual a 100 mg/dL. Triglicéridos menores de 400 mg/dL, tasa de filtrado glomerular mayor de 30mL/min/1,73m2. Los pacientes con estatinas tenían que recibir dosis máxima. Los sujetos que no recibieran estatinas tendrían que documentar intolerancia a todas las dosis de, al menos, dos estatinas diferentes.  -Criterios de exclusión: pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales anti PCKS9. Fallo cardiaco NYHA clase IV o fracción de eyección VI menor de 25%, arritmia cardiaca no controlada hipertensión severa no controlada, enfermedad hepática activa, evento cardiovascular mayor en los 3 meses previos a la aleatorización.  -Pérdidas: De los 810 pacientes aleatorizados al grupo inclisiran y 807 al grupo placebo, 772 y 770 pacientes terminaron el estudio, respectivamente.  -Tipo de análisis: por ITT  - Cálculo de tamaño muestral: Se calculó asumiendo que la disminución media (+/- DE) con respecto al nivel basal de LDL sería al menos de 30 (+/- 20) mg/dL superior en el grupo de inclisiran respecto al placebo. Se estimaron 1425 pacientes necesarios para evaluar la eficacia entre grupos asumiendo una tasa de retirada del 5% y una potencia de mas del 90% para detectar una reducción del 30% desde el basal del LDL con nivel de significancia del 0,025. | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Inclisiran***  ***N=810*** | ***Placebo***  ***N=807*** | diferencia en el % de cambio (IC95%) | p |  |
| *Resultado principal*  *-% de cambio respecto al basal en nivel de LDL el día 510*  *- Cambio porcentual medio en nivel de LDL desde el nivel basal tras el día 90 y hasta el día 540/media del % de cambio respecto al nivel basal entre los días 90 y 540* | -45,8  -45,8 | 4  3,4 | - 49,9  (-53,1 a -46,6)  -49 ,2  (-51,6 a -46,8) | <0,0001  <0,0001 |  |
| *Resultados secundarios de interés*  *-Cambio medio en nivel de LDL(reducción) absoluta el día 510 (mg/dL)*  *- cambio medio en nivel de LDL entre el día 90 y el 540* (mg/dL)  *-% de cambio respecto al basal en nivel de PCSK9 el día 510*  *-% de cambio respecto al basal en colesterol total al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en ApoB al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en Colesterol No-HDL al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en TG (mediana) al día 510*  *-% de cambio respecto al basal en Lp a (mediana) al día 540*  *-% de cambio respecto al basal en HDL al día 510*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <25 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <50 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <70 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles <100 mg/dL*  *-% pacientes que alcanzaron niveles≥ 100 mg/dL*  *% pacientes que consigue objetivo de LDL<70 mg/dL en el día 510*  *% pacientes que consigue objetivo de LDL<100 mg/dL en el día 510*  *Variables exploratorias*  *% MACE*  *Muerte cardiovascular*  *Paro cardiaco reanimado*  *Infarto miocardio no mortal*  *Ictus (isquémico o hemorrágico* | -50,9  -48,6  -63,6    -28  -38,1  -41,6  -12  -18,6  10,2  11,7  51,9  69,6  81,6  7,8  (522/639) 81,7  (66/85) 77,6  7,8  1,1  0,4  5,8  0,5 | 1,0  0,3  15,6  1,8  0,8  2,1  -5  0  4,1  0,1  2,4  12,9  52,7  38,9  (103/644) 16  (29/95) 30,5  10,3  1,1  0  8,5  1 | -51,9  (-55 a -48,7)  -48,9  (-51,4 a -46,5)  -79,3  (-82 a -76,6)  -29,8  (-31,8 a -27,8)  -38,9  (-41,2 a -36,7)  -43,3  (-46 a -40,6)  -7  -18,6  6,1  OR (IC95%)  78,3 (12,1 a 507)  42,7 (26,7 a 68,3)  18,5 (14,2 a 24,1)  6,8 (5,1 a 9)  0,1(0,1 a 0,2) | <0,0001  <0,0001  <0,0001  <0,0001  <0,0001  <0,0001 |  |

Figura 7 (Tomada del EPAR). Análisis de subgrupos variable principal porcentaje de cambio respecto al basal en nivel de LDL el día 510.

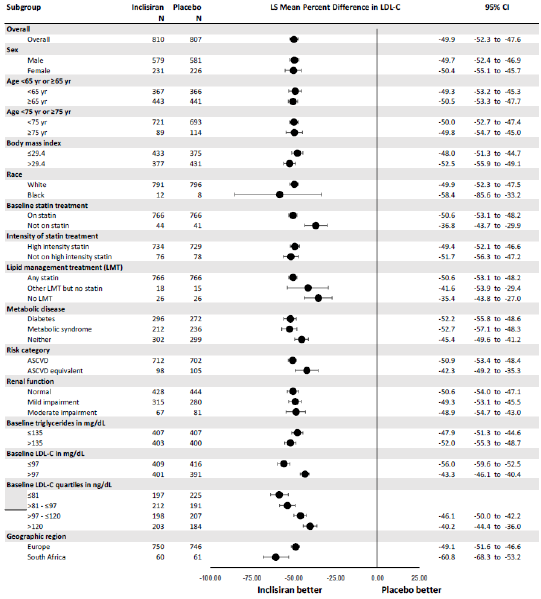


Figura 8 (Tomada del EPAR). Análisis de subgrupos de variable principal cambio porcentual medio desde el nivel basal tras el día 90 y hasta el día 540.

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

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

Los tres estudios tenían diseños similares para favorecer el agregado de los datos. Tenían los mismos objetivos, variables, valoración de protocolo, reporte de eventos adversos, recogida de datos y métodos estadísticos.

DISEÑO:

El diseño es común para los tres estudios. Son ensayos aleatorizados, multicéntrico, doble ciego y controlados con placebo. La validez interna es elevada y hay baja probabilidad de sesgo.

El ensayo ORION-9 se realizó en Canadá, República Checa, Dinamarca, Países Bajos, Sudáfrica, España y Suecia. Para este estudio, asumiendo una tasa de abandonos del 5% el tamaño muestral era de aproximadamente 380 sujetos, que proporcionaba una potencia de más del 90% para detectar una reducción del 30% en los niveles de LDL entre ambos grupos, con un nivel de significancia del 0,025. Debido al reclutamiento más rápido de lo estimado, se reclutaron 482 sujetos. Este tamaño muestral contribuyó a los resultados adicionales de seguridad y no afectó apreciablemente a los cálculos de potencia del estudio.

El ORION-10 se desarrolló en EEUU y el ORION-11, en República Checa, Alemania, Hungría, Países Bajos, Polonia, Sudáfrica, Reino Unido y Ucrania.

SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:

La duración de los estudios es hasta el día 540 (18 meses). El diseño de los estudios se refleja en la siguiente figura:

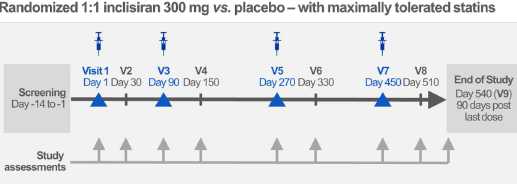


Figura 9. Tomada del EPAR. Diseño común de los tres ensayos pivotales.

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

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

COMPARADORES

En los tres ensayos clínicos la comparación se ha realizado con placebo. En ningún caso se ha realizado con el tratamiento estándar actual para estas situaciones clínicas; alirocumab o evolocumab, salvo que estén contraindicados. Por lo que la falta de comparador hace que este hecho sea relevante y reste validez a los resultados.

En relación a terapia modificadora de lípidos, en los tres ensayos pivotales se permitía tratamiento de los pacientes con medicación modificadora de lípidos (más o 30 días previo a la selección de los pacientes) con estatinas o ezetimiba y permanecerían con la dosis que habían recibido durante la participación en el protocolo original excepto que estuviese clínicamente indicado, o se prescribiese medicación para tratar una condición médica preexistente como diabetes e hipertensión, o prescripción o deprescripción de medicación para tratar un evento adverso. No se permitía añadir medicación para reducir LDL (estatinas, ezetimiba, lomitapida, mipomersen, niacina, colesevelan, inhibidores de la absorción de ácidos biliares o anticuerpos monoclonales anti PCSK9) ni medicación sin receta médica o terapia de herbolario.

VARIABLES

El objetivo del tratamiento de las hiperlipemias es prevenir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad. Los objetivos de reducción de C-LDL que constituyeron la variable principal de eficacia carecen de relevancia clínica en ausencia de resultados de reducción de morbi-mortalidad (el Ensayo ACCELERATE demostró reducciones en los niveles de C-LDL sin cambios en el riesgo de eventos cardiovasculares) Según la EMA en sus guías para el diseño de ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes, el objetivo principal del tratamiento de trastornos de lípidos es prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas con los niveles de lípidos alterados cardiovascular (9). En ausencia de estos resultados es difícil establecer la relevancia clínica del efecto hipolipemiante observado.

En relación a la duración de los ensayos clínicos, en los tres casos es de 18 meses, lo que permite mostrar la eficacia y la seguridad a corto-medio plazo.

Actualmente no se dispone de resultados de estudios específicos de morbimortalidad CV. El ensayo previsto proporcionará resultados para 2024. La duración del estudio es de 60 meses.

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

Se observó, para todos los subgrupos analizados, superioridad estadísticamente significativa, en ambas variables principales.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

En el estudio ORION 9 se seleccionaron 617 pacientes y finalmente se aleatorizaron 482 (242 para inclisiran y 240 para placebo). De este modo, se aleatorizó al 78% de los pacientes lo que indica que la población incluida en los ensayos clínicos es mayormente representativa de la población diana y la aplicabilidad de los resultados puede ser adecuada.

De la población ITT, 235 pacientes en el grupo inclisiran (97%) y 231 en el grupo placebo (96%) completaron el estudio. Por lo que 7 pacientes en el grupo inclisiran discontinuaron el tratamiento. Las razones más comunes fueron “otras” (5 pacientes), que incluyeron el hecho de mudarse a otra vivienda y aleatorización errónea. Hubo una discontinuación debida a fallecimiento y ningún paciente discontinuó debido a eventos adversos.

En el grupo placebo discontinuaron 9 pacientes. Las principales razones de discontinuación fueron: retirada del consentimiento informado (4 pacientes) y pérdida del seguimiento (2 pacientes). Hubo una discontinuación debida a fallecimiento. Ningún paciente del grupo placebo discontinuó debido a eventos adversos.

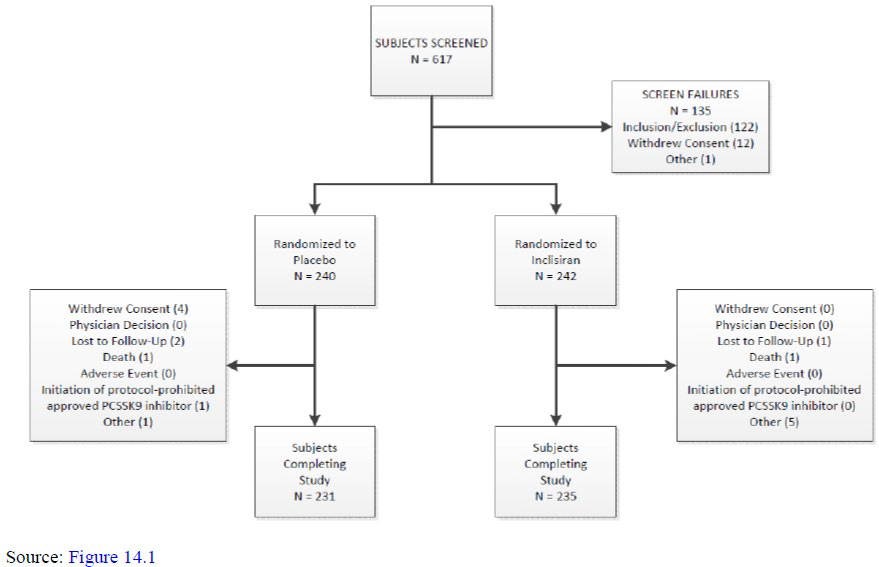


Figura 10. Diagrama flujo ORION 9 (Tomada del EPAR).

En el estudio ORION 10, de los 2.329 inicialmente seleccionados, 768 (33%) no se llegó a aleatorizar, mayoritariamente por no cumplir los criterios de inclusión o por cumplir criterios de exclusión. Por lo que el 67% fue aleatorizado.

El 7,7% (60) de los pacientes del grupo inclisiran discontinuó el tratamiento. El motivo más frecuente fue la retirada del consentimiento (24; 3,1%), seguido de fallecimiento (12; 1,5%) y eventos adversos (8; 1%). Del grupo placebo el 11% (86) de los pacientes discontinuaron. Los motivos más frecuentes fueron la retirada del consentimiento (34; 4,4%), seguido de pérdida de seguimiento (24; 3,1%). Once pacientes (1,4%) discontinuaron debido a fallecimiento y 5 pacientes (0,6%) discontinuó debido a eventos adversos.

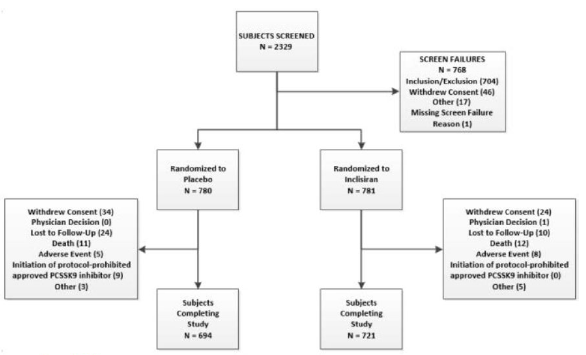


Figura 11. Diagrama de flujo de los pacientes ORION 10 (Tomado del EPAR).

En el estudio ORION 11, de los 2.381 pacientes seleccionados, finalmente se aleatorizaron 1617 (68%), por lo que un 32% no se aleatorizó, principalmente por no cumplir con los criterios de selección.

De los pacientes aleatorizados al grupo inclisiran, discontinuó el 4,7%. La razón principal fue fallecimiento (14; 1,7%), y retirada del consentimiento (13; 1,6). El 0,5% (4 pacientes) discontinuó debido a eventos adversos. De los aleatorizados al grupo placebo, el 4,6% discontinuó. La principal razón fue: retirada del consentimiento (17; 2,1%), fallecimiento (15; 1,9%). No hubo ninguna discontinuación debida a eventos adversos.

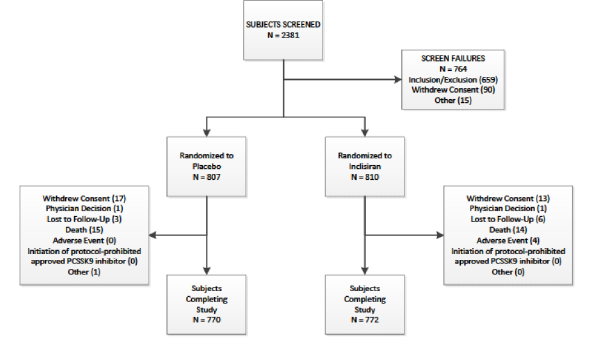


Figura 12. Diagrama de flujo de los pacientes en el estudio ORION 11 (Tomada del EPAR).

En los estudios ORION-10 y ORION-11 se excluye aproximadamente a un 32% de los pacientes por no cumplir los criterios de inclusión o cumplir criterios de exclusión, aunque inicialmente serían considerados candidatos a recibir este tratamiento a juicio de los investigadores participantes. Esto hace que la población incluida en los ensayos clínicos no sea tan representativa de la población diana como sería deseable y la aplicabilidad de los resultados quede sometida a cierta incertidumbre.

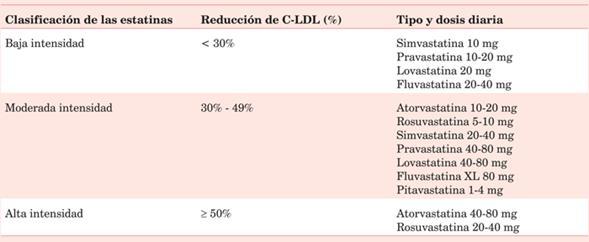
CARACTERÍSTICAS BASALES

En la siguiente tabla se muestran las principales características basales para ambos grupos de tratamiento para el estudio ORION 9 y ORION 10 y 11.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 13. Principales características basales de los pacientes incluidos en los estudios pivotales.** | | | |
| **Características**  **ORION 9** | **Inclisiran**  **n=242** | **Placebo**  **n=240** | **Total**  **n=482** |
| Edad (media) | 54,4 | 55 | 54,7 |
| Sexo masculino (%) | 46,3 | 47,9 | 47,1 |
| Raza blanca (%) | 93,4 | 94,6 | 94,0 |
| Enfermedad CV (%) | 24,4 | 30,4 |  |
| Fumador (%) | 11,6 | 11,7 |  |
| Hipertenso (%) | 42,1 | 42,1 |  |
| Diabetes (%) | 8,3 | 11,7 |  |
| Estatinas (%) | 90,5 | 90,4 | 90,5 |
| Estatinas alta intensidad (%) | 76,4 | 71,2 | 73,9 |
| Ezetimiba (%) | 55,8 | 50,0 | 52,3 |
| Colesterol total (mg/dl) | 230 | 232 |  |
| LDL (mg/dl) | 151,4 | 154,7 |  |
| HDL (mg/dl) | 51,5 | 50,8 |  |
| ApoB (mg/dl) | 123,8 | 124,5 |  |
| Lp a (mediana) (nmol/L) | 57 | 54 |  |
| Triglicéridos (mg/dl) | 120 | 119 |  |
| PCSK9 (µg/L) | 452,2 | 421,9 |  |
| Tasa filtrado glomerular (media) | 86,3 | 83,8 | 85,1 |

De forma global, en el **ORION 9** la edad media global de los pacientes era 56 años. El 47% eran hombres y el 94% de raza blanca. El 25% de los pacientes tenía enfermedad cardíaca previa y el 10% tenía diabetes. El nivel basal de LDL medio era 153,1 +/- 54 mg/dL. El 90,5% de los pacientes tomaba estatinas, de los cuales, el 75% recibían estatinas a dosis de alta intensidad. El 52,3% de los pacientes también recibía ezetimiba. El 25,3% de los pacientes era parcial o totalmente intolerante a estatinas.

