

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-283/V1/17062024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de inclisirán (Leqvio®) en hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta

Fecha de publicación: 17 de junio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Inclisirán (Leqvio®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Seguridad.....	5
Discusión.....	6
Conclusión.....	10
Grupo de expertos.....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	18

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en la mayoría de los países industrializados, incluyendo España (1), y constituyen un problema de salud pública prioritario, al ser responsables de la pérdida de muchos años potenciales de vida y representar una gran carga económica para el sistema de salud (2).

En el año 2020, las enfermedades vasculares fueron la primera causa de mortalidad femenina (264,7 muertes por cada 100.000) y la segunda entre los varones (241,1) en España, por detrás del cáncer. Dentro del grupo de 40 a 79 años, las enfermedades vasculares fueron la segunda causa de muerte (19,4%); mientras que ocuparon la primera posición en el grupo de mayores de 79 años (27,3%) (3).

En España, la obesidad, la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA) son los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes (4). Aproximadamente, un 25% de los pacientes que consultan en Atención Primaria u Hospitalaria presentan dislipemia (5). Se denomina dislipemia a cualquier alteración en los niveles de los lípidos plasmáticos ya sea por exceso, por defecto o por alteración en sus funciones (6). Las más frecuentes son las hiperlipemias, entre las que destaca por su prevalencia la hipercolesterolemia. El riesgo que confiere la hiperlipemia va a depender de la magnitud y de la coexistencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular (7).

Existen distintos factores que contribuyen a la patogenia de la aterogénesis, entre los que se encuentran la disfunción endotelial (8), la dislipemia (9), la inflamación (10), factores inmunológicos, destrucción de plaquetas y el tabaquismo



(11). Sin embargo, el evento fisiopatológico fundamental es la retención en la pared arterial de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y otras lipoproteínas que contienen la apolipoproteína (apo) B (12).

El colesterol LDL es uno de los principales factores de riesgo para sufrir un infarto de miocardio (13) y constituye el factor de riesgo peor controlado, no llegando al 20% de pacientes de muy alto riesgo con adecuado control (14).

La hipercolesterolemia se clasifica en primaria y secundaria. Dentro de las primarias, se encuentran la hipercolesterolemia poligénica (HP; no familiar), que representa el 80% de la hipercolesterolemias primarias; y la hipercolesterolemia familiar (HF) (15). La HF heterocigota (HFHe) es la enfermedad monogénica más frecuente. Se trata de una enfermedad de transmisión autosómica codominante, debida a mutaciones en uno de los alelos del gen del receptor de las LDL, de su ligando apoB-100 o de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9), lo que provoca la acumulación de LDL en el plasma (16). Su prevalencia en la forma heterocigota se estima en 1:200 o 1:300 individuos en la población general (17, 18). En España, se calcula que afecta a más de 200.000 sujetos (19). En nuestro país, el estudio SAFEHEART, en el que colaboran 30 hospitales del Sistema Nacional de Salud, con unos 5.000 pacientes con diagnóstico genético de HF y mediana de seguimiento de 12 años, proporciona datos de práctica clínica real (20).

Las modificaciones en el estilo de vida son una de las estrategias más importantes para intentar reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia, ya que influyen sobre otros factores de riesgo cardiovascular y constituyen la primera línea de tratamiento (21). Actualmente, las estatinas constituyen el tratamiento farmacológico de elección en las hipercolesterolemias que no se controlan con las modificaciones del estilo de vida (6). Sin embargo, aunque son fármacos seguros (22), en ocasiones los pacientes son intolerantes a los mismos y deben suspender el tratamiento, fundamentalmente debido a problemas musculares (23). Por otra parte, muchos pacientes no alcanzan el nivel objetivo de C-LDL a pesar del tratamiento intensivo con estatinas. Antes de cualquier intensificación del tratamiento es necesario reevaluar la adherencia del paciente al tratamiento farmacológico y a los cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio).

En pacientes con HF, el tratamiento se basa en una combinación de estilo de vida y tratamiento farmacológico intensivo de la hipercolesterolemia con estatinas, con o sin otros fármacos hipolipemiantes (ej.: ezetimiba, resinas, etc.) (6, 21). La aféresis de LDL es un tratamiento adicional a considerar, aunque presenta limitaciones prácticas (6, 21).

En los últimos años, se dispone también de los inhibidores de la PCSK9 (evolcumab y alirocumab), los cuales suponen opciones terapéuticas para pacientes con HF o enfermedad vascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica). También se dispone del ácido bempedoico (solo o en combinación a dosis fijas con ezetimiba) en hipercolesterolemia primaria (HFHe y no familiar) y en enfermedad cardiovascular. Estos suponen una opción en pacientes que presentan un c-LDL fuera de los objetivos recomendados en las principales guías (6, 21) a pesar del tratamiento intensivo con estatinas, y también en cualquiera de los grupos anteriores en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas (24-27).

La disminución de los niveles de C-LDL se relaciona con una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular tanto en prevención primaria (28) como en secundaria (29). En este sentido, el objetivo último del tratamiento hipolipemiente ha de ser la reducción de los eventos cardiovasculares, entre los que se incluyen: muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio e ictus. Por lo tanto, ésta es la variable compuesta recomendada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para evaluar la eficacia de los hipolipemiantes en el contexto de los ensayos clínicos de morbimortalidad (30).

En la tabla 1 del anexo se muestran algunas características diferenciales de inclisiran con alirocumab, evolcumab y ácido bempedoico.

Inclisirán (Leqvio®)

Inclisirán 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 tolerada de una estatina o,
- solo 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.

Se presenta en forma de solución inyectable en jeringa precargada para administración por vía subcutánea. La posología recomendada es de 284 mg de inclisirán administrada en una dosis inicial, otra a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses. Se administra de forma subcutánea en el abdomen, y algunos lugares alternativos de inyección son la parte superior del brazo o el muslo. Está previsto para administrarse por un profesional sanitario.

Farmacología

Inclisirán es un ARN pequeño de interferencia (siRNA) sintetizado químicamente, que a nivel hepático reduce la síntesis de la PCSK9, incrementando el reciclado y la expresión del receptor de LDL en la superficie celular de los hepatocitos, y reduciendo los niveles circulantes de C-LDL. Desde este punto de vista, constituye un nuevo mecanismo de acción dirigido a la diana terapéutica de la proteína PCSK9.

