

Antecedents

- La hipercolesterolèmia es caracteritza per un augment de les concentracions de colesterol en el plasma, especialment en forma de lipoproteïnes de baixa densitat o cLDL. Aquestes poden afavorir el desenvolupament d'ateroesclerosi i augmenten el risc cardiovascular. Les formes familiars són més precoces, greus i resistents als tractaments habituals.
- Alirocumab i evolocumab són dos inhibidors de la proteïna convertasa subtilisina/kexina tipus 9 (PCSK9) que al 2015 van ser aprovats per l'Agència Europea del Medicament (EMA) per al tractament de la hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigota [HFHe] i no familiar [HNF]) o dislipidèmia mixta (HPDM). Evolocumab, a més, té indicació per a la hipercolesterolèmia familiar homozigòtica (HFHo) en pacients ≥ 12 anys.
- Als assaigs clínics, tots dos fàrmacs han mostrat reduccions de cLDL $\geq 30\%$ al cap de 2 mesos de tractament.¹⁻⁹

En concret, alirocumab va mostrar reduccions d'cLDL d'un 36-61% a les 24 setmanes de tractament,¹⁰ i evolocumab d'un 52-66% a les 12 setmanes.¹¹ D'alta banda, els dos fàrmacs han mostrat una reducció absoluta d'1'6% a 2% d'una variable combinada de morbi-mortalitat.¹²⁻¹³

- El més de març de 2017, en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) es van publicar els acords d'evolocumab per al tractament de pacients amb HFHo; i d'alirocumab i evolocumab per al tractament de pacients amb HPDM (HFHe i HNF), amb recomanacions d'ús segons criteris clínics. Les recomanacions indiquen com a requeriment l'ús d'una teràpia hipolipemiant òptima i amb correcta adherència, i defineix la indicació d'acord amb factors de risc cardiovascular i concentracions de cLDL. Es recomana seguiment de la resposta al cap de 2 mesos i, posteriorment, cada 6 mesos.¹⁴⁻¹⁵

Metodologia

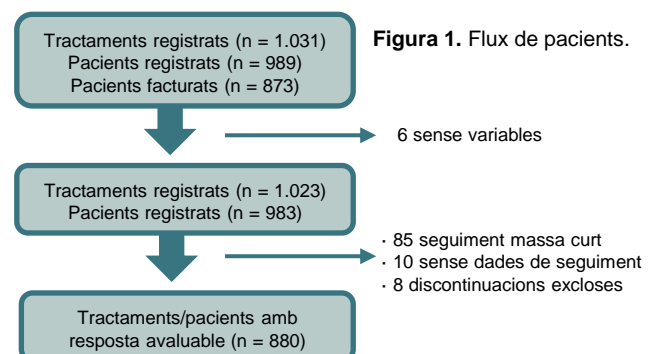
- S'han seleccionat les dades dels pacients amb hipercolesterolèmia primària o dislipidèmia mixta tractats amb alirocumab i evolocumab al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) i inclosos al Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut entre gener de 2016 i abril de 2019.
- La valoració del compliment dels criteris d'inici al tractament s'ha fet separatament per als dos fàrmacs, tenint en compte que els pacients tractats per a l'HFHo sempre compleixen els criteris clínics d'ús, independentment dels nivells de cLDL.
- A l'anàlisi dels resultats s'ha considerat una resposta al tractament quan s'aconsegueix una disminució $\geq 30\%$ dels nivells de cLDL de l'últim seguiment registrat respecte al basal, si ha transcorregut un període mínim de 2 mesos.

Es van considerar pacients no responsius aquells que no complien amb aquest criteri de resposta o els que van discontinuar el tractament.

- Es van excloure de l'anàlisi de resultats els tractaments dels pacients sense dades de seguiment, aquells que encara no havien assolit un temps de 2 mesos per ser avaluats i els que havien discontinuat per algun dels motius següents: trasllat de centre, embaràs, inclusió en un assaig clínic, intervenció quirúrgica, comorbiditat que no feia adequat el tractament o interacció amb altres fàrmacs.
- La despesa i l'avaluació de la durada dels tractaments farmacològics es va calcular a partir de les dades dels pacients registrats a l'RPT durant el període, dels quals es disposa d'informació de facturació.