Tabla 14. Clasificación de las estatinas según grado de intensidad (extraído Guía SEC hipercolesterolemia)



Intergrupos,en relación a edad, sexo y raza ambos grupos estuvieron equilibrados. En relación a enfermedad cardiovascular aterosclerótica hubo un mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo (6% más de pacientes). Los factores de riesgo cardiovascular “actual fumador” e “hipertensión” estuvieron equilibrados en ambos grupos. En relación a la diabetes, hubo 3,4% más de pacientes diabéticos en el grupo placebo. En el grupo de tratamiento con inclisiran hubo una diferencia superior del 5,8% en relación a los pacientes que tomaban ezetimibe y un 4,2% más de los pacientes tomaba estatinas de alta intensidad con respecto al grupo placebo.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 15. Principales características basales de los pacientes incluidos en los estudios ORION-10 y ORION-11** | | | | | | |
| **Características** | **ORION 10**  **Inclisiran**  **n=781** | **Placebo**  **n=780** | **Total**  **n=1561** | **ORION 11**  **Inclisiran**  **n=810** | **Placebo**  **n=807** | **Total**  **n=1617** |
| Edad  (media) | 66,4 | 65,7 | 66,0 | 64,8 | 64,8 | 64,8 |
| Sexo masculino  (%) | 68,5 | 70,3 | 69,4 | 71,5 | 72,0 | 71,7 |
| Enfermedad cardiovascular (%) | 100 | 100 |  | 87,9 | 87,0 |  |
| Riesgo equivalente + (%) | 0 | 0 |  | 12,1 | 13,0 |  |
| Fumador $ (%) | 15,7 | 14,2 | 15 | 19,8 | 16,4 | 18,1 |
| Hipertensión $ (%) | 91,4 | 89,9 | 90,6 | 79,0 | 81,9 | 80,5 |
| Diabetes $ (%) | 47,5 | 42,4 | 45 | 36,5 | 33,7 | 35,1 |
| HF heterocigota $ (%) | 1,0 | 1,5 |  | 1,7 | 1,7 |  |
| Estatinas (%) | 89,8 | 88,7 | 89,2 | 94,6 | 94,9 | 94,7 |
| Estatinas alta intensidad (%) | 67,2 | 68,8 | 68,0 | 79,0 | 78,2 | 78,6 |
| Ezetimiba (%) | 10,2 | 9,5 | 9,9 | 6,3 | 7,7 | 7,1 |
| Colesterol total (mg/dl) | 180,6 | 180,6 |  | 187,3 | 183,3 |  |
| LDL (mg/dl) | 104,5 | 104,8 |  | 107,2 | 103,7 |  |
| HDL (mg/dl) | 46,6 | 45,9 |  | 49,7 | 49,3 |  |
| Apob (mg/dl) | 94,1 | 94,6 |  | 97,1 | 95,1 |  |
| Lipoproteina a (mediana) (nmol/L) | 57 | 56 |  | 42 | 35 |  |
| Triglicéridos (mg/dL) | 127 | 129 |  | 135 | 135 |  |
| PCSK9 (µg/L) | 422,1 | 414,9 |  | 355 | 353 |  |
| +: Pacientes en esta categoría tenían: diabetes tipo 2, hipercolesterolemia familiar, o un riesgo a 10 años de eventos CV ≥20% según escala de riesgo Framingham o similar.  $: los porcentajes proporcionados se han calculado sobre el total del grupo, incluidos los pacientes en la categoría de riesgo equivalente. | | | | | | |

En el estudio **ORION 10,** globalmente, el 89,2% recibió estatinas. El 69,4% recibió estatinas de alta intensidad, 18,7%, de intensidad moderada y 0,8%, de baja intensidad. El 9,9% de los pacientes estaba tratado con ezetimiba. El 22% de los pacientes era parcial o totalmente intolerante a estatinas. El 91% era hipertenso y el 45%, diabético. El 100% tenía enfermedad cardiovascular.

Intergrupos había un mayor porcentaje de pacientes diabéticos en el grupo inclisiran vs placebo.

Intergrupos,en relación a edad y sexo ambos grupos estuvieron equilibrados. Los factores de riesgo cardiovascular “actual fumador” e “hipertensión” estuvieron equilibrados en ambos grupos. En relación a la diabetes, hubo 5,1% más de pacientes diabéticos en el grupo inclisiran.

En el estudio **ORION 11**, globalmente el 94,7% de los pacientes recibió estatinas. Teniendo en cuenta la modificación del protocolo en la que la simvastatina de 40 mg se consideraba de intensidad moderada, el 78% de los pacientes recibió estatinas de alta intensidad, el 15,5% de intensidad moderada y el 0,4%, de baja intensidad. El 7,1% de los pacientes estaba tratado con ezetimiba. El 11,4% de los pacientes era parcial o totalmente intolerante a las estatinas. El 12,6% de los pacientes se encontraba en la categoría de riesgo equivalente, de los cuales 65% (132) tenía diabetes, 14,8% (30) tenía hipercolesterolemia familiar y 20,2% (41) tenía riesgo cv a 10 años ≥20%.

Intergrupos había un mayor porcentaje de pacientes diabéticos en el grupo inclisiran vs. placebo (2,8% más).

Los pacientes incluidos en ORION 10 y ORION 11 eran pacientes con riesgo vascular. Aunque se excluyeron pacientes con niveles de triglicéridos en ayunos superiores a 400 mg/dl, eventos cardiovasculares graves recientes, insuficiencia cardiaca grados III y IV, enfermedad renal o hepática grave, y pacientes con hipertensión no controlada por lo que no están adecuadamente representados los pacientes de alto riesgo cardiovascular que suelen presentarse en la vida real.

**C. Relevancia de los resultados**

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

Las variables descritas hasta el momento son variables intermedias, sin relevancia clínica. Para poder evaluar la relevancia clínica, se requiere los resultados del estudio ORION 4 en el que se evaluarán los eventos cardiovasculares como variable principal (morbimortalidad cardiovascular), con un tamaño estimado de 15.000 pacientes con riesgo cardiovascular elevado, y una duración prevista de 60 meses.

Inclisiran, hasta el momento, ha conseguido una reducción adicional de C-LDL que se sitúa en torno al 50% en las distintas situaciones clínicas presentadas en los tres ensayos pivotales con resultados actualmente disponibles. Esta reducción de cifras de C-LDL no ha demostrado correlación con una disminución en la morbilidad y mortalidad CV.

Entre los agentes hipolipemiantes de alta intensidad, aquellos que reducen las cifras de C-LDL ≥50%, encontramos: inclisiran, los anticuerpos anti-PCSK9 y las estatinas atorvastatina a dosis de 40-80 mg y rosuvastatina a dosis de 20/40 mg. Entre el 68 y el 79% de los pacientes se encontraba tomando estatinas de alta intensidad, a pesar de lo cual, no habían alcanzado el nivel deseado de C-LDL.

Ezetimiba se encuentra entre los fármacos de intensidad baja, alcanzando disminuciones en los niveles plasmáticos menores al 30%.

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

Aunque el desarrollo clínico de los estudios es similar a alirocumab y evolocumab, hay dos estudios pivotales de inclisiran en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, con una duración de 18 meses y con variables principales intermedias, evaluadas a los 510 días. Los resultados del ensayo que evalúa MACE (y seguimiento de 60 meses) esta previsto finalice en 2024. También está en desarrollo el estudio para pacientes con HoHF.

La comparación relevante con evolocumab y alirocumab sería la realizada entre los ensayos clínicos que tienen como variable principal eventos MACE.

* Para evolocumab, se trata del estudio FOURIER(19): pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y evaluación de eventos cardiovasculares. Los pacientes se siguieron durante una media de 26 meses.
* Para alirocumab se trata del estudio ODYSSEY OUTCOMES (20): pacientes que en prevención secundaria trassíndrome coronario agudo, con variable primaria MACE con un seguimiento de hasta cinco años.

Según el diseño y criterios de selección de los estudios de alirocumab y evolocumab, *a priori*, los comparables serían:

| **Tabla 16. Diseño de ensayos clínicos de alirocumab y evolocumab.** | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudio** | **Grupo experimental** | **Comparador** | **Tipo paciente** | **N Pacientes** | | | **Objetivo principal** | **Duración** |
| **FH I** | Alirocumab 75-150 mg | Placebo | Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas  pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipercolesterolemia heterocigótica familiar (determinado por genotipo o criterios clínicos) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que no cumplan con los valores de C-LDL que recomiendan las guías para prevención primaria (C-LDL ≥100mg/dL) o pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente isquémico con cifras C-LDL ≥70mg/dL. | **486** pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150 mg cada dos semanas vs placebo | | | % de reducción C-LDL en la semana 24 | 78 semanas |
| **FH II** | Alirocumab 75-150 mg | Placebo | **Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas**  pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipercolesterolemia heterocigótica familiar (determinado por genotipo o criterios clínicos) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que no cumplan con los valores de C-LDL que recomiendan las guías para prevención primaria (C-LDL ≥100mg/dL) o pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente isquémico con cifras C-LDL ≥70mg/dL. | 249 pacientes aleatorización 2:1 a alirocumab 75-150 mg cada dos semanas vs placebo | | | % de reducción c-LDL en la semana 24 | 78 semanas |
| **LONG TERM** | Alirocumab 150 mg | Placebo | Pacientes con heFH o no familiar con RCV elevado (ECV estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica) sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas | | **2.341** pacientes (aleatorización 2:1 a Alirocumab 150mg cada dos semanas vs placebo. | | % de reducción c-LDL en la semana 24 | 78 semanas |
| **COMBO I** | Alirocumab 75-150 mg | Placebo | **Pacientes con RCV elevado** sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas | | **316** pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-15 0mg cada dos semanas vs placebo | | % de reducción c-LDL en la semana 24 | 52 semanas |
| **RUTHERFORD-2** | - Evolocumab 140 mg cada 2 semanas  - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas | - Placebo cada 2 semanas  - Placebo cada 4 semanas | ***Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica*** (criterios Simon Broome) | | | **329** pacientes aleatorizados (2:1:2:1) a recibir placebo cada 2 semanas, cada 4 semanas y cada una de las dos pautas de evolocumab | Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12. | 12 semanas |

Se resumen los ensayos realizados para alirocumab y evolocumab, con la misma variable principal; variable intermedia y el mismo grupo comparador: No son los mismos diseños; criterios de selección y tiempo de evaluación de la variable principal. Por lo que no son metodológicamente aptos para realizar una comparación indirecta ajustada.

Y los ensayos nuevos, con variable principal final, está pendiente de finalización el ORION-4, y se han realizado los ensayos para alirocumab y evolocumab, con distinto tiempo de seguimiento.

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

No aplica en este momento

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

No procede

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

***5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas***

[*Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia*.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892993/) (21)

Metanálisis con metodología PRISMA. Las variables a evaluar: reducción de LDL y tasa de MACE (compuesta de muerte cardiaca, cualquier signo o síntoma de paro cardiaco, infarto de miocardio no mortal e ictus). La baja incidencia de mortalidad e infarto de miocardio no ha permitido realizar un análisis estadístico.

Se incluyeron los tres ensayos clínicos. En la siguiente figura se muestran las características de cada estudio.

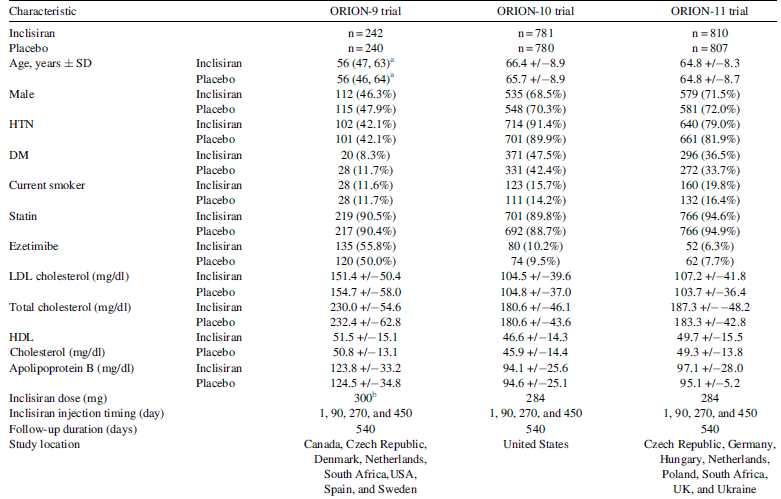


Figura 13. Características principales de los estudios pivotales incluidos (21).

En los pacientes con hipercolesterolemia inclisiran redujo el cLDL un 51% (diferencias de medias ponderadas=-50,5 (IC95% -52,7 a -48,3) p menor de 0,001 comparado con placebo. Inclisiran redujo la tasa de MACE un 24% (RR=0,76, IC95% 0,61 a 0,94) comparado con placebo. No se observó heterogeneidad entre ensayos para estas variables de eficacia (I2=0).

No se asoció inclisiran con aumento de ningún evento adverso mayor (RR=1,01 IC95% 0,91 a 1,05), alteración de la función hepática (RR=1,11 IC95% 0,62 a 1,98) o elevación de creatin kinasa (RR=1,08 IC95% 0,61 a 1,93) en comparación con placebo. Se asoció con aumento de las reacciones en el lugar de inyección (RR=6,24 IC95% 2,66 a 14,63).

[*A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia Treated With Inclisiran*](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482309/) *(22)*

Metanálisis de los ensayos clínicos con inclisiran. Variables principales lasrelacionadas con isquemia cardiovascular. Se empleó el método de Mantel Haenszel y el modelo de efectos aleatorios. Se incluyeron los tres estudios de inclisiran con 3.783 pacientes aleatorizados (1.895 pacientes a inclisiran y 1.888 pacientes al grupo placebo). La media de edad era 62,6 años y el 67,3% de los participantes eran hombres. El LDL basal era 122,9 mg/dL, y el 91,8% de los pacientes estaba tratado con la máxima dosis tolerada de estatinas. El 35,2% de los pacientes tenían diabetes mellitus y el 84,5% de los pacientes tenía enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los resultados de seguridad estaban disponibles para el 98,8% de los pacientes con una media de seguimiento de 458 días.

Se incluyeron los estudios ORION-9, ORION-10 y 11 para las variables infarto de miocardio e ictus. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de infarto de miocardio en pacientes aleatorizados a inclisiran en comparación con placebo RR=0,85 (IC95% 0,37 a 1,95), p=0,70, I2=57%. Tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de ictus mortal y no mortal RR=0,69 (IC95% 0,11 a 4,21), p=0,69, I2=75%.

Se incluyeron cuatro ensayos clínicos (ORION-1, ORION-9, ORION-10 y 11 para la variable mortalidad cardiovascular. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad cardiovascular para ambos grupos RR=1,11 (IC95% 0,56 a 2,21) p=0,77, I2=0%.

Por lo que, en ninguno de los casos, se observaron reducciones en las variables cardiovasculares al comparar ambos grupos de tratamiento. A pesar de que en los cuatro estudios se consiguieron reducciones estadísticamente significativas en niveles de LDL y PCKS9.

[*Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran*](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032236/) (23)

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de los estudios disponibles con inhibidores de PCSK9 e inclisiran, con los estudios con duración de más de seis meses que incluyeran resultados de MACE. Se incluyeron siete ensayos clínicos; cinco de ellos no tenían como variable principal eventos MACE (OSLER, ODYSSEY LONG TERM, GLAGOW, ORION -10 y 11). Dos de ellos tenían como variable principal MACE (FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES).

La variable metanalizada era incidencia de MACE definida según cada protocolo de estudio. Se realizó el metanálisis según recomendaciones Cochrane y siguiendo metodología PRISMA. La heterogeneidad estadística se evaluó mediante I2 y las potenciales fuentes de heterogeneidad se evaluaron mediante análisis de metaregresión y análisis de sensibilidad.

