



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 705

Alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar o no) o dislipemia mixta que no alcanzan el objetivo con la primera línea terapéutica

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta*	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

*Evidencia de alta calidad para pacientes con antecedente de enfermedad coronaria reciente.

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que el agregado de alirocumab al tratamiento hipolipemiante es efectivo en la reducción del colesterol LDL y los eventos cardiovasculares en pacientes en prevención primaria cardiovascular con hipercolesterolemia primaria (familiar o no) o dislipemia mixta que no alcanzan el objetivo terapéutico con el tratamiento hipolipemiante habitual.

Evidencia de alta calidad muestra que el alirocumab reduce la mortalidad y los eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta con antecedente de evento coronario reciente que no alcanzan el objetivo terapéutico con dosis máximas de estatinas.

La mayoría de las Guías de Práctica Clínica relevadas de Estados Unidos, Europa y Latinoamérica recomiendan el uso del alirocumab en pacientes seleccionados con hipercolesterolemia primaria (familiar o no) o dislipemia mixta que no alcanzan el objetivo terapéutico de LDL a pesar del máximo tratamiento hipolipemiante con otros fármacos.

Financiadores privados y públicos de Estados Unidos y Europa prestan cobertura para el alirocumab en pacientes que no hayan podido alcanzar el objetivo terapéutico con la primera línea de tratamiento.

No se encontraron estudios económicos del alirocumab en Argentina por lo que se desconocen tanto la costo-efectividad como el impacto presupuestario de dicha tecnología.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Perelli L, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. **Alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 705, Buenos Aires, Argentina. Enero 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

ALIROCUMAB FOR PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA**CONCLUSIONS**

Moderate-quality evidence suggests that adding alirocumab to the lipid-lowering treatment is effective in reducing LDL cholesterol and cardiovascular events as cardiovascular primary prevention in patients with primary hypercholesterolemia (familial or not) or mixed dyslipidemia, who do not reach their treatment goal with the standard lipid-lowering treatment.

High-quality evidence suggests that alirocumab reduces mortality and cardiovascular events in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia with a history of recent coronary event, who do not reach their treatment goal with the maximum statin doses.

Most clinical practice guidelines surveyed in the United States, Europe and Latin America, recommend using alirocumab for selected patients with primary hypercholesterolemia (familial or not) or mixed dyslipidemia not reaching their LDL treatment goal in spite of using the maximum lipid-lowering treatment dose with other drugs.

United States and Europe private and public sponsors cover alirocumab for patients who do not reach their treatment goal with the first line of treatment.

No economic studies on alirocumab in Argentina have been found, therefore cost-effectiveness and budget impact of this technology are unknown.

To cite this document in English: Perelli L, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Alirocumab for patients with hypercholesterolemia*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 705, Buenos Aires, Argentina. January. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en todo el mundo.¹ En 2016 se estima que ocurrieron 41 millones de muertes en el mundo por enfermedades no transmisibles representado el 71% del total de las muertes. Las ECV ocupan el primer lugar dentro de ese conjunto de enfermedades con 17,9 millones de muertes.¹ Las ECV imponen además una inmensa carga financiera tanto para los individuos como para las sociedades con elevados costos directos e indirectos.²

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de las ECV.³ La introducción del tratamiento hipolipemiante con estatinas ha representado un gran avance en el control de las ECV y, dado que se trata de un factor de riesgo independiente, estas drogas se recomiendan como primera línea terapéutica en pacientes con hipercolesterolemia de cualquier origen, tanto en prevención primaria como secundaria de ECV.⁴

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética autosómica dominante que causa cardiopatía coronaria prematura. Los genes afectados son aquellos que codifican para el receptor de colesterol LDL B100 o la preproteína PCSK9.⁵ Dicha patología se asocia con un exceso de mortalidad cardiovascular ya que los pacientes están predispuestos al desarrollo de aterosclerosis desde el nacimiento. La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) ocurre en aproximadamente uno por cada 500 individuos de la población general y la forma homocigota en aproximadamente uno en un millón en Estados Unidos. Las mujeres con HFH tienen un riesgo de enfermedad coronaria superior al 30% a los 60 años, mientras que, para los varones, el riesgo de padecer cardiopatía coronaria a los 50 años supera el 50%. Los pacientes homocigotas no pueden reducir los niveles de LDL recomendados únicamente con medicamentos, mientras que los heterocigotas suelen requerir una combinación de medicamentos hipolipemiantes en dosis que frecuentemente no son bien toleradas. La dislipemia mixta, otro grupo de trastornos relacionados, se caracteriza por presentar niveles elevados de triglicéridos y de lipoproteínas ricas en triglicéridos y bajos niveles de colesterol HDL e implica un mayor riesgo cardiovascular.