Resultats

- A l'RPT es van registrar 989 pacients (1.031 tractaments) en el període estudiat. A la figura 1 es mostra el flux de pacients.
- El nombre de pacients avaluats a l'informe ha estat de 983, mentre que la valoració de la resposta s'ha realitzat per a 880 (89%). Entre els tractaments iniciats, 772 (78,5%) estaven actius en el moment de l'anàlisi i 103 (10,5%) no tenien prou seguiment o informació per fer-ne l'avaluació dels resultats.
- En el moment d'iniciar el tractament, els pacients tenien una edat mitjana (desviació estàndard [DE]) de 58,6 (11,3) anys (edat mediana [RIQ] de 59 [52-66] anys), dels quals 581 (59%) eren homes i 402 eren dones (41%) (taula 1).



Taula 1. Edat i sexe dels pacients tractats

	Dona (N = 402)	Home (N = 581)	Total (N = 983)
Mitjana (anys)	60,6	57,3	58,6
Mediana (anys)	62,0	58,0	59,0
DE (anys)	11,5	11,0	11,3
Rang (anys)	11-84	22-89	11-89
Percentils			
25	55,0	50,0	52,0
50	62,0	58,0	59,0
75	68,2	65,0	66,0
< 45 anys (n [%])	34 (8,5)	74 (12,7)	108 (11,0)
45-54 anys (n [%])	64 (15,9)	140 (24,1)	204 (20,8)
55-64 anys (n [%])	152 (37,8)	213 (36,7)	365 (37,1)
65-74 anys (n [%])	127 (31,6)	131 (22,5)	258 (26,2)
> 75 anys (n [%])	25 (6,2)	23 (4,0)	48 (4,9)

- L'objectiu terapèutic va ser la prevenció primària per a 299 (30,4%) tractaments i la prevenció secundària per a 684 (69,6%) tractaments.
- En 490 (49,8%) casos es va fer un tractament per a la HFHe, en 454 (46,2%) per a la HNF o DM, i en 39 (4%) per a la HFHo.
- Els valors basals dels factors de risc emprats per valorar els criteris d'indicació dels pacients segons sexe es mostren a la taula 2. Destaquen l'edat (91,6%), la presència de malaltia vascular ateromatosa (69,6%) -entre elles la cardiopatia isquèmica (59,9%)-, la hipertensió (51%) i la presència d'antecedents familiars de cardiopatia isquèmica (44%), tots ells més freqüents en homes.
- El percentatge de dones amb nivells de cLDL \geq 190 mg/ml (29,9%) va ser superior al percentatge d'homes (14,3%). La majoria d'aquests pacients es tractaven per l'HFHe (69,2% dones i 57,8% homes).
- En 445 (45,3%) pacients es va registrar intolerància a estatines; 165 (37%) d'aquests n'estaven rebent alguna.

Taula 2. Distribució dels factors de risc segons sexe

	Dona n (%)	Home n (%)	Total n (%)
Edat > 40 homes i > 45 dones	363 (90,3)	537 (92,4)	900 (91,6)
Hipertensió	192 (47,8)	309 (53,2)	501 (51,0)
Diabetis 1 o 2	70 (17,4)	128 (22,0)	198 (20,1)
Obesitat (IMC \geq 30 Kg/m ²)	103 (25,6)	144 (24,8)	247 (25,1)
Tabaquisme	57 (14,2)	83 (14,3)	140 (14,2)
Ant. familiar cardiopatia isquèmica	189 (47,0)	244 (42,0)	433 (44,0)
cLDL < 100 mg/dl	20 (5,0)	46 (7,8)	66 (6,7)
100 a 129 mg/dl	79 (19,7)	173 (29,8)	252 (25,6)
130 a 159 mg/dl	113 (28,1)	182 (31,3)	295 (30,0)
160 a 190 mg/dl	70 (17,4)	97 (16,7)	167 (17,0)
\geq 190 mg/dl	120 (29,9)	83 (14,3)	203 (20,7)
cHDL < 40 mg/dl	43 (10,7)	176 (30,3)	219 (22,3)
Triglicèrids > 200 mg/dl	79 (19,6)	148 (25,4)	227 (23,0)
FGe < 60 ml/min/1,73m ²	42 (10,4)	49 (8,4)	91 (9,3)
Síndrome metabòlica	53 (25)	90 (28)	143 (27)
Malaltia vascular ateromatosa:	226 (56,2)	458 (78,8)	684 (69,6)
Cardiopatia isquèmica	177 (44,0)	412 (70,9)	589 (59,9)
Ictus isquèmic	46 (11,4)	51 (8,8)	97 (9,9)
Malaltia vascular perifèrica	54 (13,4)	102 (17,6)	156 (15,9)
Malaltia coronària isquèmica greu i/o inestable	92 (22,9)	203 (34,9)	295 (30,0)
Ateroesclerosi subclínica	33 (8,2)	38 (6,5)	71 (7,2)
Total	402	581	983