Se incluyeron 57.431 pacientes en el metanálisis, 1.592 tratados con inclisiran, 17.244 con evolocumab y 11.015 con alirocumab. El tratamiento se asoció con RR=0,84 (IC95% 0,80 a 0,89), observándose un mayor efecto en los ensayos que no tenían como variable principal la incidencia de MACE.

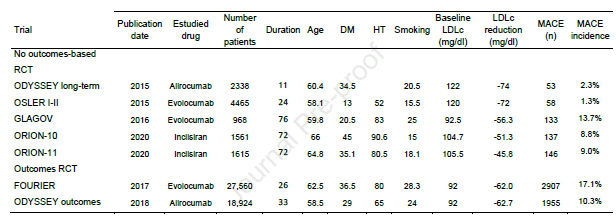


Figura 14. Principales características y resultados de los estudios incluidos (23)

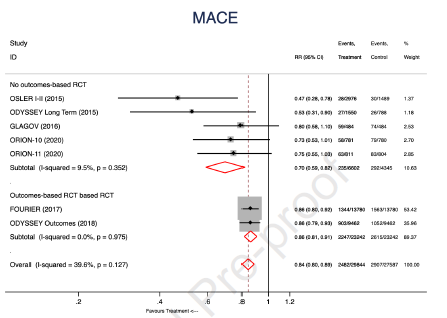


Figura 15. Representación gráfica del metanálisis realizado (23).

(Comentario de los autores de este informe de inclisiran sobre este metanálisis: Los estudios no se han diseñado con la potencia estadística suficiente para detectar reducción de eventos MACE ni tienen el mismo diseño como para metanalizarse de forma conjunta).

En esta publicación se realizó un estudio de meta-regresión en la que se demostró una concordancia entre la disminución del c-LDL y la disminución de MACE similar entre los estudios FOURIER, ODISSEY y ORION 10 y 11. Sin embargo, los propios autores señalan la necesidad de conocer los datos definitivos en este sentido a través el ORION- 4.

***5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)***

***5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas***

No localizadas

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

No se considera metodológicamente adecuada su realización.

***5.4 Evaluación de fuentes secundarias***

***5.4.1 Guías de Práctica clínica***

Ya se han desarrollado anteriormente. En este apartado se incluyen además las guías americanas más actuales localizadas.

**Guía para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular de la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA)**(24)

La recomendación para el tratamiento de la hipercolesterolemia en **prevención primaria de** esta guía es el uso de terapia con estatinas. Según el riesgo del paciente, ésta será intensiva o moderada.

* Alto riesgo (>20% riesgo de evento mayor cardiovascular a los 10 años): terapia intensiva con dosis máximas de estatinas (IA).
* Riesgo intermedio (7,5-20% riesgo de evento mayor cardiovascular a los 10 años): terapia moderada con estatinas a dosis intermedias. (IA)
* Pacientes de 40-75 años con diabetes terapia con estatinas a dosis intermedias(IA).
* Pacientes de 20-75 años con C-LDL>190 mg/dL terapia intensiva con estatinas a dosis máximas (IB-R). Si no se consigue la reducción por debajo de 100 mg/dL se recomienda añadir ezetimiba.
* Pacientes de 40 a 75 años con C-LDL de 220 mg/dL o superior. Si no se consigue la reducción por debajo de 130 con terapia intensiva con estatinas a dosis máximas y ezetimiba se puede considerar la adición de inhibidor de PCSK9 (IIb).

***Guía para el tratamiento del manejo de la hipercolesterolemia de la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA)***(25)

Prevención primaria.

Las recomendaciones son iguales a las de la guía anteriormente expuesta (24). Terapia moderada o intensiva con estatinas en función del riesgo calculado o factores de riesgo cardiovascular relevantes como la diabetes.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

* Tratamiento intensivo con estatinas a máximas dosis toleradas con o sin ezetimiba. Si C-LDL≥ 100 mg/dL a pesar de terapia con estatinas a máximas dosis + ezetimiba se puede considerar un iPCSK9 (IIb B-R)

Prevención secundaria.

* Pacientes con muy alto riesgo (historia de múltiples eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o 1 evento con múltiples factores de riesgo): terapia intensiva con estatinas (máxima dosis tolerada) (IA). Si C-LDL continua ≥70mg/dL recomiendan introducir ezetimiba (IIa B-R). Si aún así no se alcanza el objetivo recomiendan añadir un iPCSK9, pero siempre que haya estado en tratamiento previo con dosis máxima tolerada de estatinas con ezetimiba (IB-NR). Esta recomendación de añadir ezetimiba antes de pasar al iPCSK9 la hacen en base a dos premisas (26,27) en las que se demuestra que la mayoría de pacientes reduciran el C-LDL a menos de 70 mg/dL dejando una minoría que sería candidata al iPCSK9, mejorando así el coste-efectividad.
* Pacientes sin alto riesgo: Si son menores de 75 años se recomienda terapia intensiva con estatinas para una reducción ≥50%(IA). Si con terapia intensiva no se consigue < 70 mg/dL se puede añadir ezetimiba (IIb B-R). En pacientes mayores de 75 años se recomienda utilizar terapia moderada-intensiva con estatinas valorando el beneficio-riesgo previamente (IIa B-R).

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

Con fecha 9 de octubre de 2021 se han localizado los siguientes informes:

En julio de 2021 se localiza el informe publicado por el Scotish Medicines Consortium (28) en el que se restringe el uso de inclisiran para pacientes con alto riesgo cardiovascular definido como:

• Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y C- LDL ≥200 mg/dl, para prevención primaria o,

• Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y C-LDL≥135 mg/dl, para prevención secundaria de eventos cardiovasculares o

• Pacientes con alto riesgo debido a eventos cardiovasculares previos y C-LDL≥154 mg/dL

o,

* Pacientes con enfermedad recurrente o multivaso y C-LDL≥135 mg/dL.

•

En octubre 2021 se localiza el documento del NICE en el que se evalúa inclisiran para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta (29).

NICE propone el uso de inclisiran en pacientes con algún evento cardiovascular previo y que no consiguen el objetivo de C-LDL (>100 mg/dl) a pesar de tratamiento hipolipemiante a dosis máximas toleradas, además de cumplir el acuerdo de precio. En prevención primaria, NICE no recomienda el uso de inclisiran salvo en investigación.

También se ha localizado el informe de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (30) cuya conclusión es NO recomendar el reembolso de inclisiran en el sistema canadiense de salud, discutiendo los siguientes aspectos:

1. No hay suficiente evidencia para evaluar el beneficio clínico de inclisiran para reducir eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, hipercolesterolemia no familiar o pacientes con FRCV.
2. Hay dos estudios en desarrollo: ORION-4 and ORION-8 de los que se espera que proporcionen mayor evidencia para caracterizar más completamente inclisiran en relación a la prevención de eventos cardiovasculares y muertes relacionadas con eventos cardiovasculares, así como proporcionar resultados a largo plazo de eficacia y seguridad.
3. No hay evidencia de que inclisiran sea mejor tolerado en pacientes no respondedores o intolerantes a inhibidores de PSCK9 y que hay incertidumbre actualmente sobre la eficacia de cambiar de estos fármacos a inclisiran en relación a la reducción de niveles de C-LDL, morbi y mortalidad cardiovascular
4. Actualmente hay incertidumbre en relación a los resultados a largo plazo de eficacia y seguridad de inclisiran, con un novedoso mecanismo de acción, en relación a alirocumab y evolocumab.

No se ha identificado evidencia de comparaciones directas entre inhibidores PCSK9 u otros fármacos que se adicionan al tratamiento como ezetimiba. La compañía proporcionó una comparación indirecta en la que sugería que inclisiran no tiene diferencias en eficacia, reducción de C-LDL comparado con alirocumab o evolocumab. Hay incertidumbre en los resultados de la comparación indirecta debido a la heterogeneidad inherente entre los estudios incluidos en los metanálisis. Además, se emplearon variables obtenidas a las 24 semanas, duración relativamente corta para una patología crónica como hipercolesterolemia.

***5.4.3 Opiniones de expertos***

***5.4.4 Otras fuentes.***

|  |
| --- |
| **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.** |

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

La información incluida con respecto a seguridad en el presente informe está fundamentada en la aportada por *el European Public Assessment Report (EPAR) de Leqvio®* (Inclisiran) que incluye información del ensayo fase II ORION-1 y fase III (ORION-9, ORION-10 y ORION-11) (16). La población incluida en los ensayos fase III se considera globalmente un pool de población de seguridad y en el EPAR se evalúa de forma conjunta (ensayos clínicos agregados). Además, se revisaron los artículos científicos que publicaron los principales resultados de los ensayos ORION-9, ORION-10 y ORION-11(17,18).

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

**Ensayos clínicos agregados**

En total el *pool* de seguridad incluye a 3.655 pacientes de los cuales 1833 estuvieron expuestos a inclisiran y un 90,9% recibieron las 4 dosis de inclisiran previstas antes de la finalización de los ensayos. En el pool de seguridad un 77,3% de los pacientes con placebo y un 78% de los pacientes con inclisiran tuvieron algún evento adverso (EA). Un 23% en el grupo de placebo y un 20,4% en inclisiran tuvo algún evento grave (EAG).

Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de inclisiran (con respecto a placebo) fueron diabetes mellitus, nasofaringitis, artralgia, dolor de espalda, infección del tracto urinario, diarrea, bronquitis, tos, dolor de cabeza, angina, mareo, dolor en extremidades, disnea y reacción en el sitio de inyección. Excepto para la reacción en el sitio de inyección, las diferencias entre inclisiran y placebo fueron pequeñas. Además, las reacciones fueron normalmente leves o moderadas, transitorias y se resolvieron sin secuelas. Ningún paciente tuvo una reacción grave.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 16.******Eventos adversos. Pool de seguridad (16).*** | | | | | |
| *Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.(ORION-9,10 y 11)* | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Inclisiran***  ***N (1833)*** | ***Placebo***  ***N (1822)*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *% Pacientes con:*  *EA*  *Diabetes mellitus*  *Nasofaringitis*  *Infección del tracto respiratorio superior.*  *Hipertensión*  *Artralgia*  *Dolor de espalda*  *Infección del tracto urinario*  *Diarrea*  *Bronquitis*  *Tos*  *Dolor de cabeza*  *Angina pectoris*  *Mareo*  *Osteoartritis*  *Dolor en extremidades*  *Disnea*  *Aumento de CPK*  *Dolor de pecho no cardiaco*  *Gripe*  *Reacción en el sitio de inyección* | 78  11,6  7,6  5,7  5,7  5  4,5  4,4  3,9  4,3  3,3  3,2  3,2  3,2  2,7  3,3  3,2  2,3  2,4  2,2  3,1 | *77,3*  *11,4*  *7,4*  *5,7*  *5,7*  *4*  *4,2*  *3,6*  *3,5*  *2,7*  *3*  *3,1*  *3,1*  *3*  *3,4*  *2,6*  *2,6*  *3,3*  *3,2*  *3*  *0,1* | 1,51 (0,29-2,7)  2,95 (2,05-3,7) | ns  ns  ns  ns    ns  ns  ns  ns  <0,05  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  <0,001 | 66 (37-339)  34 (27-49) |
| (\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05  Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.[Pulse aquí.](http://www.redcaspe.org/)  **-Calculadoras/programas en web GENESIS:** <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm> | | | | | |

Los eventos adversos graves fueron más frecuentes en placebo (15,3%) que en inclisiran (13%). Los más frecuentes fueron infarto agudo de miocardio (0,8% inclisiran, 1,5% placebo), enfermedad coronaria (1% versus, 0,9%) e insuficiencia cardiaca congestiva (0,4% versus 0,6%).

Los eventos adversos atribuidos al fármaco fueron el 9,7% en placebo y el 15,6% en inclisiran, siendo esta diferencia atribuida principalmente a las reacciones adversas en el sitio de inyección.

Los efectos adversos a nivel renal (3,3% placebo vs. 3,3% inclisiran) y hepático (4,2% placebo vs. 3,8% inclisiran) parecen también estar equilibrados entre los grupos de placebo e inclisiran.

Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a eventos neurológicos o cambios neurocognitivos entre los grupos.

En cuanto a la diabetes y el control glucémico, los eventos adversos asociados con el empeoramiento y el desarrollo de la diabetes estuvieron equilibrados. La diabetes de nueva aparición fue de 4,7% en placebo y 4,3% en el grupo de inclisiran.

Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la seguridad a nivel cardiaco entre placebo e inclisiran.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 17.*** ***Eventos adversos cardiacos. Pool de seguridad (16).*** | | | | | |
| *Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.(ORION-9,10 y 11)* | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Inclisiran***  ***N (1833)*** | ***Placebo***  ***N (1822)*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *% pacientes con EA*  *Evento cardiovascular mayor\**  *Muerte cardiovascular*  *Paro cardíaco reanimado*  *Infarto de miocardio no fatal*  *Ictus (hemorrágico o isquémico)* | 7,1  0,9  0,1  5,2  0,9 | *9,4*  *0,8*  *0,2*  *7,8*  *1* | -2,3 (-4,1 a -0,5)  -2,6 (-4,15 a -0,94) | <0,05  ns  ns  <0,05  ns | *-44 (-202 a-44)*  -39 (-106 a -24) |
| (\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05  Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.[Pulse aquí.](http://www.redcaspe.org/)  **-Calculadoras/programas en web GENESIS:** <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm> | | | | | |
| \*Variable compuesta que incluye muerte cardiovascular, paro cardiaco reanimado, infarto de miocardio no fatal e ictus(hemorrágico o isquémico) | | | | | |

El número de muertes fue comparable entre placebo e inclisiran. La mortalidad cardíaca fue superior en inclisiran (0,7% vs. 0,5%) aunque estos datos no permiten obtener ninguna conclusión por ser demasiado pequeños.

Los eventos adversos graves fueron 23% en placebo y 20,4% en inclisiran. La mayor parte fueron cardiovasculares, pero no hubo diferencias en la naturaleza ni en la frecuencia entre grupos. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en la aparición de neoplasias.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 18.******Eventos adversos graves comunes en la población de seguridad (16).*** | | | | | |
| *Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.(ORION-9,10 y 11)* | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Inclisiran***  ***N (1833)*** | ***Placebo***  ***N (1822)*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *% Pacientes con:*  *EA grave*  *Enfermedad coronaria*  *Infarto agudo de miocardio*  *Angina de pecho*  *Angina inestable*  *Neumonía*  *Fibrilación auricular*  *Insuficiencia cardiaca congestiva*  *Dolor de pecho no cardiaco*  *EPOC*  *Infarto de miocardio*  *Enfermedad arterial periférica*  *Insuficiencia renal aguda* | 20,4  1,3  1,1  1,1  0,9  1,1  1,1  0,7  0,8  0,6  0,7  0,5  0,4 | *23*  *1,8*  *1,7*  *1,1*  *1,4*  *0,9*  *0,8*  *1,2*  *1*  *0,7*  *0,5*  *0,5*  *0,5* |  | ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns |  |
| (\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05  Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.[Pulse aquí.](http://www.redcaspe.org/)  **-Calculadoras/programas en web GENESIS:** <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm> | | | | | |

Inmunogenicidad:

Las muestras positivas para anticuerpos anti-inclisiran fueron pocas y con títulos bajos de anticuerpos. Además, no se asociaron a EA ni mostraron ningún cambio en los niveles de LDL o PCSK9. Sin embargo, dada la corta duración de seguimiento, la inmunogenicidad se sigue evaluando en la extensión de los ensayos ORION-3 y ORION-8 y en el ensayo de resultados cardiovasculares ORION-4.

Por otra parte, no se identificaron consecuencias adversas de niveles de C-LDL bajos, y se desconocen los efectos a largo plazo de estos niveles bajos. Se conoce que los efectos de inclisiran son reversibles (ORION 1)(31), y que los efectos de dos dosis pueden persistir aproximadamente 2 años.

**Ensayos clínicos desagregados:**

En los ensayos clínicos revisados independientemente, la frecuencia de efectos adversos tanto en el grupo de pacientes tratados con inclisiran como en el grupo de pacientes con placebo fue 76% en ORION-1. En los ensayos fase III ORION-9, ORION-10 Y ORION-11 se encontraron frecuencias similares: 76,8% en inclisiran frente a 71,7% en placebo en ORION-9, 73,5% frente a 74,8% en ORION-10 y 82,7% frente a 81,5% en ORION-11, para inclisiran y placebo respectivamente en ambos casos.

La mayoría de estos eventos adversos fueron clasificados como moderados-leves siendo las más frecuentes reacciones en el sitio de inyección, nasofaringitis, mialgias, dolor de espalda e infección del tracto respiratorio alto, teniendo una frecuencia similar en los pacientes tratados con inclisiran y con placebo, salvo para la reacción en el sitio de inyección.

Los eventos adversos graves tuvieron una frecuencia de 11% en el grupo de inclisiran frente al 8% en placebo en ORION-1, 7,5% frente a 13,8% en ORION-9, 22,4% frente a 26,3% en ORION-10 y 22,3% frente a 22,5% en ORION-11, para inclisiran y placebo, respectivamente en los tres estudios. Además de tener frecuencias similares, ningún evento adverso grave se ha relacionado directamente con la administración de inclisiran en ninguno de los ensayos.