El objetivo del tratamiento hipolipemiante es reducir las concentraciones de colesterol total y LDL, ya que la evidencia disponible demuestra que ello reduce o retrasa la aparición de enfermedades cardiovasculares.^{5,6} La base del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia ha sido durante décadas la administración de estatinas solas o en combinación con otros fármacos. Sin embargo, en casos de hipercolesterolemia grave, muchas veces se asocian a intolerancia o insuficiente respuesta terapéutica. Existen otros fármacos hipolipemiantes como el ezetimibe o las resinas de intercambio, pero en muchos casos la adición de estos fármacos al tratamiento con estatinas no logra alcanzar los objetivos terapéuticos. En pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, la terapia hipolipemiante intensiva mostró una reducción en la mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular cuando los valores iniciales de LDL eran mayores a 100 mg/dl.⁷

El alirocumab se postula como un fármaco hipolipemiante de una nueva familia de drogas, el cual podría utilizarse como tratamiento complementario en pacientes que no consiguen alcanzar sus objetivos de LDL con la dosis máxima tolerada de estatinas.

2. Tecnología

Alirocumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la Preproteína convertasa septilisina/kexina tipo 9 (PCSK9, del inglés *Proprotein convertase subtilisin/kexin 9*) circulante

promoviendo su degradación.⁸ La PCSK9 es una enzima predominantemente producida en el hígado que se une al receptor de LDL en la superficie de los hepatocitos promoviendo su eliminación, incrementando de esta forma los niveles de LDL circulantes.^{9,10} Los anticuerpos contra la PCSK9 interfieren con la unión al receptor de LDL, incrementando su expresión en la superficie celular, reduciendo así los niveles de LDL circulantes.¹¹ También se han postulado otros mecanismos por los que los anticuerpos contra la PCSK9 podrían disminuir el riesgo cardiovascular incluyendo una reducción de la inflamación y del estrés oxidativo y la inhibición de mecanismos protrombóticos.¹² Además los niveles circulantes de PCSK9 se incrementan en pacientes en tratamiento con estatinas por lo que su inhibición complementaría el efecto hipolipemiante de éstas. La vida media del alirocumab es de 11 a 20 días y se reduce cuando es administrado en conjunto con estatinas.

El fármaco se administra en forma subcutánea, en dosis de 75 a 150 mg cada dos semanas. Los efectos adversos reportados más frecuentemente son reacciones locales en el sitio de inyección del fármaco, síntomas del tracto respiratorio superior como rinosinusitis por hipersensibilidad y prurito.

Fue aprobado para su uso por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y en Argentina por la ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología*) en junio del 2017 a través de la disposición 6924.¹³⁻¹⁵ En esta disposición figuran como indicaciones terapéuticas autorizadas: adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o dislipemia mixta como tratamiento complementario a la dieta en combinación con una estatina u otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar sus niveles de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina; en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia a las estatinas o en las que se contraíndique el uso de una estatina.¹⁵

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de alirocumab en el tratamiento de la hipercolesterolemia y de la dislipemia mixta.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO	
Población	Pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar o no) o dislipemia mixta.
Intervención	Alirocumab
Comparador	Estatinas (solas o en combinación) Ezetimibe Fibratos Placebo
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, mortalidad cardiovascular, incidencia de eventos cardiovasculares, descenso de los niveles de colesterol, descenso de los niveles de triglicéridos, descenso del requerimiento de procedimientos de revascularización y de aféresis de lípidos, calidad de vida. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron tres RS, cuatro ECAs, nueve GPC, una ETS y 14 informes de políticas de cobertura de alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia que no logran los objetivos de LDL a pesar del tratamiento.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Schmidt y cols publicaron en 2017 un MA con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con inhibidores de la PCSK9 en prevención primaria y secundaria cardiovascular en adultos.¹⁶ La fecha de búsqueda se extendió hasta Marzo de 2017, incluyendo sólo ECAs en adultos en seguimiento ambulatorio, independientemente de las comorbilidades, con diagnósticos de hipercolesterolemia primaria, HF y dislipemia mixta con seguimiento de al menos 24 semanas en las que se comparara algún inhibidor de la PCSK9 con estatinas, ezetimibe, placebo o una combinación de éstos. Se incluyeron 20 estudios de baja y moderada calidad (n=67237) con una mediana de edad de 61 años (rango mínimo y máximo: 52 - 64 años). Doce ECAs aleatorizaron pacientes a alirocumab, tres a bococizumab, uno a RG7652 y cuatro a evolocumab, otros miembros de la misma familia. Debido al