Eficacia

La evaluación de la eficacia de inclisirán para disminuir el C-LDL se basó en 3 ensayos clínicos pivotaes de fase 3, en los que participaron un total de 3.660 pacientes: el estudio ORION-9, llevado a cabo en pacientes con HF heterocigota; el ORION-10, en pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica; y el ORION-11, en pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica o equivalentes de riesgo (diabetes tipo 2, HF, o un riesgo $\geq 20\%$ de sufrir un evento cardiovascular a 10 años según la fórmula de Framingham). La duración de los 3 estudios fue de 18 meses (540 días). En los 3 estudios se utilizó la misma pauta posológica: inclisirán sódico 300 mg (equivalente a 284 mg de inclisirán) en forma de inyección subcutánea los días 1, 90, 270 y 450. Esta pauta posológica deriva de los resultados del estudio fase 2 ORION-1 (31).

Los 3 estudios fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Para evaluar la eficacia de inclisirán como terapia añadida en pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes, todos los pacientes incluidos debían presentar elevación de C-LDL (umbral específico según el estudio) a pesar de estar en tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas antes de la inclusión, independientemente de seguir tratamiento con otros hipolipemiantes como ezetimiba. Los pacientes incluidos que no recibieron tratamiento con estatinas habían de ser intolerantes a las mismas, tras haber probado con al menos 2 fármacos de ese grupo. Se excluyeron pacientes que hubieran estado en tratamiento con anticuerpos inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) en los 3 meses previos a la inclusión, así como aquellos que hubieran tenido algún evento cardiovascular relevante en el mismo periodo o que presentaran niveles de triglicéridos ≥ 400 mg/dL en el momento de la inclusión. La asignación del tratamiento se estratificó según uso actual de estatinas u otro tratamiento modificador de lípidos (en ORION-9 y -11 también se estratificó por país).

Las co-variables primarias de eficacia en los 3 estudios fueron el porcentaje de cambio del valor basal de C-LDL a día 510 y el porcentaje de cambio de C-LDL ajustado por el tiempo desde el día 90 y hasta el día 540 respecto al basal. El análisis se hizo por intención de tratar. Como variables secundarias se incluyeron: cambio absoluto del valor basal de C-LDL a día 510, cambio absoluto de C-LDL ajustado por el tiempo desde el día 90 y hasta el día 540, y el porcentaje de cambio a día 510 con respecto al basal en los niveles de PCSK9, colesterol total, ApoB y colesterol no HDL.

En el estudio ORION-9 (32) se seleccionaron 617 pacientes, aunque finalmente se aleatorizaron 482 pacientes, de los cuáles el 27% presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular, el 42% eran hipertensos y el 10% diabéticos. La edad media era de 55 años. Los niveles medios basales de C-LDL fueron de 151,4 mg/dL en el grupo experimental y de 154,7 mg/dL en el grupo control. La mediana de triglicéridos fue de ~120 mg/dL en ambos grupos y los niveles medios de PCSK9 fueron de 452 mcg/L en el grupo experimental y de 429 mcg/L en el grupo control. El 90,5% de los pacientes estaba en tratamiento con estatinas (la mayoría con estatinas de alta potencia) y un 53% en tratamiento además con ezetimiba. El diagnóstico de HF heterocigota se basó en un test genético confirmatorio o en los criterios fenotípicos de Simon Broome. Los pacientes incluidos debían tener unos niveles basales de C-LDL de al menos 100 mg/dL a pesar de estar en tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas o ser intolerante a las mismas, independientemente de recibir tratamiento con ezetimiba. En el grupo experimental, los niveles de C-LDL descendieron un 41,2% en el día 510 con respecto a la basal, comparado con un incremento del 8,4% en el grupo placebo, siendo la diferencia entre ambos grupos de -49,5% (IC95%: -55,0 a -44,0; $p < 0,0001$). En relación a la segunda co-variable primaria, el porcentaje de cambio del valor de C-LDL ajustado por tiempo desde el día 90 y hasta el día 540 respecto al basal, éste fue de un descenso del 38,1% en el grupo experimental, frente a un incremento del 6,2% en el grupo placebo, siendo la diferencia entre ambos grupos de -44,3% (IC95%: -48,5 a -40,1; $p < 0,0001$).

Inclisiran también se asoció con una reducción del resto de parámetros lipídicos como colesterol total, colesterol no-HDL, apo B y lipoproteína (a) y de los niveles de PCSK9 frente a placebo, así como en un aumento de los niveles de C-HDL. Los estudios ORION-10 y ORION-11 se publicaron conjuntamente (33) dado que presentaban un diseño casi idéntico. En el estudio ORION-10 se aleatorizaron 1.561 pacientes de un total de 2.329 inicialmente seleccionados, mientras que en el estudio ORION-11 se aleatorizaron 1.617 pacientes de los 2.381 seleccionados al inicio. Los pacientes incluidos debían tener unos niveles basales de C-LDL de al menos 70 mg/dL (y de al menos 100 mg/dL en los pacientes con equivalentes de riesgo cardiovascular incluidos en ORION 11) a pesar de estar en tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas o ser intolerante a las mismas, independientemente de recibir tratamiento con ezetimiba. Las características de la población incluida en ambos estudios fueron similares en relación a la edad y el sexo. La edad media era de 66 años en ORION-10 y de 65 años en ORION-11. En ORION-10 se incluyeron un mayor porcentaje de pacientes con diabetes e hipertensión, mientras que en ORION-11 se incluyó un porcentaje mayor de pacientes con HF heterocigota. En ambos estudios se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. Sin embargo, en ORION-11 se incluyeron también 203 pacientes (12,6%) con equivalentes de riesgo cardiovascular, de los cuáles el 65% tenía diabetes mellitus, el 14,8% tenía HF heterocigota y el 20,2% un riesgo cardiovascular $\geq 20\%$ predicho a 10 años evaluado según la fórmula de Framingham. Los niveles medios basales de C-LDL fueron de $104,7 \pm 38,3$ mg/dL y de $105,5 \pm 39,1$ en cada estudio, respectivamente. La mediana de triglicéridos fue de ~128 mg/dL en ORION-10 y de ~135 mg/dL en ORION-11. Los niveles medios de PCSK9 fueron de ~420 mcg/L en ORION-10 y de ~355 mcg/L en ORION-11. Aproximadamente el 90-95% de los pacientes incluidos estaba en tratamiento con estatinas, mientras que sólo el 7-10% lo estaba con ezetimiba. El porcentaje de pacientes con estatinas de alta intensidad era superior en ORION-11 (78,6% vs. 68,0%).