- Un total de 529 (53,8%) pacients van iniciar tractament amb alirocumab i 454 (46,2%) amb evolocumab. El percentatge d'utilització d'aquests fàrmacs va ser similar per a la prevenció primària (~31%) i la secundària (~70%).
- En 701 (71,3%) pacients el tractament amb alirocumab o evolocumab es va iniciar afegit a estatines. El 81% (n = 568) utilitzaven estatines d'alta intensitat, un 15% (n = 105) d'intensitat moderada i un 4% (n = 28) de baixa intensitat.
- Un total de 733 (74,5%) tractaments es van combinar amb ezetimiba (n = 677; 92,4%), fibrats (n = 16; 2,2%), resines (n = 14; 1,9%) o amb altres hipocolesterolemians (n = 26; 3,5%).

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- Segons les variables enregistrades, 780 (79,3%) pacients complien tots els criteris clínics establerts a l'acord d'harmonització.^{12,13} No es van observar diferències de compliment segons el sexe dels pacients.
- Dels 203 (20,7%) casos d'incompliment, en 131 (64,5%) les concentracions de cLDL van ser menors a les recomanades a l'acord, en 57 (28%) l'adherència al tractament amb estatines, estimada a partir de les dades de dispensació, va ser menor del 100% i en 15 casos (7,5%) es van donar simultàniament més d'un d'aquests motius.
- El percentatge de compliment dels pacients tractats amb alirocumab va ser del 79,4% (n = 420) i d'evolocumab del 79,3% (n = 360).
- Dels 983 tractaments avaluable, 888 (93%) tenien registrada informació de seguiment de dades clíniques, amb 2.145 seguiments informats. Només en 92 (10,4%) d'aquests pacients el primer seguiment s'ha fet conforme a les recomanacions de l'acord, dins els 2 primers mesos.
- Dels 95 pacients sense dades de seguiment, 85 (89,5%) corresponen a casos on el període de seguiment ha estat massa curt per poder comunicar aquesta informació, i 10 (10,5%) a casos no informats.

Dades de seguiment i resultats en salut

- Durant el tractament, 30 (3%) pacients van canviar de fàrmac.
- Un total de 523 (59,4%) pacients van mantenir la mateixa dosi d'estatina, 93 (10,5%) van disminuir la intensitat del tractament, 18 (2%) la van augmentar, i en 9 (1%) no constava aquesta informació.
- Dels pacients inicialment tractats amb ezetimiba, en un 73,5% dels casos no es va retirar el tractament després d'assolir la reducció \geq 30% dels nivells cLDL, malgrat l'acord recomana que es suspengui el tractament amb ezetimiba un cop instaurat el tractament amb alirocumab o evolocumab.

- Es van analitzar les dades de resposta al tractament en 880 pacients (89,5% del total de pacients). En 785 casos (90%) els nivells de cLDL van disminuir i en 86 (10%) van augmentar. En 9 (1%) pacients no constava aquesta informació per haver discontinuat el tractament.
- La proporció de respostes (reducció $\geq 30\%$) va ser del 79,2% (n = 697). El percentatge de resposta va ser superior en els pacients que complien els criteris de l'acord (83,2%) respecte als que no complien criteris (64,7%) (taula 3). També es van observar diferències significatives (p = 0,045) de resposta al tractament entre homes (81,6%) i dones (75,6%). La taula 4 mostra la resposta al tractament segons el fàrmac, la indicació i l'objectiu terapèutic.
- La disminució dels nivells de cLDL respecte als valors basals ha estat $< 30\%$ en 78 casos (10%), entre 30% i 50% en 184 casos (23,4%) i $> 50\%$ en 523 (66,6%) casos.
- En el darrer seguiment disponible dels pacients, els nivells de cLDL han estat < 20 mg/dl en 33 (3,8%) casos, entre 20 i 49 mg/dl en 267 (30,3%), entre 50 i 69 mg/dl en 191 (21,7%), entre 70 i 99 mg/dl en 181 (20,6%), entre 100 i 129 mg/dl en 80 (9,1%), ≥ 130 mg/dl en 119 (13,5%), i no s'han registrat en 9 casos (1%).