bajo número de ECAs evaluando a inhibidores de la PCSK9 distintos a alirocumab, no presentaron los resultados diferenciados entre éstos y sólo reportaron el análisis como grupo farmacológico. En ellos, se observa que comparado con placebo (tratamiento hipolipemiente habitual consistente en dieta, estatinas u otras intervenciones), los inhibidores de la PCSK9 disminuyeron los niveles de LDL en 53,86% (IC 95%: 58,64 - 49,08%; ocho estudios, 4782 participantes) a las 24 semanas; mostrando una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (OR: 0,86; IC 95%: 0,8 - 0,92) con tiempos de seguimiento heterogéneo entre los estudios, aunque no mostraron una reducción de la mortalidad (OR 1,02; IC95%: 0,91 - 1,14). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces clínicos antes mencionados en los estudios en los que sólo se utilizó alirocumab. Comparados con ezetimibe los inhibidores de la PCSK9 disminuyeron el LDL 30,2% (IC 95%: 34,18 - 26,23%). Comparados con estatinas y ezetimibe los inhibidores de la PCSK9 disminuyeron los niveles de LDL en 39,2% adicional (IC95%: 56,15 - 22,26%) y mostraron una reducción del riesgo de ECV (OR 0,45; IC 0,27 - 0,75) con seguimiento de 6 a 11 meses, principalmente debido a estudios con evolocumab. En cuanto a la seguridad, los inhibidores de la PCSK9 mostraron un aumento del riesgo de presentar eventos adversos tanto en la comparación con placebo (OR: 1,08; IC 95%: 1,04 - 1,12) como comparados con ezetimibe y estatinas (OR: 1,18; IC 95%: 1,05 - 1,34), aunque en ninguno de los estudios realizados con alirocumab esta mayor incidencia de eventos adversos fue estadísticamente significativa. Estos efectos adversos fueron reacciones locales en el sitio de inyección, inmunogenicidad (principalmente en los estudios con bococizumab que fue discontinuado por este motivo), mialgias e influenza. Todos estos estudios fueron ECAs multicéntricos patrocinados por la industria farmacéutica lo que repercute en el riesgo de sesgo.

Toth y colaboradores publicaron en 2017 una RS y MA en red con búsqueda hasta agosto de 2016 en la que evaluaron el tratamiento con alirocumab y con evolocumab comparado con otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria que no respondían al máximo tratamiento tolerado con estatinas.¹⁷ Se incluyeron para el análisis 15 ECAs, los cuales compararon el tratamiento con inhibidores de la proteína PCSK9 con otros tratamientos hipolipemiantes sumado a las estatinas, que tuvieran más de 12 semanas de seguimiento y más de 10 participantes por grupo. Excluyeron estudios con participantes con Insuficiencia cardíaca grados 3-4, enfermedades infecciosas y falla renal. Incluyeron 9 estudios de alirocumab de 12 a 104 semanas de duración, con datos a las 12 y a las 24 semanas. Los inhibidores de la proteína PCSK9 mostraron una reducción significativa del colesterol LDL del 54 al 74 % comparados con placebo y del 26 al 46% comparados con ezetimibe. El seguimiento de la mayoría de los estudios fue a corto plazo y no reportaron diferencias en morbilidad ni en mortalidad. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos entre los inhibidores de la proteína PCSK9 y sus controles.¹⁷