Respecto al estudio ORION-10, en el grupo experimental, los niveles de C-LDL descendieron un 56,3% en el día 510 con respecto al valor basal, comparado con un incremento del 1,3% en el grupo placebo, siendo la diferencia entre ambos grupos de -57,6% (IC95%: -60,9 a -54,4; $p < 0,0001$). En relación a la segunda co-variable primaria, el porcentaje de cambio de C-LDL ajustado por tiempo desde el día 90 y hasta el día 540 respecto al basal, éste fue de un descenso de 51,3% en el grupo experimental, frente a un incremento del 2,5% en el grupo placebo, siendo la diferencia entre ambos grupos de -53,8% (IC95%: -56,2 a -51,3; $p < 0,0001$).

En el estudio ORION-11, en el grupo experimental, los niveles de C-LDL descendieron un 49,3% a día 510 con respecto a la basal; comparado con un incremento del 4,2% en el grupo placebo, siendo la diferencia entre ambos grupos de -53,5% (IC95%: -56,7 a 50,4; $p < 0,0001$). En relación a la segunda co-variable primaria, el porcentaje de cambio de C-LDL ajustado por tiempo desde el día 90 y hasta el día 540 respecto al basal, éste fue de un descenso de 46,6% en el grupo

experimental, frente a un incremento del 3,4% en el grupo placebo, siendo la diferencia entre ambos grupos de -49,9% (IC95%: -52,3 a -47,6; $p < 0,0001$).

En ambos estudios, los pacientes en el grupo experimental experimentaron una mejoría en el resto de parámetros lipídicos al compararlos con el grupo placebo incluyendo los niveles de colesterol total, colesterol no-HDL y apo-B ($p < 0,001$ para las 3 comparaciones). Inclisiran también logró disminuir los niveles de triglicéridos y aumentó los niveles de HDL a día 510.

En los 3 estudios se analizó como variable exploratoria preestablecida los eventos cardiovasculares (muerte por causa cardiovascular, parada cardíaca, infarto de miocardio e ictus), no habiéndose identificado diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en ninguno de los estudios: la incidencia de eventos cardiovasculares fue similar en ambos grupos en ORION-9 (4,1% con inclisiran y 4,2% con placebo) e inferior para inclisiran en ORION-10 (7,4 vs. 10,2%) y en ORION-11 (7,8 vs. 10,3%). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa ni en la mortalidad de causa cardiovascular. Sin embargo, debe considerarse que son análisis exploratorios.

En la tabla 2 del anexo se presentan los resultados en las variables co-primarias de eficacia de inclisiran de los estudios ORION-9, ORION-10 y ORION-11.

Seguridad

Durante el desarrollo clínico un total de 4.332 sujetos recibieron al menos una dosis de inclisiran, de los cuáles, 2.118 lo hicieron a la dosis establecida en ficha técnica (300 mg). Más de 1.500 pacientes recibieron la dosis de 300 mg durante al menos 18 meses.

Un 94% de los participantes completaron los estudios fase III (94,4% en el grupo inclisiran y 92,8% en el grupo placebo). De forma general, en los estudios fase III, la incidencia y el tipo de eventos adversos reportados fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Los eventos notificados con mayor frecuencia en el grupo de pacientes tratados con inclisiran fueron: diabetes mellitus, nasofaringitis, artralgia, lumbalgia, infección del tracto urinario, diarrea, bronquitis, tos, cefalea, angina de pecho, vértigo, dolor en extremidades, disnea y reacciones locales en el lugar de administración. Por el contrario, los eventos notificados con mayor frecuencia en el grupo con placebo fueron: artrosis, elevación de los niveles de CPK, dolor torácico de origen no cardíaco y gripe. Las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas, salvo en el caso de las reacciones locales en el lugar de administración, siendo más frecuentes en el grupo experimental (placebo 1,8% frente a inclisiran 8,2%). La relevancia clínica de este efecto adverso fue leve o moderada en la mayoría de los casos y se resolvió sin secuelas en todos los casos. No se observaron diferencias destacables entre grupos en la incidencia de eventos adversos que llevaran a la discontinuación del tratamiento.

La incidencia de eventos adversos clasificados como graves fue superior en el grupo placebo (15,3%) que en el grupo de inclisiran (13%). Los efectos adversos graves más frecuentes fueron: infarto de miocardio (1,5% con placebo vs. 0,8% con inclisiran), enfermedad arterial coronaria (0,9% vs. 1%) e insuficiencia cardíaca congestiva (0,6% vs. 0,4%).

No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos a nivel neurológico, hepático, renal y oftalmológico en ambos grupos. Sin embargo, un porcentaje ligeramente superior de pacientes en el grupo tratado con inclisiran presentó peores resultados en cuanto a control glucémico y elevaciones de ALT o AST potencialmente significativas a nivel clínico (19,7% vs. 13,6% y 17,2% vs. 11,1%, respectivamente).

En relación a las muertes ocurridas en el contexto de los ensayos clínicos fase III, no se pudieron establecer patrones ni diferencias claras entre ambos grupos. La muerte de causa cardíaca fue de 0,7% [$n=13$] en el grupo de pacientes tratados con inclisiran y de 0,5% [$n=9$] en el grupo placebo. Dado el pequeño tamaño muestral no es posible extraer conclusiones. Están en marcha dos ensayos clínicos, los ensayos ORION-4 y VICTORION-2P, en los que se evaluarán los

eventos cardiovasculares en un total de 30.000 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y sus resultados se esperan para los años 2026 y 2027, respectivamente (34).