Taula 3. Resposta al tractament segons compliment dels criteris d'ús

	Resposta (%)	No resposta (%)	Total (%)
Pacients avaluats *	697 (79,2)	184 (20,8)	880 (100)
Compleixen criteris d'ús	574 (83,2)	117 (16,8)	690 (100)
No compleixen criteris d'ús	123 (64,7)	67 (35,3)	190 (100)

*S'han observat diferències estadísticament significatives entre el percentatge de resposta dels casos que compleixen criteris d'ús i els que no els compleixen (p < 0,001).

Taula 4. Resposta al tractament segons fàrmac, indicació i objectiu terapèutic

Fàrmac	HFHe		HFHo		HNF o DM		Total n/N (%)
	Prevençió primària n/N (%)	Prevençió secundària n/N (%)	Prevençió primària n/N (%)	Prevençió secundària n/N (%)	Prevençió primària * n/N (%)	Prevençió secundària n/N (%)	
Alirocumab	87/114 (76,3)	91/116 (78,4)	-	-	9/11 (81,8)	187/230 (81,3)	374/471 (79,4)
Evolocumab	91/119 (76,5)	87/107 (81,3)	14/22 (63,6)	12/15 (80)	2/6 (33,3)	117/140 (83,5)	322/409 (78,7)
Total	178/233 (76,4)	178/223 (79,8)	14/22 (63,6)	12/15 (80)	11/17 (64,7)	304/370 (82,1)	697/880 (79,2)

* No indicada

- Es van constatar 7 defuncions. El motiu de la mort en dos dels pacients va ser causes cardiovasculars (infart agut de miocardi i un altre causa cardiovascular). Per a la resta de pacients les causes de defunció van ser alienes a motius cardiovasculars.

Durada del tractament i motius de discontinuació

- La durada mitjana dels tractaments (DE) va ser de 16,7 (9,1) mesos, i la mediana (Q25-Q75) de 16 (9 a 24) mesos, amb una durada mínima de < 3 mesos i màxima de 39 mesos.
- De 211 (21,5%) tractaments no actius en el moment de l'extracció, només es va registrar el motiu de discontinuació en 54 casos (25,6%). Els principals motius van ser els efectes adversos (n = 15), la decisió del pacient (n = 11) i la manca d'adherència al tractament que podia comprometre l'efectivitat (n = 9).

Despesa i impacte pressupostari

- El nombre total de pacients amb dades de facturació ha estat de 880 (77 l'any 2016, 484 l'any 2017, 871 l'any 2018, i durant els 4 primers mesos de 2019 de 873). El nombre de pacients ha estat molt inferior al nombre inicialment estimat de pacients potencialment candidats de fer aquests tractaments, que va ser de 18.647.
- Amb data 1 d'abril de 2017, per a la facturació d'alirocumab i evolocumab es va establir una tarifa única independentment del fàrmac.
- La despesa total des de l'any 2016 fins l'abril de 2019 ha estat de 5.771.162 € i l'annual ha variat des de 165.407 a l'any 2016 fins a 3.172.979 a l'any 2018 (taula 5). La despesa anual ha estat molt inferior a l'estimació inicial prevista que era de 104 milions d'euros anuals.
- La despesa per pacient l'any 2018 dels tractaments amb alirocumab per l'HPDM ha estat de 3.628 €. La despesa d'evolocumab per l'HPDM ha estat de 3.604 €, i per l'HFHo de 4.231 €.

Taula 5. Despesa anual dels tractaments.

	2016		2017		2018		2019 (gener-abril)		Total
	Nre. pacients	Import €	Nre. pacients	Import €	Nre. pacients	Import €	Nre. pacients	Import €	
Alirocumab HPDM	-	-	253	697.642	481	1.745.453	482	537.566	2.980.661
Evolocumab	77	165.407	231	746.572	390	1.427.526	391	450.996	2.790.501
HFHo	8	19.042	21	74.935	35	148.085	36	40.837	282.899
HPDM	69	146.365	210	671.637	355	1.279.441	355	410.159	2.507.602
Total (Nre./import)	77	165.407	484	1.444.214	871	3.172.979	873	988.562	5.771.162