Zhang y cols publicaron en 2015 un MA a partir de una RS con búsqueda hasta noviembre de 2014 en el que evaluaron la seguridad y la eficacia de los inhibidores de la PCSK9, en el que se reportan por separado los datos entre alirocumab y evolocumab. Incluyeron 12 ECAs de evolocumab y 13 con alirocumab, 10 de ellos con seguimiento a las 24 semanas y tres con seguimiento a las ocho-doce semanas.¹⁸ Los pacientes incluidos presentaban hipercolesterolemia (incluyendo pacientes con HFH) y no habían logrado el objetivo terapéutico con estatinas o eran intolerantes a ellas, tanto en prevención cardiovascular primaria como secundaria. En cuanto a la seguridad del alirocumab no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los efectos adversos luego del tratamiento entre alirocumab y placebo/ ezetimibe, solamente se observó una mayor incidencia de reacciones en el sitio de inyección comparado con placebo (RR 1,48; IC 95%: 1,05 – 2,09; p=0,02). En cuanto a la eficacia el alirocumab redujo los niveles de LDL en su administración bisemanal comparado con placebo (50 a 150 mg; media de reducción -52,6%; IC95%: -58,2 a -47). Una reducción menos marcada se observó en la

administración mensual (50-150 mg) contra placebo (media de reducción: -32,2%; IC 95%: -48,7 - -15,6) como en la comparación con ezetimibe (media de reducción: -29,9%; IC95%: -32,9 - -26,9).

Ray y cols publicaron en 2018 un ECA con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del alirocumab comparado con tratamiento habitual en pacientes con diabetes de tipo 2 y con dislipemia mixta asociada que presentaban un manejo lipídico subóptimo a pesar del máximo tratamiento con estatinas.¹⁹ Aleatorizaron 413 pacientes a recibir tratamiento usual (sin tratamiento adicional, fenofibrato, ezetimibe, ácidos grasos omega-3 o ácido nicotínico) o alirocumab 75 mg cada 2 semanas por 24 semanas que se incrementaba a 150 mg cada 2 semanas a la semana 12 si a la semana 8 el colesterol no LDL era mayor a 100 mg/dl. A las 24 semanas la reducción del colesterol no HDL fue superior en el grupo de alirocumab (-32.5% de diferencia vs tratamiento usual; IC 95%: -38.1 a -27.0; p<0,01). En la rama intervención 63,6% de los pacientes mantuvieron la dosis de alirocumab en 75 mg cada 2 semanas. Los pacientes aleatorizados a alirocumab tuvieron menor LDL (-43%; p<0,01), apolipoproteína B (-32,3%; p<0,01) y colesterol total (-24,6%; p<0,01). No hubo diferencias en el nivel de hemoglobina glicosilada entre los grupos.

Koh y cols publicaron en 2017 un ECA en el que evaluaron la eficacia y seguridad del alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia a pesar del máximo tratamiento tolerado con estatinas en Corea del sur y Taiwan.²⁰ Los pacientes (n=199) se aleatorizaron a recibir alirocumab 75 mg cada 2 semanas (n=97) por 24 semanas que se incrementaba a 150 mg cada 2 semanas a la semana 12 si a la semana 8 el colesterol LDL era mayor a 70 mg/dl o a placebo (n=102). A la semana 24 alirocumab redujo los niveles de colesterol LDL en 57,1% mientras que el porcentaje de cambio en la rama placebo fue de +6,3% con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos; p<0,01. En el grupo de alirocumab, 9 pacientes (9,5%) requirieron un aumento de la dosis a la semana 12. A la semana 24, los valores de LDL <70 mg/dl fueron alcanzados en el 84,5% en el grupo de alirocumab y 14,2% en el grupo placebo (p<0,01). No hubo diferencias entre los grupos en efectos adversos.

El Shahawy y cols publicaron en 2017 un análisis a dos años del ECA ODDISEY-COMBO II.²¹ Se aleatorizaron a 720 pacientes con hipercolesterolemia con dosis máximas de estatinas a recibir alirocumab (75/150mg) o ezetimibe (10 mg/d). A los dos años los valores de LDL se redujeron en 49% con alirocumab y en 17% en la rama de ezetimibe; p<0,01. Valores de LDL <70mg/dl fueron alcanzados en el 73% de los pacientes con alirocumab y en 40% de los pacientes con ezetimibe. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a efectos adversos a los dos años.