Los análisis de subgrupos realizados en relación a pacientes con función renal normal, insuficiencia renal leve o moderada no revelaron diferencias en cuanto a seguridad. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son escasos. En relación a la seguridad en pacientes con insuficiencia hepática, no se observaron problemas de seguridad. No se han evaluado casos de insuficiencia hepática grave, por lo que debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

La seguridad de inclisiran más allá de los 18 meses se ha evaluado en los estudios ORION-3 y ORION-8, y continúa en evaluación en los estudios ORION-4 y VICTORION-2P. El estudio ORION-3 (35) muestra que inclisiran tiene el mismo perfil de seguridad que los ensayos pivotaes tras cuatro años de seguimiento.

Valoración del beneficio clínico

Inclisiran ha demostrado reducir los niveles de C-LDL en pacientes con HF heterocigota, enfermedad cardiovascular aterosclerótica o equivalentes de riesgo con niveles basales elevados de C-LDL a pesar del tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas, salvo intolerancia o contraindicación, solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes. Los niveles medios de C-LDL de los pacientes incluidos fueron de 153 mg/dL en los pacientes con HF heterocigota y de 104-105 mg/dL en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o riesgo cardiovascular equivalente. El tratamiento con inclisiran durante 18 meses se asoció a una reducción porcentual de los niveles de C-LDL de -45 a -57 y a una reducción absoluta de -50 a -60 mg/dL.

Sin embargo, a día de hoy no se dispone de datos de eficacia en términos de reducción de eventos o mortalidad cardiovascular (están en marcha los estudios ORION-4 y VICTORION-2P), y tan solo se dispone de datos exploratorios de los 3 ensayos pivotaes que no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento.

De forma general, en los estudios fase III, la incidencia y el tipo de eventos adversos reportados fueron equivalentes en ambos grupos de tratamiento, con excepción de las reacciones locales en el sitio de la inyección que, en general, fueron leves y autolimitadas.

Discusión

El desarrollo clínico de inclisiran se basa en varios ensayos clínicos agrupados bajo el acrónimo ORION, diseñados para evaluar la seguridad y la eficacia de inclisiran para reducir los niveles de C-LDL en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y en pacientes con HF heterocigota que no alcanzan los objetivos terapéuticos de C-LDL.

Inclisiran ha demostrado disminuir de forma significativa los niveles de C-LDL. Asimismo, produce un efecto consistente en otros parámetros lipídicos, como la apo-B, el colesterol no HDL, el colesterol total o la lipoproteína (a).

En el estudio ORION-9 se seleccionaron 617 pacientes y finalmente se aleatorizaron 482. 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. En el estudio ORION 10, de los 2.329 pacientes inicialmente seleccionados, 768 (33%) no se llegaron a aleatorizar, mayoritariamente por no cumplir los criterios de inclusión o por cumplir criterios de exclusión. 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. La exclusión en los estudios ORION-10 y ORION-11 de aproximadamente un 32% de los pacientes,

que inicialmente eran considerados candidatos a recibir éste, hace que la población incluida en los ensayos clínicos no sea tan representativa de la población diana como sería deseable.

Por el momento inclisrán no dispone de ensayos clínicos propios que evalúen la prevención de la morbimortalidad cardiovascular como objetivo principal, aunque están en marcha los estudios ORION-4 y VICTORION-2P, para evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares

Acerca de la seguridad, se ha estudiado en un número relevante de pacientes (~1700 sujetos en cada uno de los grupos de inclisrán y placebo) aunque los datos se limitan a los 18 meses. Más allá de 18 meses, se dispone de los resultados del estudio ORION-3, que muestra que inclisrán tiene el mismo perfil de seguridad que los ensayos pivotaes tras cuatro años de seguimiento. Un análisis posthoc (36) de 7 ensayos clínicos con inclisrán (ORION-1, -3, -5, -8,-9, -10 y -11) y que incluyó 3.576 pacientes tratados con inclisrán hasta 6 años, no identificó nuevas señales de seguridad.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio ORION-3 (35), que se trata de la extensión abierta a largo plazo del estudio de fase 2 y controlado con placebo ORION-1. En ORION-3 se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o en prevención primaria de alto riesgo y C-LDL elevado a pesar de recibir dosis máximas toleradas de estatinas u otros hipolipemiantes, o intolerantes a estatinas, que hubieran completado el estudio ORION-1. De los 370 pacientes que en ORION-1 recibieron inclisrán, 290 continuaron con el mismo durante ORION-4 (brazo de sólo inclisrán), y de los 127 que habían recibido placebo 92 pasaron a recibir durante el primer año 140 mg de evolocumab cada dos semanas y posteriormente recibieron inclisrán 300 mg cada 6 meses (brazo de switch). La variable principal de eficacia fue el cambio en el C-LDL desde el inicio de ORION-1 hasta el día 210 de la fase de extensión abierta, únicamente en el brazo de sólo inclisrán, y la reducción fue de -47,5% (IC95% 50,7 a 44,3). Como variables secundarias y exploratorias se evaluaron los cambios absolutos en el C-LDL, los niveles de PCSK9 a los 4 años en ambos brazos y la seguridad. A los 4 años, las reducciones de C-LDL se mantuvieron. Los efectos adversos se reportaron de forma similar en ambos brazos de tratamiento. En este brazo de switch, se observó que durante el año de tratamiento con evolocumab la reducción media del c-LDL fue del 61,0% (95% CI 64,5-57,4), mientras que durante el tiempo de tratamiento con inclisrán, la reducción media de cada año fue de 47,9 % (-51,8 a -44,0), 45,4 % (-50,8 a -40,1), y 43,9% (-49,5 a -38,3), respectivamente, lo que refleja una reducción del C-LDL promedio de 3 años del 45,3% (-49,7 a -40,9). La proporción de pacientes que lograron una reducción >50% de c-LDL varió en el grupo switch, siendo mayor durante el tratamiento con evolocumab." El brazo de solo inclisrán tomó como nivel de C-LDL basal el del ORION-1, mientras que el brazo de switching usó el basal de ORION-3. El estudio no fue diseñado para comparar formalmente evolocumab e inclisrán, sino que el switching sirvió para evaluar la facilidad, seguridad y eficacia de la transición a otro fármaco.