Nre. pacients = nombre de pacients

Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 40 centres (des d'1 únic pacient fins a 105 pacients per centre). S'han iniciat 640 (65,1%) tractaments en 12 centres de nivells 5 i 6; 343 (34,9%) tractaments en 28 centres de nivells ≤ 4. La taula 6 mostra els percentatge de compliment dels criteris clínics establerts a l'acord i dels resultats en salut, desglossats per nivells assistencials i fàrmac.
- En vint-i-dos centres (nivells 3 - 6) s'han tractat 10 pacients o més, i aquests centres han aportat el 92% de la informació sobre els resultats del tractament (valors de cLDL) i han generat 87,5% de la despesa total.
- Per aquests 22 centres, el compliment dels criteris clínics d'ús ha variat entre des del 53,8% fins al 100%, la resposta al tractament del 38,5% fins al 100%, i la despesa mitjana per pacient entre 1.735 € i 4.520 €.

Taula 6. Compliment de criteris clínics d'us i resultats en salut segons nivell assistencial dels centres.

ATC	Indicadors (n/N)	Nivell assistencial	
		5 i 6	≤ 4
		Mediana (Q25 – Q75)	
Alirocumab	Compliment criteris clínics	77,6% (69,5% - 97,5%)	78,6% (66,7% - 100,0%)
	Resultats en salut	78,3% (67,6% - 93,7%)	84,8% (66,7% - 100,0%)
Evolocumab	Compliment criteris clínics	84,1% (75,0% - 95,6%)	91,7% (70,0% - 100,0%)
	Resultats en salut	79,1% (68,7% - 86,3%)	100,0% (57,1% - 100,0%)
Total	Compliment criteris clínics	85,4% (73,2% - 90,8%)	83,3% (66,7% - 100,0%)
	Resultats en salut	76,6% (71,5% - 88,1%)	82,6% (66,7% - 100,0%)

- La interpretació d'aquests valors s'ha de fer amb cautela perquè no es disposa de dades ajustades segons la gravetat, complexitat i comorbiditats dels casos en cada centre.

Comparació de les dades de l'RPT amb les dades publicades

- Les característiques basals i resultats dels pacients inclosos a l'RPT es van comparar amb la dels pacients inclosos als assaigs clínics. Les dades dels pacients registrats a l'RPT amb HPDM tractats amb alirocumab es van comparar amb les dels pacients inclosos als estudis FHI,¹ COMBO I,² ALTERNATIVE³ i OPTION I.⁴ Les dades dels pacients amb HPDM tractats amb evolocumab es van comparar amb els estudis GAUSS-2,⁵ LAPLACE-2,⁶ RUTHERFORD-27⁷ i DESCARTES,⁸ i amb HFHo amb l'estudi TESLA.⁹
- Les característiques basals avaluades per als pacients tractats al SISCAT amb alirocumab i evolocumab per l'HPDM i l'HFHo (edat, sexe, malaltia arterial coronària, diabetis, consum de tabac, hipertensió, antecedents familiars de malaltia coronària prematura i nivells de triglicèrids [>150 mg/dl]) van ser similars a les dels assaigs clínics.
- La mitjana dels nivells cLDL basals dels pacients tractats amb alirocumab i evolocumab registrats a l'RPT ha estat de 151 i 167 mg/dl, respectivament; i la dels pacients inclosos als assaigs clínics va variar entre 100 i 194 mg/dl.
- L'ús d'estatines en els pacients registrats a l'RPT va ser d'un 71-75%, mentre que en els pacients inclosos als assaigs clínics va variar des d'un 10% fins al 100%.
- La comparació de la mitjana del percentatge de disminució de cLDL dels pacients registrats a l'RPT i dels pacients inclosos als assaigs clínics es mostra a la taula 7.

Taula 7. Disminució de les concentracions de cLDL en els pacients de l'RPT i en els pacients inclosos en diferents assaigs clínics