Schwartz y cols publicaron en noviembre de 2018 un ECA multicéntrico en el que evaluaron la eficacia del alirocumab en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo reciente (menos de un año) y que presentaban control inadecuado de lípidos: LDL-C >70 mg%, col no HDL >100mg% o Apolipoproteína B >80 mg/dl.²² Se aleatorizaron los pacientes a recibir alirocumab subcutáneo de 75mg a 150mg (dependiendo de los niveles de LDL) cada dos semanas asociado a estatinas a altas dosis (n: 9.462) comparado con estatinas a altas dosis (n: 9.462). El nivel objetivo de LDL-C era de 25 a 50 mg/dl. La edad media fue de 58 años y no hubo diferencias en las características basales de la población en estudio. El seguimiento presentó una mediana de 2,8 años (rango intercuartilo 2,3 a 3,4 años). En los resultados se observó una reducción en el desenlace primario combinado de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no fatal, ACV isquémico fatal o no fatal y angina inestable que requería hospitalización a favor de alirocumab (9,5% vs 11,1%; HR 0,85 IC 95% 0.78-0.93; P<0,01). Entre los desenlaces secundarios disminuyó la tasa de muerte por todas las causas RR 0.85 (IC 95%: 0.73–0.98), el desenlace combinado de muerte / Infarto de miocardio / accidente cerebrovascular isquémico RR 0.86 (IC 95%: 0.79–0.93) y la necesidad de revascularización coronaria por isquemia RR 0.88 (IC 95%: 0.79–0.97). No se encontraron diferencias en los niveles de transaminasas y creatina fosfoquinasa como tampoco diabetes de nueva aparición. En el análisis por subgrupos hubo mayor

beneficio en aquellos pacientes con LDL >100mg% al inicio del tratamiento, donde el desenlace combinado de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no fatal, ACV isquémico fatal o no fatal y angina inestable que requirió hospitalización ocurrió en el 11,5% en el grupo alirocumab y 14,9% en el grupo control ($p=0,09$), también hubo menos muertes cardiovasculares (2,9% vs 4,2%; IC 95%: 0,52-0,92) y por todas las causas (4,1% vs 5,7%; IC95%: 0,56 - 0,90).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Una evaluación de tecnología sanitaria publicada por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del año 2016 en la que reportan la costo-efectividad de la tecnología y aprueban la tecnología para su utilización en prevención secundaria cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia primaria no familiar y dislipemia mixta (en pacientes con alto riesgo cardiovascular con LDL persistentemente mayor a 154 mg/dl y en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular con LDL persistentemente > 135 mg/dl) y en HFH tanto en prevención primaria (con LDL persistentemente > a 190 mg/dl) como secundaria (con LDL persistentemente > a 135 mg/dl).²³

5.3 Costos de la tecnología

El costo de venta al público del tratamiento con alirocumab se ha estimado entre 30.455 y 60.910 ARS mensuales (pesos argentinos Diciembre/2018) equivalentes a 780 - 1.560 USD (dólares estadounidenses, diciembre/2018) mensuales.²⁴

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

La mayoría de las Guías de Práctica Clínica relevadas de Estados Unidos, Europa y Latinoamérica recomiendan el uso del alirocumab en pacientes seleccionados con hipercolesterolemia primaria (familiar o no) o dislipemia mixta que no alcanzan el objetivo terapéutico de LDL a pesar del máximo tratamiento con estatinas.²⁶²⁷⁻³³

La mayoría de los financiadores privados y públicos de Estados Unidos y Europa prestan cobertura para el alirocumab en pacientes que no hayan podido alcanzar el objetivo terapéutico con la primera línea de tratamiento.³⁴⁻⁴⁷

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

		Financiador o Institución	País	Año	Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota	Pacientes con Hipercolesterolemia primaria/dislipemia mixta	
Políticas de Cobertura	ARGENTINA						
		Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{41,42}	Argentina	2004	NM*	NM*	
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA						
		Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	Brasil	2018	NM	NM	
		Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil	2018	NM	NM	
		Garantías Explícitas en Salud(#) ⁴³	Chile	2016	NM*	NM*	
		POS(#) ³⁴	Colombia	2018	NM*	NM*	
		Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ⁴⁴	México	2016	NM*	NM*	
		Fondo Nacional de Recursos (#) ³³	Uruguay	2018	NM*	NM*	
	OTROS PAÍSES						
		Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ³⁶	Alemania	2018	NM	NM	
		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ⁴⁵	Australia	2018	NM	NM	
		Provincial Funding Summary ³⁷	Canadá	2015	Si	Si	
		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁷	Canada	2015	Si	Si	
		Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴⁰	Francia	2016	No	No	
		Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)	EE.UU.	2018	NM	NM	
		Aetna ⁴⁶	EE.UU.	2018	Si	Si	
		Anthem ³⁸	EE.UU.	2018	Si	Si	
		Cigna ³⁵	EE.UU.	2018	Si	Si	
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²²	Reino Unido	2017	Si	Si		
Guías de práctica		Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult ²⁶	Canada	2016	Si	Si	
		Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia ²⁵	Canadá	2014	NM	NM	
		American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Guidelines for Management of dyslipemia and prevention of cardiovascular disease ²⁷	EEUU	2017	Si	Si	
		2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk ³²	EEUU	2016	NM	Si	
		The Agenda for Familial Hypercholesterolemia A Scientific Statement From the American Heart Association ²⁸	EEUU	2015	Si	-	
		Familial Hypercholesterolemia: identification and management ²⁴	Reino Unido	2017	Si	-	
		Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular ³¹	España	2017	NM	NM	
		Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias ²⁹	Europa	2016	Si	Si	
		Recomendaciones para el uso de inhibidores de PCSK9. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología ³⁰	Argentina	2017	Si	Si	