A continuación, se presentan las tablas con los principales eventos adversos para cada uno de los estudios pivotales, ORION-9, ORION-10 y ORION-11.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *ORION 9 (16) Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.* | | | | | |
| **Tabla 19. Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Inclisiran***  ***N (241)*** | ***Placebo***  ***N (240)*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *% Pacientes con:*  *EA*  *EA que lleve a discontinuación*  *EA grave*  *Muerte por cualquier causa*  *Muerte cardiovascular*  *Cáncer de nuevo diagnóstico, empeoramiento o recidiva*  *Eventos cardiovasculares\**  *Infarto de miocardio (fatal o no fatal)*  *Accidente cerebrovascular (fatal o no fatal)*  *Reacción en el sitio de inyección*   * *Leve* * *Moderado* * *Grave* * *Persistente*   *Nasofaringitis*  *Gripe*  *Infección respiratoria de vías altas*  *Dolor de espalda*  *Gastroenteritis*  *ALT> 3 veces el nivel superior normal*  *AST>3 veces el nivel superior normal*  *Fosfatasa alcalina>3 veces el nivel superior normal*  *Bilirrubina>2 veces el nivel superior normal*  *Creatinina>2 mg/dL*  *Creatina quinasa>5 veces el nivel superior normal*  *Plaquetas< 75000/ml* | 76,8  1,2  7,5  0,4  0,4  0,8  4,1  1,2  0  17  15,4  1,7  0  0  11,6  5,4  6,6  7,1  4,6  1,2  0,8  0,8  1,7  0,4  1,7  0 | *71,7*  *0*  *13,8*  *0,4*  *0*  *1,2*  *4,2*  *0,4*  *0*  *1,7*  *1,7*  *0*  *0*  *0*  *8,3*  *8,8*  *6,7*  *4,2*  *2,5*  *0,4*  *0,4*  *0*  *1,2*  *0,4*  *2,1*  *0,4* | -6,3(-11,8 a -0,8)  15,3(10,3-20,4)  13,7(8,9-18,5) | ns  ns  <0,05  ns  ns  ns  ns  ns  ns  <0,001  <0,001  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns | 16(8-125)  7(5-10)  7(5-11) |
| (\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05  Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.[Pulse aquí.](http://www.redcaspe.org/)  **-Calculadoras/programas en web GENESIS:** <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm> | | | | | |
| \* Muerte cardiaca, signos y síntomas de paro cardiaco, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 20. Eventos adversos. ORION-10 (18)*** | | | | | |
| *Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.* | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Inclisiran***  ***N (781)*** | ***Placebo***  ***N (778)*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *% Pacientes con:*  *EA*  *EA que lleve a discontinuación*  *EA grave*  *Muerte*  *Muerte cardiovascular*  *Muerte por cáncer*  *Cáncer de nuevo diagnóstico, empeoramiento o recidiva*  *Eventos cardiovasculares\**  *Infarto de miocardio(fatal o no fatal)*  *Accidente cerebrovascular(fatal o no fatal)*  *Reacción en el sitio de inyección*   * *Leve* * *Moderado* * *Grave* * *Persistente*   *Diabetes mellitus*  *Bronquitis*  *Disnea*  *Hipertensión*  *Infección del tracto respiratorio superior*  *Dolor de espalda*  *ALT> 3 veces el nivel superior normal*  *AST>3 veces el nivel superior normal*  *Fosfatasa alcalina>3 veces el nivel superior normal*  *Bilirrubina>2 veces el nivel superior normal*  *Creatinina>2 mg/dL*  *Creatina quinasa>5 veces el nivel superior normal*  *Plaquetas< 75000/ml* | 73,5  2,4  22,4  1,5  0,9  0,1  3,3  7,4  2,6  1,4  2,6  1,7  0,9  0  0  15,4  5,9  5  5,4  5  5  0,3  0,5  0,6  0,5  3,8  1,3  0,1 | *74,8*  *2,2*  *26,3*  *1,4*  *0,6*  *0,4*  *3,3*  *10,2*  *2,3*  *0,9*  *0,9*  *0,9*  *0*  *0*  *0*  *13,9*  *3,9*  *4,2*  *5,4*  *4,2*  *5*  *0,3*  *0,6*  *0,4*  *0,4*  *3,9*  *1*  0 | 1,7(0,4 a 3) | ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  <0,05  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns | 60(33-250) |
| (\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05  Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.[Pulse aquí.](http://www.redcaspe.org/)  **-Calculadoras/programas en web GENESIS:** <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm> | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 21. Referencia: Eventos adversos. ORION-11*** (18) | | | | | |
| *Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.* | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Inclisiran***  ***N (811)*** | ***Placebo***  ***N (804)*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *% Pacientes con:*  *EA*  *EA que lleve a discontinuación*  *EA grave*  *Muerte*  *Muerte cardiovascular*  *Muerte por cáncer*  *Cáncer de nuevo diagnóstico, empeoramiento o recidiva*  *Eventos cardiovasculares\**  *Infarto de miocardio(fatal o no fatal)*  *Accidente cerebrovascular(fatal o no fatal)*  *Reacción en el sitio de inyección*   * *Leve* * *Moderado* * *Grave* * *Persistente*   *Diabetes mellitus*  *Nasofaringitis*  *Hipertensión*  *Infección del tracto respiratorio superior*  *Artralgia*  *Osteoartritis*  *ALT> 3 veces el nivel superior normal*  *AST>3 veces el nivel superior normal*  *Fosfatasa alcalina>3 veces el nivel superior normal*  *Bilirrubina>2 veces el nivel superior normal*  *Creatinina>2 mg/dL*  *Creatina quinasa>5 veces el nivel superior normal*  *Plaquetas< 75000/ml* | 82,7  2,8  22,3  1,7  1,1  0,4  2  7,8  1,2  0,2  4,7  2,8  1,8  0  0  10,9  11,2  6,5  6,4  5,8  3,9  0,5  0,2  0,1  0,7  0,6  1,2  0 | *81,5*  *2,2*  *22,5*  *1,9*  *1,2*  *0,4*  *2,5*  *10,3*  *2,7*  *1*  *0,5*  *0,4*  *0,1*  *0*  *0*  *11,7*  *11,2*  *6,7*  *6,1*  *4*  *5*  *0,5*  *0,5*  *0,2*  *1*  *1,4*  *1,1*  *0,1* | -1,5 (-2,9 a -0,1)  4,2 (2,7 a 5,7)  2,5(1,2 a 3,7)  1,7(0,8 a 2,7) | ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns  <0,05  ns  <0,001 <0,001 <0,001  ns  ns  ns  ns  ns  ns    ns  ns  ns    ns  ns    ns  ns  ns  ns | 67(34-1000)  24(18-37)  41(27-83)  58(17-125) |
| (\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05  Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.[Pulse aquí.](http://www.redcaspe.org/)  **-Calculadoras/programas en web GENESIS:** <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm> | | | | | |
| \* Muerte cardiaca, signos y síntomas de paro cardiaco, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. | | | | | |

***6.2 Ensayos Clínicos comparativos.***

No se han desarrollado ensayos clínicos que comparen directamente inclisiran con alirocumab y evolocumab. A priori, la seguridad de inclisiran se podría comparar con alternativas terapéuticas como alirocumab o evolocumab que en principio tienen la misma población diana (pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con riesgo equivalente).

La reacción en el lugar de inyección tiene una frecuencia similar a evolocumab y alirocumab (3,1% inclisiran, 2,2% evolocumab y 3,8% en alirocumab).

A título descriptivo se indican las tasas EAG de inclisiran (ORION 10 Y 11) (18) 22,4% (n=356/1591) con respecto a sus alternativas terapéuticas alirocumab *(ODDISEY OUTCOMES* (20)23,3% (n=2202/9451) y evolocumab *(FOURIER* (19)*)* 24,7% (n=3410/13784).

Esta comparación es de carácter exploratorio y presenta grandes limitaciones, comenzando por la diferencia en el número de sujetos incluidos en el grupo de inclisiran y de sus alternativas. Además, el diseño de los ensayos no era el mismo, ni el tiempo de seguimiento. Aunque la población de estudio era similar (pacientes con enfermedad ateroesclerótica establecida o con riesgo equivalente), los ensayos ODDISEY OUTCOMES y FOURIER seleccionaron la variable principal final mortalidad por cualquier causa, IM no mortal y ACV isquémico no mortal y tiempo hasta muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable respectivamente. Mientras que en los ensayos ORION-10 y ORION-11 éste no fue el objetivo principal de los estudios. Teniendo en cuenta que un gran porcentaje de EAG son cardiovasculares y que el propósito de estos fármacos es disminuirlos, esta comparación sería más precisa hacerla en términos de eficacia al reducir eventos cardiovasculares cuando existan datos de inclisiran sobre estas variables finales (ORION-4).

***6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad***

No aplicable.

***6.4 Precauciones de empleo en casos especiales***

**Embarazo, lactancia y fertilidad**

En los ensayos clínicos no fueron incluidas mujeres embarazadas por lo que en esta población no se dispone evidencia de la seguridad de inclisiran. En los ensayos preclínicos se demostró que inclisiran no es genotóxico, embriotóxico, ni afecta a la reproducción en ratas y conejos. Ante la falta de datos en embarazo no obstante se recomienda evitar la administración de inclisiran en el embarazo.

En cuanto a la lactancia, tampoco hay datos de si el fármaco se excreta en leche materna. Estudios en animales indican que sí se excreta en la leche por lo que no se puede descartar el riesgo en recién nacidos/niños.

**Edad**

No hubo diferencias significativas en cuanto a EA y EA graves entre grupos de edad en el análisis de subgrupos. Los EA aparecieron con mayor frecuencia en grupos de edad elevada tanto para placebo como inclisiran.

**Insuficiencia renal**

En cuanto a pacientes con insuficiencia renal, en el ensayo ORION-7 se evaluó la seguridad de inclisiran en estos pacientes como objetivo principal además de ensayar la cinética y posibles regímenes de dosificación en estos pacientes. Además, en los ensayos fase III se incluyeron 2648 pacientes con insuficiencia renal, 2046 leve, 582 moderada y tan solo 20 graves. En el análisis de subgrupos no se encontraron diferencias significativas de eventos adversos entre placebo e inclisiran. Sin embargo, para el grupo de pacientes con insuficiencia renal grave el número de pacientes incluidos es muy pequeño como para extraer conclusiones por lo que se propone utilizar inclisiran con precaución en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática**

La seguridad de una sola dosis de inclisiran en pacientes con insuficiencia hepática se evaluó en el ensayo fase I ORION-6 que incluyó a un total de 28 pacientes, 10 con insuficiencia hepática leve, 6 con moderada y 12 sanos.

En los ensayos fase III la función hepática no se evaluó, pero en una clasificación *post-hoc* se encontraron pacientes con Child-Pugh score 5 (n=3595) y 6 (n=52), y muy pocos de 7 (n=4). Ninguno por encima de 7. En el análisis por subgrupos no se encontraron diferencias significativas entre placebo e inclisiran, pero este análisis tiene limitaciones puesto que son pocos pacientes y el análisis es *post-hoc*.

**Contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo**

Sólo está contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes. La farmacocinética de inclisiran no se ha estudiado en hemodiálisis por lo que no se sabe cómo afectará esta a la eliminación del fármaco. Se debe tener la precaución de no realizar la sesión de hemodiálisis al menos hasta 72 horas después de la administración del fármaco.

**Interacciones**

Aunque no se realizaron estudios in vitro no se espera que inclisiran sea sustrato, inhibidor ni inductor del citocromo P450, así como de los transportadores habituales de otros fármacos, incluidas las estatinas.

|  |
| --- |
| **7. AREA ECONÓMICA** |

***7.1 Costes. Coste incremental***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 22. Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas** | | | |  |
|  | **Inclisiran**  Presentación | **Estatina +Ezetimiba\*\***  Presentación | **Alirocumab\*\*\*** | **Evolocumab\*\*\*** |
| **Precio unitario (PVL+IVA) \*** | 2.585 € | 2,50 € | 192,4 € | 198,24 € |
| **Posología** |  | 2 comp/24h | 75 o 150 mg/14 días | 140 mg/14 días |
| **Coste tratamiento completo**\*\*  o tratamiento/año (52 semanas)  Coste tratamiento 72 semanas (es el tiempo en el que se evalúa la eficacia) | 5.171 euros  5.171+2.585=7756 euros | 1.131 euros  1.562 euros | 5171 euros | 5171 euros |
| **Costes directos asociados \*\*\*** | - |  |  |  |
| **Coste incremental (diferencial) anual \*\*\*\* respecto al medicamento evaluado** | inclisiran + estatinas+ezetimiba vs. estatinas+ezetimiba:  5.171 euros  inclisiran+estatinas vs. estatinas:5.171 euros  inclisiran+ezetimiba vs. ezetimiba:  5.171 euros |  |  |  |
| *\* Inclisiran no tiene precio a fecha de realización del informe (mayo 2021). Se estima un coste anual similar a alirocumab y evolocumab (primer año).*  \*\* Costes calculados para la atorvastatina 80 mg+ezetimiba. El precio de ezetimiba es PVP medio según datos de facturación de Microstrategy®.  \*\*\*Alirocumab y Evolocumab es PVL-7,5% (RD/2008) +4% (IVA).  *\*\*\* Costes directos asociados:inclisiran indica en ficha técnica que ha de ser administrado por un profesional sanitario, hecho no indicado en alirocumab y evolocumab.*  \*\*\*\* Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado. Hemos plasmado los grupos de tratamiento de los ensayos pivotales. | | | | |

***7.2 Evaluaciones económicas publicadas***

**7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**

En fecha 01/05/21 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed para localizar evaluaciones económicas: inclisiran AND economic evaluation OR economic analysis OR cost efectiveness analysis OR cost minimization analysis OR cost utility analysis OR cost benefit analysis OR cost.

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicado (32) y de un análisis del ICER *(Institute for Clinical and Economic Review)* (33)*.*

Con fecha 9 de octubre 2021 se han localizado los informes del NICE (29) del Scotish Medicines Consortium (28) y de la CADTH (30).

**7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas**

**Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 23. 7.2.b.1.*Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada*** | | | | |
| ***Inclisiran as adjunct lipid lowering therapy for patients with cardiovascular disease: a cost effectiveness analysis. Pharmacoeconomics*** (32)***.*** | | | | |
| **- Tipo de estudio:** Coste-utilidad.  **- Fuente de datos:** ensayo clínico ORION-10.  **- Modelización:** modelo de Markov de transición de estados.  **- Perspectiva:** sistema de salud australiano.  **- Población del escenario base** (datos clínicos del ensayo ORION-10): 1000 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (incluye un 1% de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica) y un 89,2% de uso de estatinas a dosis estables.  **- Variables principales de resultado:** Ratio coste efectividad incremental **(**ICER). El coste-efectividad se rigió por coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) y por año de vida ganado (AVG) con un criterio de coste-efectividad aceptable de 50.000 dólares australianos por AVAC.  **- Horizonte temporal:** ciclo vital.  **- Costes incluidos en el estudio:** Costes atribuidos a muerte cardiovascular, muerte no cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y revascularización coronaria. También costes atribuidos a enfermedad cardiovascular crónica. Costes de estatinas (y ezetimiba) y costes de inclisiran (asumiendo el mismo precio de evolocumab)  **- Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud):** Los costes de mortalidad se obtuvieron de los datos de admisión hospitalaria (ajustados para 2020 con los datos del índice de precios australiano). Los costes de enfermedad cardiovascular se estimaron en base a un estudio publicado anteriormente. Para los costes del tratamiento con estatinas se utilizó la media de los costes extraídos de los datos nacionales de dispensación. El coste de inclisiran se equipara al precio de evolocumab en Australia.  **- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: A** todos los costes, AVG y AVAC se les descontó un 5% por año como marcan los estándares australianos.  **- Valores de utilidad considerados:** Vivo con enfermedad cardiovascular, vivo con enfermedad cardiovascular recurrente, infarto de miocardio no fatal repetido y revascularización coronaria.  **- Análisis de sensibilidad:** Análisis probabilístico con una simulación de Monte Carlo de 10.000 iteraciones.  **- Conflicto de intereses:** 2 autores han recibido honorarios de varios laboratorios fuera del presente trabajo. Los otros 3 no tienen conflicto de intereses. | | | | |
| **COSTES** | **Inclisiran+estatinas+**  **ezetimiba** | **Estatinas+**  **ezetimiba** | | **Incrementos** |
| Coste del tratamiento con el fármaco: duración modelizada para un ciclo vital. Datos basales de los pacientes tomados de ORION-10. | 39.280,33 € | | 1.257,89 € | Coste incremental de inclisiran 38.022.,44€ |
| Coste total del paciente: costes atribuidos a mortalidad, cronicidad y tratamiento. | 73.934,87€ | | 36.197,01 € | Coste incremental por paciente 37.737,86 € |
| **EFECTOS** | **Inclisiran** | | **Estatinas**  **(incluido ezetimiba)** | **Incrementos** |
| AV | 9,36 AV | | 8,81 AV | **Incremento AV por paciente 0,55 AVG** |
| AVAC | 7,4 AVAC | | 6,93 AVAC | **Incremento AVAC por paciente 0,47 AVAC ganados** |
| Utilidad calculada | 0,79 | | 0,79 | -- |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL (1)** | | | | **RCEI** |
| Caso base | | | | 68.737,28€ / AVG ó 80.468,48 € / AVAC |
| Otros escenarios de interés | | | | € / AV ganado ó € / AVAC ganado |
| Cambio de dólares australianos a euro a fecha 01/05/2021 1 dólar australiano= 0,64 euros. | | | | |

La población incluida para la realización de este modelo se basó en la población del ensayo clínico ORION-10:

* Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (o riesgo equivalente).
* C-LDL≥70 mg/dL a pesar de dosis máximas toleradas.
* En tratamiento con estatinas a dosis estables.
* Sin uso de anti PCSK9 en los 90 días previos al inicio del ensayo.
* C-LDL mediana de 104,5 mg/dL
* Edad mediana 66 años.