Pacients amb HPDM tractats amb alirocumab					
% disminució cLDL setmana 24 (mitjana [±EE])	FHI ¹	COMBO I ²	ALTERNATIVE ³	OPTION I ⁴	RPT*
	-48,8 (±1,6)	-48,2 (±1,9)	-45 (±2,2)	-54 (±4,3)	-52,3 (±4,2)
Pacients amb HPDM tractats amb evolocumab					
% disminució cLDL (IC 95%) setmana 10-12	GAUSS-2 ⁵	LAPLACE-2 ⁶	RUTHERFORD-27 ⁷	DESCARTES ⁸	RPT*
	-56 (-60; -52)	-62 (-68; -56)	-61 (-65; -58)	-50 (±2,1)	-52,7 (-59; -47)
% disminució cLDL setmana 52 (mitjana [±EE])				-50 (±2,1)	-52,1 (±1,7)
Pacients amb HFHo tractats amb evolocumab					
% disminució cLDL (IC 95%) setmana 12	TESLA ⁹			RPT*	
	-23 (-31; -15)			-50,2 (-62; -45)	

EE = Error estàndard

* El % de disminució de cLDL s'ha calculat únicament en aquells tractaments on es disposen de dades en el mateix període d'avaluació de l'assaig clínic (interval de ± 2 setmanes).

Conclusions

- Des de gener de 2016 fins abril de 2019 a l'RPT s'han inclòs dades amb variables clíniques de 983 pacients tractats amb fàrmacs hipolipemians inhibidors de PCSK9.
- L'edat mitjana (DE) dels pacients ha estat de 58,6 (11) anys, dels quals 581 (59%) eren homes i 402 (41%) eren dones.
- Els factors de risc més freqüents dels pacients han estat l'edat (92%), la presència de malaltia vascular ateromatosa (70%) - entre elles la cardiopatia isquèmica (60%)-, la hipertensió (51%) i la presència d'antecedents familiars de cardiopatia isquèmica (44%).
- Els criteris establerts en l'acord (ús d'una teràpia hipolipemiant òptima, la correcta adherència al tractament hipolipemiant, els factors de risc cardiovascular i les concentracions de cLDL) s'han complert en 780 (79%) pacients.
- A l'inici del tractament, en 445 (45%) pacients s'ha registrat intolerància a estatines; i 165 (37%) d'aquests n'estaven rebent alguna.
- La durada mitjana dels tractaments (DE) ha estat de 16,7 (9,1) mesos, i la mediana (Q25-Q75) de 16 (9 a 24) mesos.
- En els 880 casos que s'ha pogut avaluar la resposta, el percentatge de resposta (disminució cLDL \geq 30%) després d'un període mínim de 2 mesos ha estat del 79% (n = 697).
- El nombre de pacients amb dades de facturació ha estat de 873 (77 l'any 2016, 484 l'any 2017, 871 l'any 2018, 873 durant els 4 primers mesos de 2019). La despesa total acumulada des de 2016 ha estat de 5'7 milions d'euros.
- S'han fet tractaments en 40 centres, i la majoria d'aquests tractaments s'han realitzat en 22 centres amb una gran variabilitat en el compliment dels criteris, els resultats i la despesa mitjana per pacient.

Bibliografia

1. Kastelein, J.J.P, et al., Odyssey FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, Eur. Heart J. 2015; 36 (43):2996-3003.
2. Kereiakes DJ, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J 2015;169(6):906-915.
3. Moriarty PM, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. Journal of Clinical Lipidology (2015) 9, 758–769.
4. Bays H, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(8):3140-8.
5. Stroes E, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014; 63 (23): 2541-8.
6. Robinson JG, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate-or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA 2014; 311 (18): 1870-82.
7. Raal FJ, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385 (9965): 331-40.
8. Blom DJ, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med 2014; 370 (19):1809-19.
9. Raal FJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385 (9965): 341-350.
10. Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús d'alirocumab per al tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/alirocumab/Informe-tecnic-CAMHDA-alirocumab-error-esmenat.pdf

11. Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús d'evolocumab per al tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar o dislipidèmia mixta) i el tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/evolocumab/Informe-tecnic-CAMHDA-evolocumab-error-esmenat.pdf
12. Sabatine MS, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372:1500-9.
13. Schwartz et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. NEJM 2018.
14. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús d'alirocumab per al tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/alirocumab/Dictamen-PHMHDA-alirocumab.pdf
15. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús d'evolocumab per al tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta i el tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/evolocumab/Dictamen-PHMHDA-evolocumab.pdf

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Miriam Umbria, Gerard Solis, Jose Expósito, Gemma Garrido, Marta Roig, Núria Fonts, Carlota Salazar, Anna Feliu, Cinta Llibre, Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

Informe d'avaluació de resultats dels inhibidors de PSCK9 per al tractament de la hipercolesterolèmia primària o dislipidèmia mixta. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>