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia

Actualización del documento N° 682

Fecha de realización: Enero 2019

ISSN 1668-2793

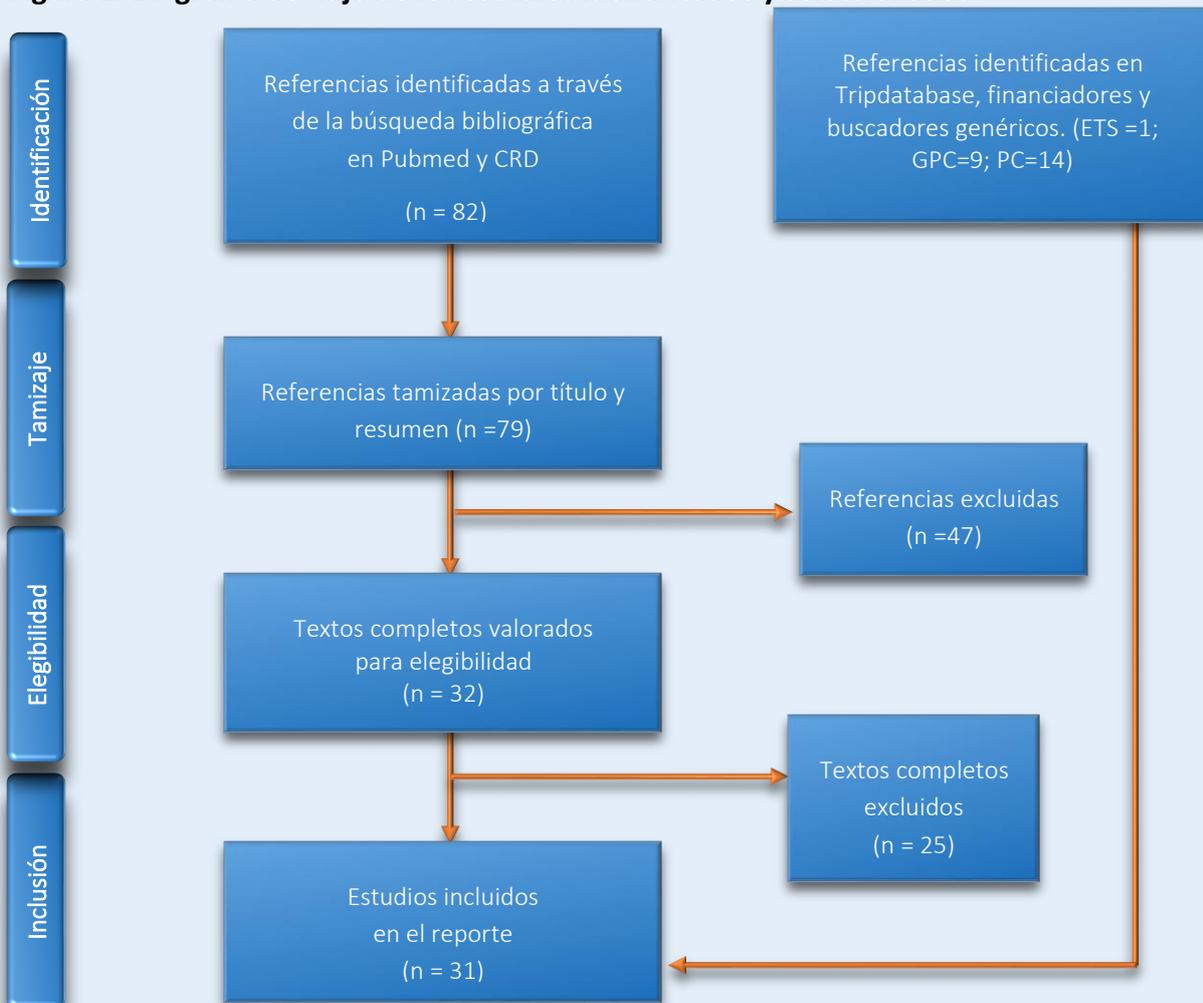
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 10 de diciembre de 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ((Alirocumab[Supplementary Concept] OR Alirocumab[tiab] OR Praluent[tiab]) AND (Dyslipidemias[Mesh] OR Hypercholesterolem*[tiab] OR High Cholesterol*[tiab] OR Hypercholesteremi*[tiab] OR Elevated Cholesterol*[tiab] OR Dyslipidemi*[tiab] OR Dyslipoproteinemi*[tiab]) AND((Alirocumab[Supplementary Concept] OR Alirocumab[tiab] OR Praluent[tiab]) AND (Dyslipidemias[Mesh] OR Hypercholesterolem*[tiab] OR High Cholesterol*[tiab] OR Hypercholesteremi*[tiab] OR Elevated Cholesterol*[tiab] OR Dyslipidemi*[tiab] OR Dyslipoproteinemi*[tiab]) AND ((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])))