En el modelo existían las siguientes transiciones: vivo con enfermedad cardiovascular, vivo con enfermedad cardiovascular recurrente, muerte cardiovascular, muerte no cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y revascularización coronaria.

Los riesgos para cada transición se obtuvieron de los resultados obtenidos de un metanálisis compuesto por 26 ensayos clínicos que involucran a 170.000 participantes (Cholesterol treatment trialists collaboration; CTTC). Estos riesgos fueron actualizados por edad en cada año del ciclo (10).

El uso de ezetimiba sola o en combinación con estatinas fue bajo (9,99%) por lo que no se consideraron en el modelo los efectos de la ezetimiba.

Para correlacionar la eficacia de inclisiran sobre las variables cardiovasculares se emplearon los valores de CTTC que correlacionan reducción de LDL con variables a largo plazo. Los resultados indican que reducciones adicionales con terapia más intensiva con estatinas, en relación con terapia con estatinas menos intensiva, reduce más la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Las reducciones de LDL son proporcionales a la reducción del riesgo. Aunque en el estudio ORION-10 se proporcionaba incidencia de eventos cardiovasculares, pero muy baja y sin potencia para obtener conclusiones sobre los efectos de inclisiran sobre estas variables.

Los costes de mortalidad se obtuvieron de los datos de admisión hospitalaria (ajustados para 2020 con los datos del índice de precios australiano). Los costes de enfermedad cardiovascular se estimaron en base a un estudio publicado anteriormente (34)*.* Para los costes del tratamiento con estatinas se utilizó la media de los costes extraídos de los datos nacionales de dispensación. El coste de inclisiran se equipara al precio de evolocumab en Australia. Las reducciones aplicadas a la utilidad fueron también extraídas de estudios con la EQ-5D.

En cuanto al análisis de sensibilidad se realizó asumiendo algunas suposiciones como: reducir el descuento al 0% y al 3,5%, variar el precio de inclisiran, omitiendo tendencias relacionadas con la edad, alterando la duración del modelo, utilizando valores de utilidad de EEUU, omitiendo el impacto de la revascularización coronaria en el modelo, utilizando valores de C-LDL basal y eficacia del ORION-11 (107,2 mg/dL y un 49,9% de reducción de C-LDL), utilizando la máxima reducción de C-LDL del ORION-10 (56 mg/dL) y asumiendo que la eficacia del comparador (estatina) fuese similar al placebo en CTTC.

La conclusión del análisis es que para que inclisiran se considere coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de 32.100,79 € el precio de inclisiran tendría que bajar un 60%. En el análisis de sensibilidad esto puede verse alterado en los siguientes supuestos: cambios en el descuento, las tendencias relacionadas con la edad, los costes de inclisiran y al cambiar las probabilidades de eventos de las estatinas por las del placebo. Los demás escenarios no afectaron de forma significativa el resultado del análisis.

**Revisión crítica y aplicabilidad del estudio**

El objetivo es valorar si inclisiran, al precio actual de evolocumab, podría ser considerado coste efectivo si se usa para la **prevención secundaria** de eventos CV en pacientes con patología previa CV.

El análisis tiene algunas limitaciones como los propios autores comentan en la discusión. Una de ellas es que utilizan los datos del CTTC para calcular el riesgo basal de la población de ambos brazos del ORION-10. Las características basales eran diferentes en el CTTC y en el ORION-10. Los autores argumentan que los riesgos eran inferiores en la población del CTTC y que por ello su estimación es conservadora. Además, otra limitación es que los autores argumentan que la reducción de riesgo por cada 1 mmol/L de C-LDL disminuido es lineal, independiente del C-LDL inicial y aplicable a otras terapias hipolipemiantes distintas de las estatinas (35)*.* Sin embargo, no existen aún ensayos con resultados de variables finales para inclisiran por lo que sus resultados en morbimortalidad y su posible correlación con la disminución de C-LDL es aún incierta.

Además, la hipótesis de la reducción de riesgo del 22% por cada 1 mmol/L reducido es una proyección del estudio del CTTC que plantea la hipotética correlación y linealidad pero que no se ha observado experimentalmente más allá de una reducción de 0,51 mmol/L con horizonte de 1 año. La aplicabilidad a otras terapias no ha sido validada de la misma manera pese a que se ha demostrado una reducción relativa en eventos cardiovasculares para evolocumab (20% para una reducción de C-LDL 1,45 mmol/L). Ocurre lo mismo con alirocumab que consiguió una reducción relativa de riesgo del 15% para una reducción mediana de C-LDL de 1 mmol/L. Aparentemente, esta hipotética correlación universal parece no cumplirse a día de hoy en inhibidores PCSK9 y es incierta aún para inclisiran. Un posible análisis de sensibilidad para este trabajo habría sido asumir la correlación entre C-LDL y morbimortalidad de los PCSK9 obtenidos de los ensayos FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES. Adicionalmente, en las variables combinadas de estos ensayos se incluía el ictus isquémico como componente pese a que la correlación entre C-LDL, el tratamiento con estatinas y el riesgo de ictus no está bien establecida en pacientes sin un ictus previo (36).

Otra limitación del análisis es la diferencia de valores de utilidad y de los medicamentos en Australia y en España y que tampoco hay un dintel de disponibilidad a pagar para el establecimiento de un coste-efectividad aceptable en España con el que poder establecer una posible validez externa de este análisis.

Todas estas limitaciones pueden afectar a la interpretación de los resultados.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla24. 7.2.b.*2. Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada*** | | | |
| **Referencia:  *Bempedoic Acid and Inclisiran for Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and for Secondary Prevention of ASCVD: Effectiveness and Value. Institute for Clinical and Economic Review (ICER)(33)*** | | | |
| - **Tipo de estudio:**  Coste-utilidad  - **Fuente de datos:** ORION-9, ORION-10, ORION-11,  - **Modelización:** Modelo Markov  - **Perspectiva:** Sistema de salud americano  - **Población del escenario base:** Encuesta National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 1.021.000 pacientes.  - **Variables principales de resultado:** ICER. AVG, AVAC y años de vida ganados de igual valor (evLYG )(asume que cada supervivencia incremental en años supone una perfecta de calidad de vida)  - **Horizonte temporal:**Los miembros estuvieron en seguimiento hasta que cumplian 95 años o morían.  -**Costes incluidos en el estudio**: costes de los fármacos, costes asociados a eventos adversos, costes no farmacológicos. relacionados con la patología.  - **Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud):** precio de inclisiran asumido del precio que figura en la Federal Supply Schedule para los inhibidores PCSK9 (mismo coste anual asumiendo dos inyecciones).  - **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 3% anual.  - **Valores de utilidad considerados:** historia de sindrome coronario agudo (SCA), historia de ictus, historia de ictus y SCA, historia de otra enfermedad cardiovascular (como angina inestable), muerte por enfermedad cardiovascular y muerte por causa no cardiovascular.  - **Análisis de sensibilidad:** Análisis probabilístico con una simulación de Monte Carlo de 1.000 iteraciones. También análisis de sensibilidad para varios umbrales de coste por AVAC (41.000, 82.000, 123.000,164.000 y 205.000 euros). También otro análisis de sensibilidad asumiendo la correlación entre C-LDL y morbimortalidad igual a la de los ensayos con PCSK9 (metanálisis de FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES elaborado por los autores)  - **Conflicto de intereses:** Ninguno de los autores miembros del ICER o del Midwest CEPAC ni los consultores tenía conflictos de intereses. Sin embargo, los 9 miembros de la mesa redonda reciben honorarios, han sido consultores o trabajan a tiempo parcial o completo para la industria farmacéutica. | | | |
| **COSTES** | **Inclisiran+ estatina a dosis máxima tolerada + ezetimiba** | **Estatina a dosis máxima tolerada + ezetimiba** | **Incrementos** |
| Coste del tratamiento con el fármaco duración modelizada para un ciclo vital (hasta la muerte o 95 años). Datos basales de los pacientes tomados de encuesta NHANES junto con algunas asunciones. | 59.860 € | 3.280€ | Coste incremental del fármaco 56.580€ |
| Coste total del paciente | 207.460 € | 151.700€ | Coste incremental por paciente 55.760 € |
| **EFECTOS (1)** | **Inclisiran+ estatina a dosis máxima tolerada + ezetimiba** | **Estatina a dosis máxima tolerada + ezetimiba** | **Incrementos** |
| AV | 11,94 AV | 11,48 AV | Incremento AV por paciente 0,46 AV ganados |
| AVAC | 11,01 AVAC | 10,57 AVAC | Incremento AVAC por paciente 0,44 AVAC ganados |
| Utilidad calculada | 0,92 | 0,92 | -- |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL** | | | **RCEI** |
| Caso base | | | 120.540€ / AVG ó 128.740 € / AVAC ganado |
| Otros escenarios de interés(análisis de sensibilidad asumiendo relación entre C-LDL y morbimortalidad de inhibidores PCSK9) | | | 433.780€ / AVG o ó 428.040 € / AVAC ganado |
| Cambio de dólares americanos a euro a fecha 16/06/2021 1 dólar americano= 0,82 euros. | | | |

La población incluida para la realización de este modelo se basó en la población de la encuesta NHANES (37) (datos agrupados entre los años 2009-2016):

* Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (o riesgo equivalente).
* C-LDL≥70 mg/dL a pesar de dosis máximas toleradas. A los pacientes que no tomaban ezetimiba se les realizó una simulación para estimar el C-LDL que tendrían añadiendoles el fármaco (asumiendo una disminución del 23,5% en C-LDL con respecto al basal). Si seguían con C-LDL≥70 mg/dL se incluyeron en la simulación.
* C-LDL mediana de 88,8 mg/dL.
* Edad mediana 66 años.
* Se asumió un 10% de pacientes con intolerancia a estatinas.

Se especificaron algunos subgrupos dentro de la población de estudio. Estos fueron: pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, pacientes con intolerancia a estatinas y pacientes con un síndrome coronario agudo(SCA) en el año anterior.

La intervención fue inclisiran (dos inyecciones anuales) añadido a la terapia con estatinas y ezetimiba frente a estatinas y ezetimiba. Para la porción de pacientes intolerantes a estatinas(10%) el comparador fue ezetimiba sola.

En el modelo existían las siguientes transiciones: historia de SCA, historia de ictus, historia de SCA+ictus, historia de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica distinta de SCA e ictus, muerte cardiovascular y muerte no cardiovascular. Los riesgos para cada transición se obtuvieron de los resultados obtenidos de un metanálisis compuesto por 26 ensayos clínicos que involucran a 170.000 participantes (Cholesterol treatment trialists collaboration; CTTC) (10) así como de otros ensayos clínicos y estudios epidemiológicos americanos.

Para correlacionar la eficacia de inclisiran sobre las variables cardiovasculares se emplearon los valores de CTTC que correlacionan reducción de C-LDL con morbimortalidad (tasa de SCA, tasa de ictus, mortalidad cardiovascular y ratio de revascularización electiva). La disminución de C-LDL se asumió igual a la que obtuvieron los autores al realizar un metanálisis con los datos de ORION-9, ORION-10 y ORION-11.

Los valores de utilidad se obtuvieron de varias publicaciones anteriores (38-41).Se incluyeron descuentos en la utilidad debido a eventos de seguridad. Inclisiran es un fármaco con pocos efectos adversos graves y los más frecuentes son reacciones en el sitio de inyección; se asumió una reducción de utilidad de 0,0003 basándose en otras publicaciones económicas anteriores.

El coste anual de inclisiran se asumió como el coste anual de los inhibidores PCSK9 en EE.UU. No se introdujeron costes asociados a las reacciones en el sitio de inyección. Los costes relacionados con la enfermedad se obtuvieron de dos fuentes principales: National Inpatient Sample y Medical Expenditure Panel Survey.

Se realizó un análisis de sensibilidad con 1.000 simulaciones introduciendo parámetros de incertidumbre y rangos razonables para analizar la incertidumbre y el impacto de algunos factores clave en el modelo. Además, se hizo un análisis de sensibilidad modificando el precio de inclisiran para alcanzar umbrales de coste-efectividad de 41.000, 82.000, 123.000, 164.000 y 205.000 euros por AVAC ganado y AVG. Por último, también se realizó un análisis de sensibilidad asumiendo una relación entre C-LDL y morbimortalidad similar a la de los inhibidores PCSK9 obtenida mediante un metanálisis.

Los resultados del caso base indican que inclisiran consigue un RCEI para la población incluida en el modelo de 128.740 €/AVAC ganado. Este RCEI se reduce si se consideran específicamente a los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a 68.880 € / AVAC ganado y en los pacientes con intolerancia a estatinas con un RCEI de 84.460 € / AVAC ganado. Sin embargo, esta reducción no es tan elevada para los pacientes con un SCA reciente, siendo este de 120.540 € / AVAC ganado.

En el análisis de sensibilidad por umbrales, un 0% de los casos son coste-efectivos para el umbral de 41.000 € / AVAC ganado y para el umbral de 82.000 € / AVAC ganado. Un 35,9% fue coste-efectivo para el umbral 123.000€ / AVAC ganado. Por último, un 90,3% y 98,9% lo fueron para los umbrales 164.000 y 205.000 € / AVAC ganado.

El análisis de sensibilidad que asume la reducción de morbimortalidad de los inhibidores PCSK9 obtuvo un RCEI de 428.040 € / AVAC ganado.

**Revisión crítica y aplicabilidad del estudio**

Este análisis farmacoeconómico tiene también algunas limitaciones. La principal vuelve a ser que para el análisis del caso base se asume la correlación entre la reducción de C-LDL y la reducción de morbimortalidad de los datos del CTTC, metánalisis basado en el tratamiento con estatinas. Asumen que la relación entre la reducción de LDL y la reducción en riesgo CV es lineal, independiente de los valores de LDL basales y aplicable a terapia con estatinas y no estatinas. Esta correlación no está confirmada en inclisiran. Conociendo esta potencial limitación los autores intentan paliar con la inclusión de un análisis de sensibilidad que tiene en cuenta la morbimortalidad asociada a la reducción de C-LDL de los ensayos FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES de los inhibidores PCSK9 obteniendo un RCEI que se multiplica por más de 3 veces (128.740€ vs. 428.040€). Esta gran diferencia del RCEI implica que existe una gran incertidumbre sobre el coste-efectividad debido a que no existen aún datos de variables finales ni existe aún un precio para inclisiran con el que poder hacer un análisis más acertado.

La población utilizada en la simulación es más representativa que la del anterior estudio por ser población real con enfermedad aterosclerótica establecida cuyos datos fueron obtenidos de encuestas nacionales estadounidenses, lo cual es importante de cara a la aplicabilidad de los resultados. Sin embargo, esta población puede ser sustancialmente diferente a la española en cuanto a riesgos, comorbilidad, etc. Además, la población con intolerancia a estatinas se estima en un 10% en este estudio. Este porcentaje es muy variable según el medio considerado. En una encuesta del año 2015 (42) se estima que la media de pacientes intolerantes a estatinas es de un 6%, sin embargo, fue de un 12% para EE. UU y de tan solo un 2% en España. Considerar un 10% de pacientes intolerantes a estatinas en la simulación (para el que se asume un mayor riesgo cardiovascular) podría sobreestimar el efecto de inclisiran en el análisis si lo extrapolamos a nuestro medio. Además, algunos pacientes “intolerantes” pueden tolerar dosis intermedias o bajas dosis de estatinas. En la simulación no se incluyó el posible efecto que introducirían estas pequeñas dosis sobre el C-LDL inicial y en consecuencia sobre el riesgo cardiovascular inicial de estos pacientes. Esto también podría tener consecuencias a la hora de interpretar los resultados.

Otro aspecto a considerar acerca de la población es que se desconoce en qué proporción permanece el riesgo cardiovascular de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica en prevención secundaria como los mismos autores comentan.

En cuanto al comparador, parece más adecuado que hubiese sido algún inhibidor PCSK9 que actualmente constituye la práctica clínica habitual en la población elegible en este estudio (pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida que necesitan terapia adicional para conseguir objetivos de C-LDL). Los autores plantean que los resultados de este estudio serán comparados cualitativamente con los de estos.