Los niveles elevados de C-LDL, especialmente si se mantienen en el tiempo, se asocian con un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Este riesgo es mayor en pacientes con HF, que presentan generalmente niveles de C-LDL \geq 190 mg/dL y se suelen asociar a niveles elevados de lipoproteína (a) (7, 37). Desde el punto de vista clínico, se acepta que la disminución de los niveles de C-LDL mediante el aumento de la expresión de receptores de LDL en la superficie del hepatocito, disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares arterioescleróticos (12).

Las estatinas son el fármaco de primera línea en el tratamiento de las dislipemias y el fármaco hipolipemiente de elección en todos los casos. Las recomendaciones internacionales sugieren combinar otro hipolipemiente en aquellos casos en los que la monoterapia con estatinas no sea suficiente para alcanzar los objetivos establecidos (34). Sin embargo, el nivel de C-LDL a partir del cual se obtiene un beneficio relevante en eventos cardiovasculares según la situación clínica es objeto de discusión (6,37). Por ejemplo, la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) establece para estos dinteles que pueden variar entre 70 mg/dL y 160 mg/dL en diversos subgrupos de pacientes, con una recomendación fuerte cuando el NNT a 5 años es $<$ 25 (38). Por ejemplo, la SEA establece una recomendación fuerte para prevención secundaria en pacientes con LDL $>$ 70 mg/dL con enfermedad coronaria recurrente o multivaso no

revascularizable, en enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática aislada o enfermedad polivascular (afectación de 2 o más territorios), mientras que la recomendación es fuerte en HFHe con menos de 4 factores de riesgo asociados solo si el C-LDL > 160 mg/dL.

De acuerdo a las guías ESC/EAS 2019 para el manejo de las dislipemias (6), se recomienda combinar otros hipolipemiantes en aquellos casos en los que la monoterapia con estatinas no sea capaz de disminuir los niveles de colesterol LDL por debajo de 70 mg/dL (y un 50% respecto a su nivel basal), en pacientes de alto riesgo; o de 55 mg/dL (y un 50% respecto a su nivel basal) en pacientes de muy alto riesgo (incluyendo aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica). Según estas guías de práctica clínica, las recomendaciones sugieren combinar estatinas de alta intensidad o con la mayor dosis tolerada, con ezetimiba y/o iPCSK9. En prevención secundaria, se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9 para pacientes con riesgo muy alto cuando no se alcanza el objetivo de cLDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada con ezetimiba (recomendación IA). Para pacientes con HF y riesgo muy alto (es decir, con eventos cardiovasculares u otro factor de riesgo mayor) que no alcanzan el objetivo de cLDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba, se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9 (recomendación IC).

El objetivo de tratamiento de las dislipemias es prevenir la morbimortalidad cardiovascular. La reducción relativa del riesgo cardiovascular es proporcional al valor absoluto del cambio de C-LDL (28, 29), y la reducción del C-LDL es un fuerte marcado subrogado de la reducción del riesgo cardiovascular. En relación a los niveles de C-LDL y beneficio cardiovascular, existe evidencia con los últimos ensayos con ezetimiba e iPCSK9 que con niveles muy bajos de C-LDL se siguen obteniendo beneficios clínicos (39-41).

Sin embargo, hasta la fecha, incluirán no dispone de datos propios de eficacia en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular. Solo se dispone de datos exploratorios de los 3 ensayos pivotaes, en los que se analizó como variable exploratoria preestablecida los eventos cardiovasculares, no habiéndose identificado diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en ninguno de los estudios. Actualmente, están en marcha dos ensayos clínicos de incluirán controlado con placebo en 30.000 pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica establecida, para evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares (ORION-4 y VICTORION-2P) (34, 42), cuyos resultados se esperan para 2026 y 2027, respectivamente.

Otras opciones disponibles en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, serían los anticuerpos iPCSK9 evolocumab y alirocumab, así como ácido bempedoico, frente a los cuales incluirán no se ha comparado directamente. Incluirán hace su efecto a través de la inhibición de la PCSK9 como los anticuerpos iPCSK9, evolocumab y alirocumab, pero con un mecanismo de acción distinto.

Alirocumab y evolocumab han mostrado reducciones del C-LDL en torno al 60% en sus respectivos estudios. Alirocumab ha demostrado disminuir sustancialmente el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, tanto en monoterapia como en combinación con estatinas. En HP (hipercolesterolemia poligénica; no familiar), HFHe e hiperlipemia mixta, la reducción de C-LDL obtenida en los ensayos clínicos a corto plazo (24 semanas) ha sido un 39%-62% (en función de la pauta posológica utilizada) mayor que con placebo y aproximadamente un 30 % mayor que con ezetimiba, con un perfil de seguridad similar al grupo comparador. Asimismo, alirocumab redujo otros parámetros lipídicos como C-no-HDL, CT, Lp (a) y produjo un aumento del C-HDL (43). Por su parte, evolocumab ha demostrado disminuir sustancialmente el C-LDL (52-66% respecto al nivel basal) en varias poblaciones de pacientes con hipercolesterolemia primaria, tanto en monoterapia como en combinación con estatinas. En HP, HFHe e hiperlipemia mixta, la reducción de C-LDL obtenida en los ensayos clínicos a corto plazo (12 semanas) ha sido un 57%-74% mayor que con placebo y un 38%-46% mayor que con ezetimiba, con un perfil de seguridad similar al grupo comparador. Asimismo, evolocumab produce un efecto consistente en parámetros lipídicos como C-VLDL, CT, Lp (a) y un aumento del C-HDL (44). En pacientes con HFHo (hipercolesterolemia familiar homocigótica), evolocumab produce una

disminución de C-LDL adicional al tratamiento habitual de entre aproximadamente el 20 y el 30% en pacientes no sometidos a aféresis y de entre aproximadamente el 10 y el 30% en pacientes con sometidos a aféresis (26).