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.



La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3 Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 08/2018. Para más información ver:

www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar o no familiar) o dislipemia mixta que no hayan alcanzado el objetivo terapéutico con la primera línea de tratamiento

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta **tecnología**, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej: Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta con enfermedad cardiovascular conocida definida como historia de Infarto agudo de miocardio, infarto silente, angina inestable, procedimientos de revascularización coronaria o enfermedad cardiovascular aterosclerótica significativa certificada por métodos diagnósticos invasivos o no invasivos que además cumplan las siguientes características:

- a. Presenten falla para alcanzar el objetivo terapéutico en las cifras de LDL, luego de al menos dos regímenes de tratamiento hipolipemiente sumados a la dieta estricta de al menos un mes de tratamiento cada uno. Estos regímenes terapéuticos deben consistir en al menos una estatina (atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina) a la máxima dosis en combinación con ezetimibe y habiendo constatado la adherencia.
- b. Sean mayores de 18 años
- c. No presenten historia de falla renal severa o falla hepática
- d. Si es mujer en edad fértil, no debe estar embarazada o planear estar embarazada durante el tratamiento



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej: Alirocumab inyecciones subcutáneas de 75-150 mg cada dos semanas sumados a la máxima dosis tolerable de estatinas.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura de los tratamientos con alirocumab el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: Documentación de nivel compromiso cardiovascular por métodos invasivos o no invasivos; valores de colesterol total, LDL, HDL, Triglicéridos, función renal y hepatograma; antecedentes de tratamiento previo; certificación por parte del médico tratante que el paciente se encuentra cumpliendo dieta estricta y que no logra el objetivo terapéutico de LDL a pesar del máximo tratamiento hipolipemiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. salud OM de la. World Health Statistics. 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1>.
2. Vos T. Assessing Cost-Effectiveness in Prevention. 2010. https://public-health.uq.edu.au/files/571/ACE-Prevention_final_report.pdf.
3. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-2497.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 PART B):2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
5. Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Hear J*. 2008;29(21):2625-2633. doi:10.1093/eurheartj/ehn422
6. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *Bmj*. 2008;337:a2423. doi:10.1136/bmj.a2423
7. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2018;319(15):1566-1579. doi:10.1001/jama.2018.2525
8. Manniello M, Pisano M. Alirocumab (Praluent): First in the New Class of PCSK9 Inhibitors. *P t*. 2016;41(1):28-53.
9. Lo Surdo P, Bottomley MJ, Calzetta A, et al. Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH. *EMBO Rep*. 2011;12(12):1300-1305. doi:10.1038/embor.2011.205
10. Stein EA, Swergold GD. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(3):310. doi:10.1007/s11883-013-0310-3
11. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem*. 2007;282(25):18602-18612. doi:10.1074/jbc.M702027200
12. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibodies for Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2016;164(9):600-607. doi:10.7326/m15-2994
13. Administration F and D. PRALUENTTM (alirocumab) injection, for subcutaneous use. 2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125559Orig1s0001bledt.pdf.
14. Medicamentos AE de. Praluent (alirocumab). 2018. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003882/human_med_001915.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
15. ANMAT. Disposición n° 6924. 2017. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2017/Dispo_6924-17.pdf.
16. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011748. doi:10.1002/14651858.CD011748.pub2
17. PP T, G W, SR G, et al. - Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and. *J Am Hear Assoc*. 2017;6(10).
18. XL Z, QQ Z, L Z, et al. - Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *BMC Med*. 2015;13(123):15-358.
19. KK R, <http://orcid.org/---060X> I-O, LA L, et al. - Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1479-1489.
20. KK K, CW N, TH C, et al. - A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South. *J Clin Lipidol*. 2018;12(1):162-172.
21. M ES, CP C, DJ B, et al. - Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Ezetimibe Over 2 Years (from ODYSSEY). *Am J Cardiol*. 2017;120(6):931-939.
22. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. 2018;(1533-4406 (Electronic)).
23. Excellence NI for H and C. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393/chapter/1-Recommendations>.
24. Argentina B de la N. Cotización del Dólar. <http://www.bna.com.ar/Personas>. Published 2018.
25. Giorgi M. ISPOR Scientific Presentations Database - Presentation Details. <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/87897>. Accessed December 18, 2018.