Las variables del estudio son las habituales en análisis farmacoeconómicos (AVAC, AVG) y la variable clínica es la variable compuesta escogida en los principales ensayos de hipolipemiantes (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE).

También existen diferencias en los costes de utilidad y de los fármacos, que pueden variar entre EE.UU. y España que tienen sistemas sanitarios radicalmente distintos, alterando la interpretación e inferencia de este estudio en nuestro país.

Como conclusión, parece que existe mejor relación coste-efectividad en pacientes que tienen alto riesgo (en el análisis paciente con intolerancia a estatinas y con hipercolesterolemia familiar heterocigótica) y por lo tanto dos posibles formas de mejorar la eficiencia del fármaco serían rebajar el precio o seleccionar pacientes de alto riesgo como los propios autores proponen.

**INFORME DEL SCOTTISH MEDICINE CONSORTIUM (SMC) (28)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 25. 7.2.b.3 Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada** | | | | | |
| **Referencia: .SCOTTISH MEDICINE CONSORTIUM(SMC) ASSESMENT FOR INCLISIRAN(LEQVIO) (28)** | | | | | |
| **- Tipo de estudio:** Coste-utilidad.  **- Fuente de datos:** metanálisis en red aportado por la compañía.  **- Modelización:** modelo de Markov.  **- Perspectiva:** sistema de salud escocés (NHS Scotland)  **- Población del escenario base** La población incluida es población real cuyas características basales fueron obtenidas de Clinical Practice Research Database. Se analizaron dos tipos de pacientes:   * Pacientes con ECV con C-LDL>100 mg/dl a pesar de dosis máximas de estatinas * Pacientes de alto riesgo que precisan prevención primaria con C-LDL>154 mg/dl a pesar de dosis máximas toleradas de estatinas.   **- Variables principales de resultado:** RCEI, AVG y AVAC.  **- Horizonte temporal:** ciclo vital.  **- Costes incluidos en el estudio:** Costes de adquisición del medicamento, costes atribuidos al manejo agudo y crónico de la ECV, costes de administración del medicamento (solo para inclisiran). No se incluyeron costes asociados a eventos adversos.  **- Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud):** El coste de inclisiran fue aportado por la compañía. El resto no se especifica.  **- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** no especificado.  **- Valores de utilidad considerados:** Los estados de transición fueron: vivo, vivo con evento cardiovascular no fatal, muerte cardiovascular o por cualquier causa.  **- Análisis de sensibilidad:** Se hizo un análisis de sensibilidad para los siguientes supuestos:   * Pacientes con ECV con C-LDL>154 mg/dl * Pacientes de muy alto riesgo con C-LDL>135 mg/dl * Pacientes con hipercolesterolemia familiar en prevención primaria con C-LDL>193 mg/dl   **- Conflicto de intereses:** no indicado. | | | | | |
| **COSTES** | **Inclisiran+estatinas ± ezetimiba** | **Estatinas± ezetimiba** | **Alirocumab + estatinas**  **±ezetimiba** | **Evolocumab + estatinas**  **±ezetimiba** | **Incrementos** |
| Coste del tratamiento con el fármaco(Pacientes con ECV) | 59.282,73 € | 6.508,71 € | 62.118,81 € | 62.837,19€ | * Inclisiran+estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba: 52.774,02€ * Alirocumab +estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba: 55.610,1€ * Evolocumab +estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba:56.328,48€ |
| Coste del tratamiento con el fármaco (Pacientes de alto riesgo en prevención primaria(PPAR)) | 72.291,96€ | 4.323,15 € | 76.629,15 € | 77.561,64 € | * Inclisiran+estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba: 67.968,81€ * Alirocumab +estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba: 72.306€ * Evolocumab +estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba:72.238,49€ |
| **EFECTOS** | **Inclisiran+estatinas ± ezetimiba** | **Estatinas± ezetimiba** | **Alirocumab + estatinas**  **±ezetimiba** | **Evolocumab + estatinas**  **±ezetimiba** | **Incrementos** |
| AVG(ECV)  AVG(PPAR) | 11,245AVG  14,597 AVG | 10,069AVG  13,156AVG | 11,245AVG  14,597 AVG | 11,245AVG  14,597 AVG | Cualquier alternativa vs. estatinas± ezetimiba: 1,176(ECV) y 1,441(PPAR) |
| AVAC(ECV)  AVAC(PPAR) | 7,893AVAC  11,482AVAC | 7,016AVAC  10,3AVAC | 7,893AVAC  11,482AVAC | 7,893AVAC  11,482AVAC | Cualquier alternativa vs. estatinas± ezetimiba: 0,877(ECV) y 1,182(prevención primaria de alto riesgo;C-LDL>154 mg/dl) |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL (1)** | | |  |  | **RCEI** |
| Caso base ECV | | |  |  | * Inclisiran+estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba: 60.147,56€ * Alirocumab +estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba:63.380,07 € * Evolocumab +estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba:64.199,07€ |
| Caso base PPAR | | |  |  | * Inclisiran+estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba: 57.490,29€ * Alirocumab +estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba: 61.158,24€ * Evolocumab +estatinas ± ezetimiba vs.Estatinas± ezetimiba:61.946, 82€ |
| Cambio de libra esterlina a euro a fecha 15/09/2021 1 libra esterlina= 1,17 euros. | | | | | |

Los resultados del análisis de sensibilidad para los supuestos de financiación del National Health Service(NHS) para los antiPCSK9 (pacientes con ECV con C-LDL>154 mg/dl, pacientes con ECV y muy alto riesgo con C-LDL>135 mg/dl) redujeron el RCEI de inclisiran por debajo de los antiPCSK9 y en torno a 35.100€, umbral comúnmente aceptado por NHS. Para los pacientes en prevención primaria con C-LDL>195 mg/dl el RCEI fue más alto, pero igualmente inferior a estatinas y antiPCSK9.

Tras este análisis, el SMC propone utilizar inclisiran en las mismas condiciones de financiación que los antiPCSK9 en el NHS.

**Revisión crítica y aplicabilidad del estudio**

En este análisis se tomó como variable de eficacia a evaluar la reducción C-LDL a las 24 semanas y asumió también la relación entre reducción de riesgo cardiovascular-reducción de C-LDL del CTTC. Esto vuelve a representar las mismas limitaciones que antes hemos comentado para otros estudios.

Las características de la población escogida provienen de datos clínicos de población real lo cual es positivo a la hora de poder sacar conclusiones en cuanto a validez externa y este es quizás un punto fuerte del estudio.

Otra limitación es la asunción del mantenimiento del efecto y la discontinuación. El laboratorio aportó dos escenarios de discontinuación en su análisis de sensibilidad, tomando los datos de las tasas de discontinuación de los ensayos ORION, ODYSSEY y FOURIER, en el que exponían que inclisiran seguía siendo una opción más coste-efectiva que las alternativas. Sin embargo, la discontinuación real de inclisiran es todavía incierta y no existen datos a largo plazo.

El hecho de que SMC y NICE difieran en los criterios de financiación de inclisiran parece demostrar que el coste-efectividad es dependiente de su precio, posicionando el fármaco al nivel de antiPCSK9 (SMC) o incluso dándole prioridad disminuyendo el dintel de C-LDL a 100 mg/dL en pacientes con ECV (NICE). Es por esto que estos análisis no nos permiten extraer conclusiones aplicables al SNS puesto que el precio puede ser sustancialmente distinto.

Por otra parte, no se mostraba el precio real de los fármacos ya que el esquema de acceso de pacientes es confidencial.

**INFORME DEL NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)** (29)

Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia Technology appraisal guidance Published: 6 October 2021 www.nice.org.uk/guidance/ta733

En octubre de 2021 el NICE publica el documento (29) con el análisis y conclusiones acerca de la eficacia, seguridad y eficiencia de inclisiran en la indicación autorizada. Las conclusiones están resumidas en un documento, pero el contenido íntegro del análisis económico está censurado para no desvelar el precio de adquisición del medicamento.

NICE propone el uso de inclisiran en pacientes en prevención secundaria que no consiguen el objetivo de C-LDL (>100 mg/dl) a pesar de tratamiento hipolipemiante a dosis máximas toleradas, además de cumplir el acuerdo de precio. En prevención primaria, NICE no recomienda el uso de inclisiran salvo en investigación.

NICE hace esta recomendación tomando de base un metanálisis en red aportado por la compañía en el que se compara a 24 semanas la efectividad de inclisiran con alirocumab, evolocumab y ezetimiba. Se separó el análisis económico por indicación (prevención primaria, pacientes de alto riesgo o no- y secundaria, ECV o hipercolesterolemia familiar heterocigótica) y por población elegible o no a alirocumab o evolocumab. Se hicieron algunas asunciones como que el efecto perdurará en el tiempo, asumiendo un uso durante toda la vida, que el C-LDL volvería a su nivel inicial si se discontinua el tratamiento y la relación entre la reducción de C-LDL y la del riesgo cardiovascular se asumió del estudio Cholesterol treatment trialists collaboration (CTTC).

En el caso de prevención secundaria en pacientes elegibles y no elegibles a alirocumab o evolocumab (elegibilidad en base a los dinteles de C-LDL establecidos para la financiación de los mismos) se determinó que, para el precio acordado con el laboratorio, inclisiran era coste-efectivo para un umbral de 23.400 € por AVAC ganado (20.000 libras; equivalencia 1 libra=1,17 euros a día 13/09/2021). Sin embargo, no se encontró coste-efectivo en el caso de prevención primaria ni para pacientes de alto riesgo, ni para los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica para los que NICE recomienda su uso solo en el marco de un ensayo en marcha en el que participa el NHS (ORION-17).

**Revisión crítica y aplicabilidad del estudio**

El análisis vuelve a tener limitaciones que nos impiden extraer conclusiones aplicables al SNS. Por un lado, las asunciones coinciden con las existentes en otros análisis: el efecto de inclisiran a largo plazo, la eficacia de inclisiran en la reducción de morbimortalidad, la relación entre reducción de C-LDL y la disminución del riesgo cardiovascular extrapolada del CTTC, el horizonte escogido pese a que solo existen datos a 18 meses, el precio en nuestro país etc.

Además, la población elegible para alirocumab y evolocumab es diferente en el NHS y en el SNS siendo mucho más restringida en el NHS (en base a los niveles iniciales de C-LDL requeridos). Esto puede presentar diferencias en los resultados de un análisis enfocado en nuestro medio.

**INFORME DE LA CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH(CADTH)** CADTH Reimbursement Review CADTH Reimbursement Recommendation (30)

En septiembre de 2021 la CADTH publica un informe con sus conclusiones al evaluar tanto la eficacia y la seguridad como la parte económica. En esta revisión se incluye un análisis económico aportado por el laboratorio y evaluado por esta agencia.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 26 7.2.b*.4. Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada*** | | | |
| **Referencia: *CADTH Reimbursement Recommendation for Inclisiran. Economic Evaluation(30)*** | | | |
| - **Tipo de estudio:**  Coste-utilidad  - **Fuente de datos:** ORION-9 y ORION-10  - **Modelización:** Modelo Markov  - **Perspectiva:** Sistema de salud canadiense  - **Población del escenario base:** Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida(ECV) o con hipercolesterolemia heterocigótica que precisan terapia hipocolesterolemiante a pesar de estar en tratamiento con estatinas a dosis máximas.  - **Variables principales de resultado:** RCEI**,** AVAC y AVG  - **Horizonte temporal:** 40 años  -**Costes incluidos en el estudio**: en el borrador sólo se especifica el coste del tratamiento con inclisiran.  - **Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud):** precio de inclisiran notificado por el laboratorio.  - **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** no se menciona.  - **Valores de utilidad considerados:** reducción de C-LDL en porcentaje, valor absoluto y ajustado por tiempo, cambio en porcentaje de C-HDL, número de discontinuaciones total y discontinuaciones por EAs.  - **Análisis de sensibilidad:** No especificado en el borrador.  - **Conflicto de intereses:** No especificado en el borrador. | | | |
| **COSTES** | **Inclisiran+ estatina a dosis máxima tolerada ± ezetimiba** | **Estatina a dosis máxima tolerada ± ezetimiba** | **Incrementos** |
| Coste del tratamiento con el fármaco. | - | - | ECV: 38.983, 38€  Hipercolesterolemia familiar heterocigótica: 63.693,55 € |
| Coste total del paciente | Precio de inclisiran **primer año**: 5.707,06 €  Años siguientes: 3.804,93€ | - | - |
| **EFECTOS** | **Inclisiran+ estatina a dosis máxima tolerada ± ezetimiba** | **Estatina a dosis máxima tolerada ± ezetimiba** | **Incrementos** |
| AVAC | - | - | ECV: 0,16 AVAC ganado  Hipercolesterolemia familiar heterocigótica: 0,15 AVAC ganado |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL** | | | **RCEI** |
| Caso base | | | ECV: 245.655,5€/AVAC  Hipercolesterolemia familiar heterocigótica:419.726,86€/AVAC |
| Cambio de dólares canadienses a euro a fecha 13/09/2021 1 dólar canadiense= 0,67 euros. | | | |

La CADTH tuvo que reformular el análisis puesto que el metanálisis en red aportado por la compañía del que inicialmente tomó los datos tenía grandes limitaciones que podían comprometer su validez y pasó a tomar los datos de los ensayos ORION-9 y ORION-10. Además, inicialmente se iba a comparar también con anti-PCSK9, pero finalmente se decidió comparar solo con el estándar de tratamiento (estatinas ± ezetimiba). En este reanálisis la CADTH asumió una relación similar para la reducción del C-LDL y el riesgo cardiovascular que la encontrada en evolocumab en el ensayo FOURIER.

La CADTH concluye en su informe que para su umbral de coste-efectividad de 33.500 €(50.000 dólares canadienses; equivalencia 1 dólar canadiense=0,67 euros a día 13/09/2021), el precio debería bajar un 83% en pacientes con ECV y un 91% en pacientes con hipercolesterolemia heterocigótica. Por lo tanto, propone no financiar inclisiran en la indicación autorizada.

**Revisión crítica y aplicabilidad del estudio**

Este análisis económico y la evidencia de la que parte tienen muchas limitaciones. La primera es de nuevo la incertidumbre que existe sobre las variables finales. Tampoco existen comparaciones directas con antiPCSK9 y el metanálisis en red aportado por la compañía tenía demasiada incertidumbre, tanto en aspectos metodológicos como en asunciones inciertas. Por otro lado, los autores comentan que el riesgo cardiovascular de base puede no representar el riesgo de la población canadiense. Por último, un factor muy relevante es la efectividad a largo plazo. En el análisis se asume que la efectividad se mantiene de forma consistente durante un horizonte de 40 años, pero tan solo ha sido evaluada durante 18 meses.

Este estudio no permite sacar conclusiones aplicables a nuestro medio por las limitaciones intrínsecas que tiene, su carácter no definitivo y las posibles diferencias en el precio, condiciones de financiación en el SNS y en las características basales de nuestra población diana.

***7.3 Evaluación económica de elaboración propia***

**7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios**

No procede

**7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios**

La variable principal de los ensayos pivotales es la misma en todos los casos (porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en el C-LDL en el día 510). No la hemos empleado para realizar el análisis de coste eficacia incremental ya que no se considera relevante para establecer comparación entre las posibles alternativas comercializadas actualmente.

Una variable secundaria relevante a considerar podría ser el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos prefijados de C-LDL menor de 70 mg/dL en el día 510.

Actualmente no se dispone de ninguna variable final. Se puede realizar un cálculo estimado de coste eficacia incremental respecto a eventos cardiovasculares con los datos exploratorios publicados hasta el momento. En el estudio ORION 9 no hay diferencia entre grupos en MACE por lo que no procedería realizar este cálculo.

Si se dispusiera de datos de AVAC se podría calcular el precio máximo del fármaco para una disponibilidad a pagar preestablecida de 21.000 €/AVAC. No empleamos los AVAC de los estudios localizados porque los valores son muy diferentes entre ambos estudios lo cual no nos genera confianza ni asumimos la premisa asumida en la que se emplean los valores de CTTC que correlacionan reducción de LDL de estatinas con eventos cardiovasculares mayores.