Tanto evolocumab como alirocumab, han demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares graves en ensayos clínicos de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (6,38,41,45), aunque no existen datos en prevención primaria. En líneas generales, en pacientes que están en tratamiento con estatinas, el beneficio cardiovascular de los anticuerpos monoclonales iPCSK9 es el esperado para la reducción absoluta del C-LDL que producen y la duración del tratamiento. En el caso de evolocumab, en el ensayo clínico FOURIER, para una reducción de los niveles de C-LDL del 60%, se observó una reducción absoluta del riesgo del 1,55% en la variable compuesta de eventos cardiovasculares (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, ingreso por angina inestable o revascularización coronaria) (9,8% grupo experimental vs. 11,3% placebo) en 2,2 años de seguimiento, con una RRR del 13% (41). En el caso de alirocumab, en el ensayo clínico ODYSSEY OUTCOMES, para una reducción similar de los niveles de C-LDL en pacientes que recientemente habían padecido un síndrome coronario agudo, se observó una reducción absoluta del riesgo de eventos cardiovasculares (muerte de causa coronaria, infarto de miocardio no mortal, ictus o ingreso por angina inestable) del 1,6% (9,5% vs. 11,1%) en favor del grupo experimental, con un seguimiento de 2,8 años y una RRR del 14% (45).

El ácido bempedoico ha mostrado un efecto hipolipemiante moderado en cuatro estudios pivotaes (estudios CLEAR) en 3.623 pacientes adultos con hipercolesterolemia. En pacientes con alto riesgo cardiovascular, y principalmente en prevención secundaria (ensayos 040 y 047), la adición de ácido bempedoico a la máxima dosis tolerada de estatinas redujo el C-LDL entre el 17% y el 18% frente a placebo. Por otro lado, en el estudio con la combinación a dosis fijas de ácido bempedoico/ezetimiba en pacientes de alto riesgo (ensayo 053), la reducción del C-LDL fue del 38% en comparación con placebo. En este ensayo, la reducción del C-LDL frente al valor basal fue numéricamente mayor con ezetimiba (-23,2%) que con ácido bempedoico (-17,2%), aunque no se realizó un análisis estadístico de esta comparación porque el estudio no fue diseñado para este fin. En pacientes intolerantes a las estatinas (estudios 046 y 48), la adición de ácido bempedoico redujo el C-LDL en el rango del 21% al 28% en comparación a placebo.

La reducción del C-LDL obtenida con el ácido bempedoico y con la combinación a dosis fijas de ácido bempedoico/ezetimiba es de menor magnitud que la observada en los estudios con iPCSK9 (46,47) e inclisiran (48,49), aun cuando no existen estudios de comparación directa del ácido bempedoico frente a dichos fármacos.

En cuanto al ácido bempedoico con o sin ezetimiba, se ha autorizado recientemente la extensión de indicación para adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o de alto riesgo para reducir el riesgo cardiovascular al disminuir los niveles de C-LDL, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo. Esta nueva indicación se basa en los resultados de un ensayo clínico posautorización en intolerantes a estatinas (CLEAR Outcomes) (46,47), en el cual la reducción absoluta del riesgo de eventos cardiovasculares frente a placebo fue de 1,6% en 3,4 años de seguimiento, lo que equivale a una RAR de 0,47%/año y un NNT de 63 pacientes tratados durante 3,4 años o 213 pacientes tratados durante un año para evitar un evento de MACE de 4 componentes. Dicho efecto está en línea con lo esperado por su efecto modesto en la reducción del c-LDL. No obstante, el estudio presenta diversas incertidumbres ya que solo se vio un efecto en prevención primaria, con heterogeneidad estadísticamente significativa en comparación con prevención secundaria (si bien, no se realizó el ajuste por multiplicidad en el análisis de subgrupos). La mayoría de los pacientes estaban infratratados y solo el 11,5% recibía ezetimiba; además se observó cierta variabilidad entre regiones. Tampoco hay estudios que demuestren una reducción en morbimortalidad CV cuando se añade a un tratamiento intensivo con estatinas y ezetimiba.

Existen dos metaanálisis en red publicados donde se compara la eficacia relativa de los tratamientos hipolipemiantes no estatínicos (50,51). En uno de ellos (Toth et al), que incluyó 48 ensayos clínicos, se observa que evolocumab y alirocumab, añadidos a máxima dosis tolerada de estatinas redujeron en mayor medida el C-LDL a las 12 semanas. El otro concluye que se espera que a las 24 semanas inclisiran, alirocumab y evolocumab proporcionen reducciones



similares y clínicamente relevantes del C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia a dosis máximas toleradas estatinas que están en mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, con las limitaciones de las diferencias entre los ensayos, es difícil extraer conclusiones.

Una de las diferencias que presenta incluirán frente a otros tratamientos, especialmente frente a los iPCSK9, (evolcumab y alirocumab), es su espaciada pauta posológica (semestral), si bien debe ser administrado por un profesional sanitario.

Inclisiran ha demostrado un efecto sustancial en la reducción del c-LDL. Sin embargo, debido a que el objetivo del tratamiento de las dislipemias es prevenir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, se debe señalar como limitación que incluirán no dispone por el momento de datos de eficacia en ensayos clínicos que utilicen como variable principal una variable de morbimortalidad, al contrario que los iPCSK9 evolcumab y alirocumab, así como ácido bempedoico.

Conclusión

Inclisiran ha sido autorizado 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.

Inclisiran ha sido evaluado en combinación con estatinas a la dosis máxima tolerada y/u otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica en los que no se consigue alcanzar los objetivos terapéuticos de c-LDL a pesar del tratamiento.

En los ensayos clínicos ha mostrado su eficacia respecto a placebo observándose una reducción clínicamente relevante de en torno al 40-50% en las concentraciones de C-LDL, así como un efecto consistente en la mejora de otros parámetros lipídicos. No se dispone de datos acerca de su eficacia y seguridad proveniente de los estudios pivotaes más allá de los 18 meses de tratamiento, por lo que la información sobre su uso a largo plazo es limitada.

Una limitación es que en el momento actual no se dispone de datos sobre el efecto de incluirán en la incidencia de episodios cardiovasculares y en la mortalidad cardiovascular. Los estudios ORION-4 y VICTORION-2P, cuyos resultados se esperan para 2026 y 2027, respectivamente, darán información al respecto.