26. Excellence NI for H and C. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>.
27. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-1282. doi:10.1016/j.cjca.2016.07.510
28. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Supplement 2):1-87. doi:10.4158/EP171764.APPGL
29. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-2192. doi:10.1161/cir.0000000000000297
30. Dislipemias G de T de la SE de C (ESC) y la EAS (EAS) sobre el T de las. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. 2016. http://apps.wiley.com/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90460573&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=34&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v70n02a90460573pdf001.pdf&anuncioPdf=ERROR_publi_pdf.
31. Cardiología SA de. Recomendaciones para el uso de inhibidores de PCSK9. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología. 2017. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/06/documento-de-posicion-recomendaciones-para-el-uso-de-inhibidores-de-PCSK9.pdf>.
32. MINISTERIO DE SANIDAD SSEI. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. 2017. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf.
33. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Cons. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):92-125. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.519
34. Recursos FN de. No Title. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/alirocumab>. Published 2018.
35. Ministerio de Salud Gobierno de Colombia. POS Pópuli. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprevio.aspx?value=H4sIAAAAAA AEAGNgZGBg%2BA8EIBoE2EAMw5LMgnxbI7Wk0uLC0tSURNsMID8nsyA1NzMxryS1WK0sMSe%2FyFbXsAaGuAGIK1hVSQAAAA%3D%3D#search1>. Accessed October 1, 2018.
36. Decreto A, De R, Explícitas G, Salud EN. LISTADO DE PRESTACIONES ESPECÍFICAS.; 2016. http://www.farma-erp.cl/biblioteca/Listado_Prestaciones_Especificas_Anexo_Decreto_AUGE_2016.pdf. Accessed October 29, 2018.
37. GENERAL CDES. CUADRO BÁSICO Y CATÁLOGO DE INSUMOS DEL SECTOR SALUD. 2016. <http://www.csg.gob.mx/contenidos/CB2013/medicamentos/actualizacion.html>.
38. Policy AG broader NM. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=alirocumab>. Published 2018.
39. Aetna. Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. <http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/MISC/PCSK9.html>. Published 2018.
40. Cigna. Alirocumab. <https://www.cigna.com/individuals-families/health-wellness/hw/medications/alirocumab-d08374a1>. Published 2018.
41. Bundesausschuss DG. No Title. <http://www.english.g-ba.de/sys/search/?suchbegriff=alirocumab&submit=Find>. Published 2018.
42. Assessment CCO for HT. alirocumab. 2015. <https://cadth.ca/alirocumab>.
43. Anthem. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) Inhibitors. https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_c182635.htm. Published 2018.
44. Aetna. Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan Subject: Antilipidemic Agents - HMG CoA Reductase Inhibitors. <http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2013/CV2013/antilipidemic-agents-hmg-coa-reductase-inhibitors.html>. Accessed September 25, 2018.
45. (HAS) HA de S. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION Alirocumab. 2016. https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2730223.
46. Ministerio de Salud SALUD PÚBLICA. Resolución 310/2004. Ministerio de Salud SALUD PÚBLICA Resolución 310/2004 Modificación de La Resolución N° 201/2002, Mediante La Cual Se Aprobó El Programa Médico Obligatorio de Emergencia (PMOE). <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Accessed October 1, 2018.
47. Superintendencia de Servicios de Salud. SUR. 2016.