Se ha realizado un análisis coste efectividad asumiendo mismo precio ANUAL (primer año de tratamiento) que aliro/evolo

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 27 7.3.2.2. Análisis de coste-efectividad cuando la variable de eficacia/seguridad es una variable binaria** | | | | | | | | | | |
|  | Variable | **Descripción de la VARIABLE evaluada** | **grupo comparador** | **Eficacia de A** | **Eficacia de B** | **NNT** | **Coste por paciente con A a los 510 días** | **Coste por paciente con B a los 510 días** | **Coste incre-mental** | **Razón Coste-efectividad incremental (RCEI)** |
| ORION 9  hipercolesterolemia familiar heterocigótica  C-LDL  ≥100 | Principal | na |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Secundaria 1 | *-% pacientes que alcanzaron niveles <100 mg/dL a los 510 días* | placebo en monoterapia o asociado a estatinas o ezetimibe | 65,3 | 8,8 | 1,7 | variable según vaya en monoterapia o asociado a estatina o ezetimiba | estatina o ezetimiba | 7.756 | 13.185 |
| Variable exploratoria | eventos MACE(%) |  | 4,1 | 4,2 | na |  |  |  |  |
| ORION 10  enfermedad cv establecida**≥**  70 | Principal | na |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Secundaria 1 | *-% pacientes que alcanzaron niveles <70 mg/dL a los 510 días* | placebo en monoterapia o asociado a estatinas o ezetimibe | 74,4 | 15,3 | 1,7 | variable según vaya en monoterapia o asociado a estatina o ezetimiba | estatina o ezetimiba | 7756 | 13.185 |
| Variable exploratoria | eventos MACE(%) | 7,4 | 10,2 |  | na\* |  |  |  |  |
| ORION 11  enfermedad cv establecida**≥**  70  o riesgo equivalente de enf cv y LDL≥100 | secundaria | *-% pacientes que alcanzaron niveles <70 mg/dL a los 510 días* | placebo en monoterapia o asociado a estatinas o ezetimibe | 69,6 | 12,9 | 1,7 |  |  | 7756 | 13.185 |
|  | variable exploratoria | eventos MACE | 7,8 | 10,3 |  | na\* |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ref = referencia  Los datos de eficacia se extraen del apartado 5.2 del programa MADRE y de la tabla 7.3.0.1, y los de coste incremental o diferencial del apartado 7.1 | | | | | | | | | | |

Según los datos de los estudios ORION 9, 10 y 11 sobre la eficacia de inclisiran asociado a estatina y ezetimiba, o en monoterapia,

\*resultados obtenidos para evitar un evento MACE. No lo vemos claro: En el análisis post hoc de eventos MACE realizado en los estudios ORION 10 y ORION 11 se observa que inclisiran podría reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola. Sin embargo, agrupando los datos de varios estudios de inclisiran no se encontrarían diferencias en eventos en los estudios exploratorios, por lo que no se puede realizar un coste eficacia incremental. En cualquier caso, se trata de estudios exploratorios, orientativos, los resultados reales de CEI se conocerán con los resultados de los EECC que evalúan los resultados en eventos CV y que se están realizando (ORION 4).

***7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios***

Los datos de los estudios publicados hasta el momento no generan confianza para realizar un estudio coste utilidad (ya se ha desarrollado anteriormente).

***7.3.4. Análisis de sensibilidad***

Actualmente no procede. Se podrían realizar análisis sensibilidad cuando se conozca el precio real del fármaco (asumiendo distinta reducción del precio, introduciendo resultados más eficaces en población de mayor riesgo cuando se tengan los resultados del ORION 4.

**7.4.** **Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud**

**7.4.1. Estimación de la población diana**

**Estimación de la población diana en tratamientos de duración prolongada o con tasa de reemplazo**

Se ha localizado un artículo (43) que realiza una estimación del número de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 en España según los distintos criterios publicados. Asumimos similar número de pacientes para tratar con inclisiran

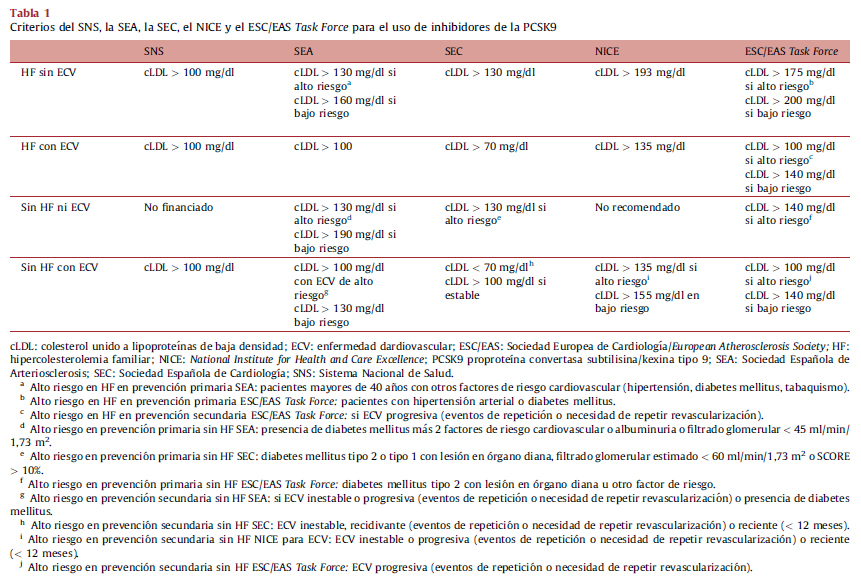
.

**Metología**

Es un estudio observacional que usa el sistema de información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), base de datos clínicos de registros longitudinales anónimos de 6.177.972 pacientes entre 2006 y 2014. El SIDIAP incluye información sobre la actividad clínica de 3.414 médicos de 274 centros de atención primaria del Institut Catala` de la Salut, entidad pública que da cobertura sanitaria al 85% de la población de Cataluña.

En el estudio se incluyeron todos los registros del SIDIAP de los individuos de edad mayores de 18 años vivos en diciembre de 2014 y con al menos una determinación de C-LDL entre 2006 y 2014. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de hipotiroidismo, síndrome nefrótico o triglicéridos basales 400 mg/dl. Se consideró que los participantes recibían terapia hipolipemiante si estaba registrada al menos una retirada de estatina o ezetimiba de la oficina de farmacia en los 6 meses previos a la determinación de C-LDL y no tratado en caso contrario. Se considera tratamiento lipídico optimizado cuando la potencia hipolipemiante fuera del 50% y la adherencia, > 80%. Se definió fenotipo de HF considerando los puntos de corte de CLDL ajustados por edad definidos previamente en población adulta española: 18-30 años, > 230 mg/dl; 31-39 años, > 238 mg/dl; 40-48 años, > 260 mg/dl, y > 49 años, > 255 mg/dl. El diagnóstico de ECV (enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria e ictus isquémico y la presencia de diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo) se determinó a partir de la CIE-10 y la CIE-9 en los registros de atención primaria y hospitalaria. Los criterios utilizados para la definición de candidatos a uso de iPCSK9 según los diferentes organismos del SNS (Sistema Nacional de Salud), SEA, SEC, NICE y ESC/EAS Task Force se señalan en la Figura siguiente. Actualmente el criterio de financiación del SNS (IPT) y del NICE se mantiene y son los relevantes a considerar. Los criterios de SEA, SEC y ESC han sido modificados y aumenta la población diana que consideran susceptibles de tratamiento con estos fármacos. No es el objetivo de este apartado discutir estos dinteles.

Figura 16. Presentación de los criterios de distintos organismos para el uso de iPCSK9



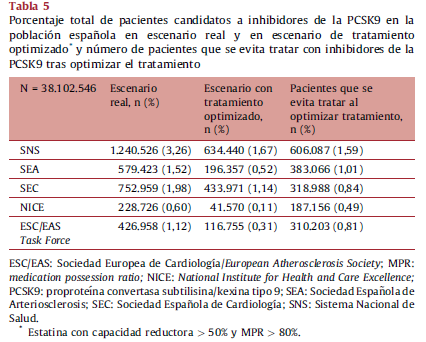
Se calculó el número de pacientes candidatos a iPCSK9 en el escenario real y en un escenario de tratamiento optimizado aplicando a todos los pacientes la reducción de C-LDL observada en los optimizados. También se calculó el porcentaje total de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población de estudio y en la española en un escenario supuesto en el que se aplica una reducción del 50% de cLDL respecto al valor basal.

La parte que nos interesa es la del cálculo de pacientes candidatos a los fármacos en la población española. Para realizar la proyección a escala nacional de los candidatos a iPCSK9, se estimó la prevalencia de ECV a partir de la población diagnosticada/ población asignada en la base del SIDIAP(independientemente de que los pacientes tuvieran analítica registrada), y para la prevalencia de HF, se extrapoló la observada en nuestro estudio.

**Resultados**

Para la estimación de los pacientes candidatos a tratamiento con iPCSK9 en población española de edad 18 años, la prevalencia de ECV observada en la población asignada en todo el conjunto de datos de SIDIAP era del 6,2%. La prevalencia de HF, del 0,53%. En un escenario de tratamiento optimizado, los criterios del SNS serían los que indicarían más candidatos a tratamiento con iPCSK9, el 1,7% de la población española de 18 o más años. Los criterios del NICE serían los más restrictivos, con el 0,1% (Figura 17)

Figura 17. Pacientes candidatos a inhibidores de la PCSK9 en la población española.



Se podrian plantear como candidatos:

-Sujetos en tratamiento con ezetimibe y/o estatinas a dosis máxima, que no consiguen alcanzar niveles de LDL objetivo.

-Sujetos en tratamiento con ezetimibe y/o estatinas, que no toleren dosis altas de estatinas y que no consiguen alcanzar niveles de LDL objetivo.

- Sujetos en monoterapia con ezetimibe por intolerancia a estatinas, que no consiguen alcanzar niveles de LDL objetivo.

**7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal**

Desconocemos cuál sería la estrategia para seleccionar la población candidata a inclisiran de novo y si se procedería a realizar intercambio desde alirocumab o evolocumab en el caso de intolerancia (incertidumbre en relación a la evidencia para realizar esta práctica)

**7.5. Propuesta de posicionamiento**

**7.5.1 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia.**

En los ensayos pivotales disponibles la comparación se ha realizado con placebo. En ningún caso se ha realizado la comparación con la terapia estándar actual para estas situaciones clínicas: alirocumab y evolocumab. Por lo que la falta de comparador hace que este hecho sea relevante y le reste validez externa a los resultados.

No existen estudios directos que demuestren que inclisiran presente un valor terapéutico añadido respecto a alirocumab y evolocumab.

**7.5.2 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico equivalente a la terapia de referencia.**

Actualmente no se dispone de precio para inclisiran en España. Para el cálculo de los costes se ha considerado la misma asunción empleada en un informe económico australiano (32) y en otro americano (33).

No se ha identificado evidencia de comparaciones directas entre inhibidores PCSK9 u otros fármacos que se adicionan al tratamiento como ezetimiba. La compañía que comercializa inclisiran proporcionó una comparación indirecta en la que sugería que inclisiran no tiene diferencias en eficacia, reducción de C-LDL comparado con alirocumab o evolocumab. Hay incertidumbre en los resultados de la comparación indirecta debido a la heterogeneidad inherente entre los estudios incluidos en los metanálisis. Además, se emplearon variables obtenidas a las 24 semanas, duración relativamente corta para una patología crónica como hipercolesterolemia.

Si consideramos el precio anual de alirocumab o evolocumab, el precio de inclisirán anual debería ser igual o menor al de los tratamientos disponibles. En concreto al no haber demostrado disminución en ningún evento MACE, el precio anual de inclisiran debería ser menor que el de los tratamientos disponibles.

**7.5.3 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico menor que la terapia de referencia.**

No procede

|  |
| --- |
| **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.** |

***8.1 Descripción de la conveniencia***

Inclisiran se administra de forma subcutánea, al inicio, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses. En ficha técnica queda recogido que ha de ser administrado por un profesional sanitario. No requiere ninguna temperatura de conservación especial.

Alirocumab y evolocumab se administran habitualmente cada 2 semanas. Pueden administrarse cada cuatro semanas. Han de conservarse entre 2 y 8 grados C. No se recoge ninguna indicación especial sobre el personal que lo ha de administrar.

***8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento***

|  |
| --- |
| **9. AREA DE CONCLUSIONES.** |

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

* Inclisiran (en monoterapia o en combinación con estatinas o ezetimiba) ha demostrado mejoría, con diferencia estadísticamente significativa, en relación a placebo (en monoterapia o en combinación con estatinas y/ o ezetimiba) para las variables coprincipales porcentaje de cambio respecto al basal en nivel de LDL evaluada en el día 510, y cambio porcentual medio desde el nivel basal tras el día 90 y hasta el día 540.
* Las poblaciones evaluadas hasta el momento han sido pacientes con hipercolesterolemia primaria (ORION 9: hipercolesterolemia familiar heterocigótica) y pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con riesgo equivalente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ORION 10 y 11).
* En los dos ensayos publicados finalizados hasta el momento no se dispone de resultados de morbimortalidad CV. Los datos disponibles al respecto se limitan a variables secundarias de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE). El limitado número de MACE observado no permite establecer si inclisiran da lugar a beneficio cardiovascular.
* La compañía que comercializa inclisiran proporcionó una comparación indirecta en la que sugería que inclisiran no tiene diferencias en eficacia; reducción de C-LDL, comparado con alirocumab o evolocumab. Hay incertidumbre en los resultados de la comparación indirecta debido a la heterogeneidad inherente entre los estudios incluidos en los metanálisis.
* En el pool global de seguridad que incluía a los pacientes de los tres ensayos clínicos pivotales, se observó que los eventos adversos más frecuentes en el grupo de inclisiran fueron diabetes mellitus, nasofaringitis, artralgia, dolor de espalda, infección del tracto urinario, diarrea, bronquitis, tos, dolor de cabeza, angina, disnea y reacción en el sitio de inyección. Los eventos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo placebo que en el grupo inclisiran. Los más frecuentes fueron infarto agudo de miocardio, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca congestiva. Los eventos adversos atribuidos al fármaco fueron principalmente reacciones adversas en el sitio de inyección.

B) Aspectos económicos

Actualmente inclisiran se encuentra pendiente de precio y financiación en España.

Para el cálculo del coste efectividad incremental se ha considerado la asunción empleada en informes económicos publicados. Según los datos de los estudios ORION 9, 10 y 11 costarían 13.185 € (a los 510 días) (ratio coste efectividad incremental) que un paciente adicional consiguiera objetivos de C-LDL inferiores a 100 mg/dL en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, o inferiores a 70 mg/dL para pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo equivalente.

***9.2 Decisión***

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

D-2. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación tras el periodo que la CFyT estime oportuno.

* Pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) con C-LDL>100 mg/dL a pesar de estar en tratamiento con estatinas a dosis máximas toleradas (o intolerancia comprobada a las mismas). Y pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida) con C-LDL>70 mg/dL a pesar de estar en tratamiento con estatinas a dosis máximas toleradas (o intolerancia comprobada a las mismas) La justificación de este grupo es su elevado riesgo cardiovascular y su alta incidencia de acontecimientos cardiovasculares.
* Dependiendo del precio se puede incluir como alternativa a iPCSK9 prevaleciendo los criterios de eficiencia. Hay tener en cuenta que la adherencia será mayor, aunque la adherencia de los iPCSK9 es fácil de controlar con las analíticas periódicas.

***9.4 Plan de seguimiento***

Se revisará este posicionamiento cuando la EMA autorice su uso en enfermedad cardiovascular establecida.