Otra incertidumbre actual es la eficacia relativa frente a otros tratamientos para la misma indicación, ya que no se dispone de comparaciones directas frente a otras opciones de tratamiento como evolcumab, alirocumab y ácido bempedoico. En este sentido, serían necesarios estudios comparados que evalúen incluirán frente a los iPCSK9 evolcumab y alirocumab

Inclisiran presenta un buen perfil de seguridad durante el periodo de tiempo evaluado, siendo las reacciones locales en el lugar de la inyección el evento adverso más destacable. En general, este efecto adverso fue leve y autolimitado.

Inclisiran es una opción de tratamiento en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular (enfermedad vascular aterosclerótica establecida, hipercolesterolemia familiar heterocigótica) cuando no se consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos de C-LDL a pesar del tratamiento intensivo con estatinas con o sin ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas. Dentro de dicho escenario, y respecto a alirocumab y evolcumab, debe considerarse que éstos sí disponen de datos de morbimortalidad CV, al contrario que incluirán. El ácido bempedoico,

debido a su efecto modesto tanto en reducción de C-LDL como de eventos CV, podría considerarse en situaciones en las que no se considere adecuado un iPCSK9 o el inclisirán.

Este posicionamiento deberá confirmarse cuando los estudios de morbimortalidad cardiovascular de inclisirán, actualmente en curso, estén disponibles.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Aterosclerosis (SEA), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar y CardioAlianza han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	Inclisirán	Alirocumab	Evolocumab	Ácido bempedoico
Presentación	Solución inyectable por vía subcutánea	Solución inyectable por vía subcutánea	Solución inyectable por vía subcutánea	Comprimido recubierto con película
Mecanismo de acción	Ruptura catalítica del ARNm de la PCSK9	Inhibidor de PCSK9	Inhibidor de PCSK9	Inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa
Posología	1 vial (284 mg) en dosis inicial, a los 3m y posteriormente cada 6m	75 mg cada 2 semanas. En pacientes que requieran una reducción mayor en el C-LDL (>60%) se puede considerar una dosis inicial de 150 mg cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas por vía subcutánea. La dosis se puede ajustar según la respuesta obtenida	En hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta, así como en enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes. En hipercolesterolemia familiar homocigótica la dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes, que se puede aumentar a 420 mg cada 2 semanas si al cabo de 12 semanas no se ha obtenido respuesta.	Un comprimido recubierto con película una vez al día.
Indicación aprobada en FT	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	Adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, y en pacientes pediátricos de 8 años y mayores con HFHe, 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	Adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, y en pacientes pediátricos a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, como complemento a la dieta: -En combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no	Adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como coadyuvante a la dieta: -En combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos para la reducción de los lípidos en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de c-LDL con la dosis máxima

	<p>dosis máxima de una estatina o,</p> <p>-Solo 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.</p>	<p>C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina o,</p> <p>-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.</p> <p>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:</p> <p>-En combinación con la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o</p> <p>-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.</p>	<p>consiguen alcanzar los niveles objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien</p> <p>-Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.</p> <p>Adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.</p> <p>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:</p> <p>-En combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o,</p> <p>-Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.</p>	<p>tolerada de una estatina, o</p> <p>-en monoterapia o en combinación con otros tratamientos para la reducción de los lípidos en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que está contraindicada una estatina.</p>
--	--	--	---	---

<p>Efectos adversos</p>	<p>Reacciones locales en el lugar de administración</p>	<p>Reacciones locales en el lugar de administración</p>	<p>Los estudios disponibles no detectan problemas de seguridad importantes asociados al empleo de evolocumab. Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de espalda, artralgia, gripe y reacción en el lugar de la inyección. Se disponen de datos de hasta 8,4 años de seguimiento que confirman el perfil de seguridad de evolocumab.</p>	<p>El ácido bempedoico fue bien tolerado en los ensayos clínicos, siendo las reacciones adversas más frecuentes: alteraciones musculares y renales, aumento de las enzimas hepáticas, hiperuricemia y otras alteraciones de laboratorio.</p>
<p>Conveniencia**</p>	<p>Pauta posológica más espaciada. Vía subcutánea. Administración por profesional sanitario.</p>		<p>Vía subcutánea. Autoadministrado por el paciente.</p>	<p>Vía oral</p>
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>No dispone de datos de morbilidad en prevención primaria o secundaria. No se ha estudiado en niños ni adolescentes. No se dispone de estudios comparativos con los iPCSK9</p>	<p>Datos sobre morbilidad cardiovascular en prevención secundaria. Actualmente no se dispone de datos en prevención primaria. No se ha estudiado en niños ni adolescentes. No se dispone de estudios comparativos con evolocumab</p>	<p>Datos sobre morbilidad cardiovascular en prevención secundaria. Actualmente no se dispone de datos en prevención primaria. No se dispone de estudios comparativos con alirocumab.</p>	<p>No se dispone de datos comparativos con los iPCSK9. No se ha estudiado en niños ni adolescentes. Efecto modesto en la reducción de c-LDL. Datos sobre morbilidad cardiovascular, aunque modestos.</p>

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración,

preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones



Tabla 2. Resultados de las variables co-primarias de los estudios ORION-9, ORION-10 y ORION-11.

	ORION-9 (N=482)		ORION-10 (N=1.561)		ORION-11 (N=1.611)	
Población	Hipercolesterolemia familiar heterocigota		Enfermedad CV arteriosclerótica		Enfermedad CV arteriosclerótica o equivalentes de riesgo CV	
	Placebo	Inclisirán	Placebo	Inclisirán	Placebo	Inclisirán
Población ITT	240	242	780	781	807	810
Dif. C-LDL día 510 respecto al basal	+8,4%	-41,2%	+1,3%	-56,4%	+4,2%	-49,3%
	-49,5% IC 95% (-55,0 a -44,0); p<0,001		-57,6% IC 95% (-60,9 a -54,4); p<0,001		-53,5% IC 95% (-56,7 a -50,4); p<0,001	
Dif. C-DLD desde día 90 y hasta 540 respecto al basal	+6,2%	-38,1%	+2,5%	-51,3%	+3,4%	-46,6%
	-44,3% IC 95% (-48,5 a -40,1); p<0,001		-53,8% IC 95% (-56,2 a -51,3); p<0,001		-49,9% IC 95% (-52,3 a -47,6); p<0,001	

CV: cardiovascular; Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; ITT: intención de tratar.

Referencias

1. Sanidad M de. Patrones de mortalidad en España, 2018. 2021.
2. Haro JM, Tyrovolas S, Garin N, Díaz-Torne C, Carmona L, Sanchez-Riera L, et al. The burden of disease in Spain: results from the global burden of disease study 2010. *BMC Med* [Internet]. 2014 Dec 5;12:236. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480438>
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2020 [Internet]. [cited 2021 Nov 21]. Available from: https://ine.es/prensa/edcm_2020.pdf
4. Cinza Sanjurjo S, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Polo García J, Velilla Zancada S, Rodríguez Roca GC, et al. Descripción de la muestra, diseño y métodos del estudio para la identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal (IBERICAN). *Med Fam Semer* [Internet]. 2020 Jan;46(1):4–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359319303739>
5. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano Aisa PL, Javier Jiménez F, Luengo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HISPALIPID. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006 Sep;127(9):331–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775306722527>
6. 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* [Internet]. 2020 Jan 1;41(1):111–88. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>
7. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P, et al. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2019 Jul;31:1–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214916819300464>
8. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* [Internet]. 1987 Dec 1;80(6):1808–11. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/113276>
9. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2010 Dec;30(12):2311–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.108.179697>
10. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in Atherosclerosis and Implications for Therapy. *Circulation* [Internet]. 2004 Jun 15;109(23_suppl_1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000131514.71167.2e>
11. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 May;43(10):1731–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109704004346>
12. 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* [Internet]. 2017 Aug 21;38(32):2459–72. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/32/2459/3745109>
13. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* [Internet]. 2004 Sep;364(9438):937–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604170189>
14. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2021;28(11):1279–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33580789>
15. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet (London, England)* [Internet]. 2021 Sep 7; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34506743>
16. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* [Internet]. 2014 Jun 24;129(25_suppl_2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>
17. Stock JK. Global Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Atherosclerosis [Internet]. 2021 Nov;337:57–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915021013617>
18. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, Vila À, Plana N, García-Gil M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):1013–22, doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.012.



19. Royo Bordonada MÁ, Lobos Bejarano JM, Millán Núñez-Cortés J, Villar Álvarez F, Brotons Cuixart C, Camaforat Babkowski M, et al. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA. Med Clin (Barc) [Internet]. 2011 Jun;137(1):30.e1-30.e13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775311002417>
20. SAFEHEART (The SpAnish Familial HypErcHolEsterolaemiA CohoRt STudy). <https://www.cholesterolfamiliar.org/estudio-safeheart/que-es/>
21. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J [Internet]. 2021 Sep 7;42(34):3227–337. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713>
22. Davis JW, Weller SC. Intensity of statin therapy and muscle symptoms: a network meta-analysis of 153 000 patients. BMJ Open [Internet]. 2021 Jun 15;11(6):e043714. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2020-043714>
23. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci [Internet]. 2015;11–23. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/aoms.2015.49807>
24. Ficha técnica de Praluent (alirocumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151031008/FT_1151031008.html [Acceso: 16 Marzo 2020]
25. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Praluent (alirocumab). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf?x30677> [Acceso: 16 Marzo 2020]
26. Ficha técnica de evolocumab (Repatha). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151016002/FT_1151016002.html [Acceso: 16 Marzo 2020]
27. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Repatha (evolocumab). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf?x30677> [Acceso: 16 Marzo 2020]
28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; B Mihaylova, J Emberson, L Blackwell, A Keech, J Simes, E H Barnes, M Voysey, A Gray, R Collins CB. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet [Internet]. 2012 Aug;380(9841):581–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612603675>
29. 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 (London, England) [Internet]. 2010 Nov 13;376(9753):1670–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067804>
30. EMA/CHMP/748108/2013. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. [Internet]. [cited 2021 Sep 21]. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209944.pdf
31. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med [Internet]. 2017 Apr 13;376(15):1430–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1615758>
32. 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 [Internet]. 2020 Apr 16;382(16):1520–30. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1913805>
33. 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 [Internet]. 2020 Apr 16;382(16):1507–19. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1912387>
34. Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular (CV) Events in Participants With Established Cardiovascular Disease (VICTORION-2P). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05030428 [Internet]. [cited 2021 Sep 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030428?term=inclisiran&draw=3&rank=18>
35. Ray K.K. et al Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. Lancet Diabetes Endocrinol . 2023 Feb;11(2):109-119
36. Scott R, Koenig W, Landmesser U, Leiter L, Raal F Schwartz G, et al. Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials OPEN ACCESS. J Am Coll Cardiol. 2023 Dec, 82 (24) 2251–2261



37. Anagnostis P, Vaitis K, Mintzioti G, Goulis DG, Mikhailidis DP. Non-coronary atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 May 3;36(5):731–40. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2020.1734783>
38. Ascaso JF, Civeira F, Guisjarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2019 May;31(3):128–39. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214916819300518>
39. Guisjarro C, Cosín-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2021 May;33 Suppl 1:25–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33966809>
40. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jun 18;372(25):2387–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039521>
41. 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* [Internet]. 2017 May 4;376(18):1713–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1615664>.
42. Gov CT. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4) [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>
43. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Praluent. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf
44. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Repatha. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf
45. 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* [Internet]. 2018 Nov 29;379(22):2097–107. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801174>
46. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023; 388:1353-64.
47. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J*. 2021; 235:104-12.
48. Leqvio (inclisiran). European Public Assessment Report (EPAR). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqvio-epar-public-assessment-report_en.pdf (Fecha de consulta: 23 de junio de 2023)
49. Leqvio (inclisiran). Ficha Técnica Autorizada. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201494001/FT_1201494001.html (Fecha de consulta: 23 de junio de 2023)
50. Toth PP, et al. *J Am Hear Assoc*. 2022; 11(18): e025551. DOI: 10.1161/jaha.122.025551.
51. Burnett H, et al. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(5):777–84. DOI: 10.1080/03007995.2022.2049164.