En prevención secundaria la relación beneficio riesgo es actualmente desconocida, se revisará cuando se publiquen los datos de morbimortalidad del Ensayo clínico ORION-4

**10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. American journal of epidemiology. 2004; 160:407-420.
2. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio HISPALIPID. Med Clin (Barc). 2006; 127: 331-4.
3. Royo MA, Lobos JM, Millán J, Villar F, Brotons C, Camafort M et al. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIP/SEA. Med Clin (Barc). 2011; 137: 30.e1-30.e13.
4. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2553-2566.
5. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2018. [Internet]. [Consultado el 03/02/2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=6177&capsel=6178>
6. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo xxi: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(4):295-304.
7. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383–9.
8. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria. Año 2017. [Internet]. [Consultado el 07/02/2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=5486>.
9. European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013, Rev. 3.[Internet]. [Consultado el 07/02/2021]. Disponible en:  <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en-0.pdf>
10. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010. 13;376(9753):1670-81.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alirocumab (Praluent® ) en hipercolesterolemia. IPT, 13/2020. Año 2020. [Internet]. [Consultado el 07/02/2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\_13-2020-alirocumab-Praluent.pdf?x24935
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 ;41(1):111-188.
13. [Ascaso](https://www.clinicalkey.es/#!/search/Ascaso%20Juan%20Francisco/%7B%22type%22:%22author%22%7D) JF, [Civeira](https://www.clinicalkey.es/#!/search/Civeira%20Fernando/%7B%22type%22:%22author%22%7D) F, [Guijarro](https://www.clinicalkey.es/#!/search/Guijarro%20Carlos/%7B%22type%22:%22author%22%7D) C , [López Miranda](https://www.clinicalkey.es/#!/search/L%C3%B3pez%20Miranda%20Jos%C3%A9/%7B%22type%22:%22author%22%7D) J, [Masana](https://www.clinicalkey.es/#!/search/Masana%20Luis/%7B%22type%22:%22author%22%7D) L , [Mostaza](https://www.clinicalkey.es/#!/search/Mostaza%20Jos%C3%A9%20Mar%C3%ADa/%7B%22type%22:%22author%22%7D) JM et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Clin Investig Arterioscler. 2019; 31(3):128-139.
14. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. New Pharmacological Approaches to Target PCSK9. Curr Atheroscler Rep. 2020; 22(7):24.
15. European Medicines Agency. Ficha técnica de inclisiran (Leqvio ®). [Internet]. [Consultado 07/02/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_es.pdf>
16. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment de inclisiran (Leqvio ®). [Internet]. [Consultado 07/02/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqvio-epar-public-assessment-report_en.pdf>
17. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020; 382(16):1520-1530.
18. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519.
19. 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;376(18):1713-1722.
20. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-2107.
21. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2020;134:69-73.
22. Asbeutah AAA, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia Treated With Inclisiran. Am J Cardiol. 2020;128:218-219.
23. Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Castellano JM et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. Atherosclerosis. 2020;313:76-80.
24. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140(11):e596-e646.
25. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):3168-3209.
26. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.
27. Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V, Heidenreich PA, Morris PB, Nasir K, et al. Estimation of Eligibility for Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors and Associated Costs Based on the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk): Insights From the Department of Veterans Affairs. Circulation. 2017;135(25):2572-2574.
28. Scottish Medicines Consortium. Inclisiran 284mg solution for injection in pre-filled syringe (Leqvio®). 2021. [Internet]. [Consultado el 10/09/2021]. Disponible en: www.scottishmedicines.org.uk(https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6188/inclisiran-leqvio-final-july-2021-amended-050821-for-website.pdf.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance. 2021. [Internet]. [Consultado el 10/10/2021]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta733
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Inclisiran(Leqvio) Reimbursement Recommendation. Septiembre 2021. [Internet]. [Consultado el 10/10/2021]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0681%20Leqvio%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Rec%20Final.pdf
31. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Nishikido T, Leiter LA, Landmesser U et al. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2019;4(11):1067-1075.
32. Kam N, Perera K, Zomer E, Liew D, Ademi Z. Inclisiran as Adjunct Lipid-Lowering Therapy for Patients with Cardiovascular Disease: A Cost-Effectiveness Analysis. Pharmacoeconomics. 2020;38(9):1007-1020.
33. Institute for Clinical and Economic Review. Inclisiran and Bempedoic Acid for Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and for Secondary Prevention of ASCVD: Effectiveness and Value; Final Evidence Report. Marzo 2021. [Internet]. [Consultado el 10/09/2021]. Disponible en: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\_High-Cholesterol\_Final-Evidence-Report\_030221.pdf
34. Cobiac LJ, Magnus A, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Improving the cost-effectiveness of cardiovascular disease prevention in Australia: a modelling study. BMC Public Health. 2012;12:398.
35. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-2472.
36. Deedwania PC, Pedersen TR, DeMicco DA, Breazna A, Betteridge DJ, Hitman GA et al. Differing predictive relationships between baseline LDL-C, systolic blood pressure, and cardiovascular outcomes. Int J Cardiol. 2016; 222:548-556.
37. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination survey. NHANES Survey Methods and Analytic Guidelines:2020.[Internet].[Consultado el 10/09/2021].Disponible en: <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/analyticguidelines.aspx#analyticguidelines%20(2020)>
38. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. Circulation. 2014;129(14):1493-501.
39. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. Circulation. 2014;129(14):1483-92.
40. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2197-223.
41. Kazi DS, Garber AM, Shah RU, Dudley RA, Mell MW, Rhee C et al. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. Ann Intern Med. 2014;160(4):221-32.
42. Hovingh GK, Gandra SR, McKendrick J, Dent R, Wieffer H, Catapano AL et al. Identification and management of patients with statin-associated symptoms in clinical practice: A clinician survey. Atherosclerosis. 2016;245:111-7.
43. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, Plana N, Vilá A, García-Gil M et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. Rev. Esp Cardiol.2018;71(12):1010-1017.

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

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

**– Nombre y apellidos:** Ruth Ubago Pérez

**– Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario San Cecilio. Granada

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS de la SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

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

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI ⌧NO**

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

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

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

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

**FECHA FIRMA**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

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

**– Nombre y apellidos:** Noemí Martínez López de Castro

**– Institución en la que trabaja:** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Área Sanitaria de Vigo.

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS de la SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

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

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI ⌧NO**

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

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

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

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

**FECHA FIRMA**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

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

**– Nombre y apellidos:** Pelayo Nieto Gómez

**– Institución en la que trabaja:** Hospital Santa Bárbara. Puertollano. Ciudad Real.

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS de la SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

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

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI ⌧NO**

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

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

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

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

**FECHA FIRMA**

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE INCLISIRAN \_ HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA Y DISLIPEMIA MIXTA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Javier Parrondo

Cargo que ocupa: Health Economics & Evidence Estrategy

Centro, sociedad o empresa: Novartis

Teléfono de contacto: 663239219

FÁRMACO: INCLISIRAN

INDICACIÓN/ES: HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA Y DISLIPEMIA MIXTA

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Noemí Martínez López de Castro**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Comentario general:  A lo largo del documento existen una serie de frases/párrafos resaltados en negrita y/o mayúsculas. Estos resaltados suelen coincidir con valoraciones negativas de los autores hacia el fármaco evaluado y no se aplican para aquellas de caracter positivo en el caso de que en el mismo apartado haya valoraciones en ambos sentidos. Consideramos que este resaltado le resta objetividad al informe por lo que proponemos sea eliminado. | Respuesta Tutor  Se acepta. Se modifica el formato en el texto. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 3.1 Tipo de dispensación (página 3):  Consideramos que como la calificación que le ha otorgado la AEMPS es la de “Medicamento sujeto a prescripción médica; con receta médica” debería ser este el tipo de dispensación del informe. | Conforme. Se modifica. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 3.2.b Tratamiento actual (página 9 – apartado HFhe)  El informe comenta que la SEA propone un umbral de efectividad a 5 años de NNT<25, Este no es un umbral de coste-efectividad ya que el NNT por si mismo no contiene el componente del coste y el artículo citado no hace referencias al coste-efectividad. Consideramos que debería reformularse. | Conforme. Se elimina uno de los párrafos y se modifica la redacción de segundo. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 4.2 Indicaciones formalmente aprobadas y fechas de aprobación (página 13):  El informe menciona que el fármaco no está aprobado por la FDA. Solicitamos sea modificado ya que el fármaco fue aprobado por la FDA con fecha 22/12/2021 (<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>) | Conforme. Modificado. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para indicación clínica evaluada (página 15):  El listado de ensayos en la figura 2 está desactualizado no habiéndose descrito los siguientes ensayos: ORION-13 (NCT04659863); ORION-16 (NCT04652726);ORION-18 (NCT04765657); VICTORION-2-PREVENT (NCT05030428); VICTORION-PLAQUE (NCT05360446); VICTORION-SPIRIT (NCT04807400); VICTORION-INITIATE (NCT04929249); VICTORION-INCEPTION (NCT04873934) , y VICTORION-DIFFERENCE (NCT05192941). | No se acepta. Son posteriores a la elaboración del informe. |
| sonJavier  Parrondo HEES Novartis | En los Puntos 5.1.a (página 15); 5.2.b – A (página 30); 5.2.b – C.1 (página 36), y 5.2.b – C.2 (páginas 37 y 40):  Se menciona al estudio ORION-4 como el único estudio que evalúa eventos cardiovasculares como variable principal. Además de este estudio está en marcha el ensayo VICTORION-2 PREVENT con un estimado de tamaño muestral similar (15.000 pacientes). Las fechas de finalización estimadas de estos estudios son 2026 para el estudio ORION-4 y 2027 para el VICTORION-2 PREVENT. | No se acepta. Son posteriores a la elaboración del informe. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 5.2.b – C.1 relevancia clínica (página 36)  En el segundo párrafo del apartado aparece resaltado en negrita “Esta reducción de cifras de c-LDL no ha demostrado correlación con una disminución en la morbilidad y mortalidad cardiovascular”. Proponemos eliminar el resalte en negrita y añadir el adverbio “aún” o “todavía” delante de “no ha demostrado...” ya que, esto estaría en línea con la forma de expresarlo de la ficha técnica del producto. De esta forma quedaría de manifiesto que, por un lado, hay dos estudios clínicos en desarrollo con un estimado de 30.000 pacientes. Y que, por otro, es plausible biológicamente que pueda demostrarse (es de esperar que fármacos que actúan sobre la misma vía y que obtienen reducciones de c-LDL similares muestren resultados similares también en cuanto a disminución de eventos CV). | Se ha eliminado la negrita. No se cambia la redacción. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | En el penúltimo párrafo del punto 5.2.b – C.2 (página 40) se menciona que, dadas las diferencias entre los ensayos, estos no son metodológicamente aptos para realizar una comparación directa ajustada. Consideramos que, si bien estas diferencias dificultan la realización de una comparación directa ajustada por el método Bucher, existen otras metodologías que permiten llevar a cabo este tipo de comparaciones como pueden ser el empleo de emparejamiento por índices de propensión, el MAIC o el metaanálisis en red bayesiano. Proponemos un cambio de redacción que tenga esto en cuenta. | No se acepta. La metodología GENESIS, y el modelo MADRE propone la elaboración de comparaciones indirectas a través del método Bucher. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 5.3.a Revisiones Sistemáticas publicadas – Estimation of the major cardiovascular events prevention with inclisiran (último párrafo del apartado en página 43). Consideramos que el comentario no se ajusta a la realidad y que se ha omitido los resultados de la metarregresión que muestra la relación lineal existente entre la estimación (ajustada por factores de riesgo) de reducción de MACE y la reducción de c-LDL. Proponemos la modificación del comentario y la inclusión de los resultados de la metarregresión en la discusión. | Se acepta. Se añade un comentario al respecto. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 5.3.b.1 – Comparaciones Indirectas Publicadas (página 43)  El informe no localizó ninguna comparación indirecta publicada. Recientemente (marzo 2022) ha sido publicado un metaanálisis en red que ha mostrado que inclisirán produce una disminución de los niveles de C-LDL similar a los iPCSK9 (alirocumab y evolocumab) y superior a ezetimiba, ácido bempedoico, ácido bempedoico+ezetimiba. (Burnett et al 2022 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262430>). Este estudio fue utilizado, ajustado y adaptado por el comité de evaluación del NICE en el proceso de evaluación de inclisirán. Proponemos su inclusión en el informe | No se acepta. La publicación es posterior a la fecha de elaboración del informe. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 5.4.2 – Evaluaciones previas por organismos independientes (página 45)  Respecto a la evaluación canadiense esta se encuentra en proceso de revisión ([www.cadth.ca/inclisiran](http://www.cadth.ca/inclisiran)) por lo que solicitamos que, o bien sea eliminada de este apartado o bien se haga costar el hecho de que se encuentra en revisión y que la decisión no es firme.  Así mismo consideramos que el hecho de resaltar en negrita la no recomendación canadiense no es concordante con no resaltar las recomendaciones del NICE por lo que solicitamos sea eliminado este resaltado. | Se retira el resalte. No se acepta la modificación del texto. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 7.1 Tabla 22 Coste de terapia con las distintas alternativas (página 52)  En la 7ª fila: Coste incremental (diferencial) anual \*\*\*\* respecto al medicamento evaluado, los costes deberían incrementales ser 5.171 € (en la tabla 5.175 €). Así mismo y como indica el comentario a pie de tabla, a fecha del informe inclisirán no tiene resolución de precio y financiación por lo que es una asunción realizada igualando el coste de tratamiento anual de alirocumab y evolocumab).  Con respecto a los costes directos asociados, el coste de administración por un profesional sanitario puede ser equiparable al coste de la atención farmacéutica realizada por el farmacéutico en la dispensación de los i-PCSK9 por parte de la Unidad de pacientes externos del servicio de farmacia por lo que no supondría un coste incremental y debería hacerse constar en el informe. | Se modifica el coste incremental a 5.171 €.  No se acepta el resto de lo comentado dado que el coste de la administración puede o no añadirse al de la dispensación y en todo caso es diferente. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Puntos 7.2.a (página 53) y 7.2.b. (página 61)  Respecto a la evaluación canadiense esta se encuentra en proceso de revisión ([www.cadth.ca/inclisiran](http://www.cadth.ca/inclisiran)) por lo que solicitamos que su mención sea eliminada ya que además, y como concluye el informe, no permite sacar conclusiones por todos los problemas de transferibilidad que impiden la aplicación de los resultados de un estudio de un entorno a otro.  Los mismos problemas de transferibilidad se producen con el estudio australiano (punto 7.2.b página 53) y el análisis del ICER americano (punto 7.2.b página 55). | No se acepta. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 7.3.2 Coste-efectividad. Estudios propios (página 62)  En el párrafo final de este apartado se menciona que la ficha técnica describe que no se encontraron diferencias en los eventos MACE en los estudios exploratorios de los estudios ORION 10 y 11. Revisada la ficha técnica no hemos encontrado dicha mención. Consultados los datos en la tabla 3.3.5.4 (ORION-10) (eventos inclisirán: 7,4% ; eventos placebo 10,2%) y la tabla 3.3.5.5 (ORION-11) (eventos inclisirán: 7,8% ; eventos placebo 10,3%) del informe EPAR podemos concluir que estas diferencias sí se muestran aunque, dada la naturaleza exploratoria del análisis, estas diferencias no son significativas. Proponemos la modificación de la redacción de este párrafo para clarificar es hecho. | Se acepta. Se modifica la redacción. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 7.3.2 Coste-efectividad. Estudios propios (página 62)  A lo largo del apartado se hace referencia a la decisión de no realizar un coste utilidad utilizando AVAC debido a que los autores del informe consideran no asumibles las asunciones del CTTC que correlacionan reducción de c-LDL con eventos vasculares mayores. Así mismo se justifica la no realización de un coste efectividad con los eventos MACE evitados considerando que los datos exploratorios no son apropiados.  Se justifica de esta manera el hecho de realizar el análisis de coste eficacia utilizando el NNT como medida de eficacia.  Sobre este aspecto consideramos que esta tabla debería acompañarse de un comentario explicativo ya que la razón de coste efectividad incremental calculada (RCEI) no tiene valor práctico ya que no está definida una disposición a pagar por NNT a 510 días, como es este caso. | No se acepta. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 7.4.1. Estimación de la población diana (página 66)  En la lista que detalla la posible población candidata se menciona población en tratamiento con “ezetimiba y estatinas”. Dadas las poblaciones de los ensayos clínicos y en línea con la ficha técnica consideramos que es más apropiado “estatinas y/o ezetimiba”. | Se acepta. Se modifica. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 7.5.1. Criterios de precio y financiación: valor añadido (Página 66).  En el apartado se menciona que los ensayos pivotales se realizaron frente a placebo no habiéndose realizado estudios frente a alirocumab y evolocumab. En este sentido nos gustaría manifestarles que la elección del comparador de los estudios pivotales se realizó en base a las indicaciones de la guía para la investigación clínica de fármacos para el tratamiento de dislipemias de la EMA que indican que, cuando la terapia conlleva un tratamiento de base con estatinas el comparador debe ser placebo. Por otro lado consideramos que la publicación reciente del metaanálisis en Red (Burnett et al 2022 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262430>) permite disminuir la incertidumbre en la comparación con estos fármacos mostrando que inclisirán tiene un efecto similar a alirocumab y evolocumab. Esto añadido a la mayor conveniencia por una pauta bianual y la conservación a temperatura ambiente podrían suponer que inclisirán mostrara un valor añadido frente a otras alternativas. | No se acepta. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 7.5.2. Criterios de precio y financiación: valor equivalente (Páginas 66 y 67).  Consideramos que utilizar las asunciones de costes de los estudios australiano y americano no es apropiado para nuestro entorno.  Así mismo, creemos que la valoración final de este apartado no es apropiada y debería ser modificada dado que los datos exploratorios muestran que puede intuirse una disminución de eventos MACE. Por otro lado, la similar reducción de c-LDL y la actuación sobre la misma vía (PCSK9) parecen indicar que lo más plausible es que esta reducción se vea reflejada en una disminución de eventos MACE similar. Por último, se hace notar que la fijación de precio de evolocumab y alirocumab se realizó en las mismas condiciones que actualmente se encuentra inclisirán (sin datos maduros de eventos cardiovasculares) y que la aportación de estos datos no les supuso un incremento de precio por lo que no parece un criterio apropiado para determinar el nivel de precio del fármaco. | No se acepta. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 9.2. Decisión (página 68)  Si bien la decisión final corresponde a lo que determine la resolución de precio y financiación. Atendiendo a la categorización como “Medicamento sujeto a prescripción médica” de la AEMPS y a la clasificación de solicitudes de la guía GINF consideramos que este debería ser clasificado dentro de la Categoría A-2. | No se acepta. Es decisión del grupo la consideración. De clasificación según guía GINF. |
| Javier  Parrondo HEES Novartis | Punto 10 Bibliografía (página 68)  Dado que a lo largo de estas alegaciones se ha aportado el metaanálisis en red utilizado y ajustado en la evaluación del NICE y recientemente publicado por Burnett et al. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262430>) proponemos su inclusión en la bibliografía- Cita: Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, Jindal R, Tarpey J, Durand A et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. Curr Med Res Opin 2022 Pages 1-8. DOI: 10.1080/03007995.2022.2049164 | No se acepta. |

1. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)  de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> [↑](#footnote-ref-1)
2. ***Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis [↑](#footnote-ref-2)
3. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)  de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> [↑](#footnote-ref-3)
4. ***Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis [↑](#footnote-ref-4)