

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad  
de inclisiran para el tratamiento de pacientes  
con hipercolesterolemia primaria  
(heterocigota familiar y no familiar) o  
dislipidemia mixta que no hayan logrado  
metas de C-LDL a dosis máximas toleradas de  
estatinas (sola o junto con otra terapia  
hipolipemiente), o con contraindicación o  
intolerancia a las estatinas  
(protocolo)**

**Versión 2**

**Septiembre 2021**

## **Evaluación de efectividad clínica y seguridad de inclisiran para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta**

### **Autores**

#### **Metodólogos**

Claudia Isabel Hernández. Enf, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix

Ana Milena Parra. Enf, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Jahir Soto. FT, MSc Epidemiología Clínica. Investigador de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Lina María Gómez. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia. MD, PhD(c) en Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix

Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix

### **Entidad que solicita la evaluación**

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Novartis, Colombia.

### **Fuentes de financiación**

Novartis, Colombia

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de efectividad y seguridad.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del presente protocolo se realizó de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de Novartis, Colombia. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

### **Correspondencia**

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad de inclisiran para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta**

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

<http://www.neuroeconomix.com/> - [lgomez@neuroeconomix.com](mailto:lgomez@neuroeconomix.com)

## **1. Objetivo y alcance de la evaluación**

### **1.1. Objetivo**

Determinar la efectividad clínica y seguridad de inclisirán para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta que no hayan logrado metas de C-LDL a dosis máximas toleradas de estatinas (sola o junto con otra terapia hipolipemiante), o con contraindicación o intolerancia a las estatinas.

### **1.2. Alcance**

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de inclisirán en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta frente a su(s) comparador(es). Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud.

## **2. Pregunta de evaluación**

La presente evaluación se desarrollará con base en los lineamientos establecidos en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

- En pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta que no hayan logrado metas de C-LDL a dosis máximas toleradas de estatinas (sola o junto con otra terapia hipolipemiante), o con contraindicación o intolerancia a las estatinas, ¿cuál es la efectividad y seguridad de inclisirán comparado con ezetimibe, ácido bempedólico, inhibidores de PCSK9, evinacumab, etilo de icosapente y placebo, en términos del cambio en los niveles de colesterol LDL, de la proteína PCSK-9, de colesterol total, HDL, no HDL, triglicéridos, Apo B y lipoproteína (a), de proteína C reactiva, efecto sostenido sobre el perfil lipídico con el paso del tiempo, perfil farmacodinámico y sostenido sobre la reducción del C-LD, llegada a metas, eventos cardiovasculares: infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, regresión de placa, mortalidad por cualquier causa, mortalidad por causas cardiovasculares, número de hospitalizaciones y visitas a urgencias, calidad de vida relacionada con la salud, porcentaje de adherencia, tasa de procedimientos intervencionistas (aféresis de LDL, revascularización o intervención coronaria percutánea), seguridad, eventos adversos, eventos adversos serios (diabetes, cáncer, catarata, ACV hemorrágico, deterioro cognitivo, demencia), reacciones locales, impacto a nivel hepático, gastrointestinal, respiratorio, renal, muscular y plaquetas, descompensación por falla cardíaca y discontinuación del tratamiento por eventos adversos?

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

Recepción del Advisory Board realizado por el patrocinador con expertos clínicos: De manera previa a la contratación de NeuroEconomix, el patrocinador realizó el ejercicio de construcción y validación de la pregunta de investigación para la presente evaluación. Para

## **Evaluación de efectividad clínica y seguridad de inclisiran para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta**

este proceso se contó con la participación de siete expertos clínicos en medicina interna, medicina familiar, cardiología, endocrinología o enfermedades cardiovasculares. El moderador del Advisory Board fue un experto metodólogo externo a Novartis. La construcción y validación de la pregunta de investigación siguió los requerimientos del *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (1)*, incluyendo la calificación de la importancia relativa de los desenlaces para la toma de decisiones en salud.

El patrocinador compartió al equipo de NeuroEconomix la relatoría y las grabaciones del Advisory Board, cuya calidad y objetividad fue evaluada por el equipo desarrollador. NeuroEconomix revisó de manera detallada el material compartido por el patrocinador para determinar posibles ajustes, o para determinar la necesidad de realizar una nueva consulta con expertos.

Para lo anterior, se revisaron los puntos discutidos durante el Advisory Board en relación con la población, los comparadores y los desenlaces, así mismo, se comparó dicha información con la revisión de recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC) y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- Guidelines International Network (GIN)
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- European Society of Cardiology (ESC) y European Atherosclerosis Society (EAS)
- American college of cardiology (ACC)

Se consultó la GPC de Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias (2); Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años (3); vía clínica para el uso de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (IPCSK9) en pacientes mayores de 13 años de edad (4); 2018 Guideline on the Management of Blood Cholesterol (5); Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (6).

Por otro lado, se complementó la consulta con una búsqueda rápida de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios y con la revisión de la batería de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), para evaluar el listado de desenlaces definidos en el Advisory Board (7,8).

El equipo de NeuroEconomix determinó que el ejercicio realizado por el patrocinador cumple con los requisitos y la calidad exigida en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS*, por lo cual, se decidió que no era necesario realizar una nueva consulta con expertos clínicos. Sin embargo, a partir de la revisión de la indicación aprobada para

## Evaluación de efectividad clínica y seguridad de inclisirán para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta

inclisirán a nivel internacional y la indicación sometida ante el INVIMA para la solicitud de registro sanitario, se decide emplear una población para la pregunta PICOT amplia, y considerar los grupos delimitados por los expertos clínicos en el refinamiento de pregunta como subgrupos de análisis para la evaluación. Adicionalmente, se contempla la inclusión de población resistente a estatinas como subgrupo de análisis.

Por último, se capturaron las preferencias de los pacientes en relación con los desenlaces de interés por medio de la consulta a un paciente con dislipidemia mixta.

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

<p><b>Población</b></p> <p>Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio</p>	<p>Población adulta (<math>\geq 18</math> años) con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta que no hayan logrado metas de C-LDL a dosis máximas toleradas de estatinas (sola o junto con otra terapia hipolipemiente), o con contraindicación o intolerancia a las estatinas.</p>
<p><b>Intervención</b></p> <p>La tecnología en salud de interés</p>	<p><b>Inclisirán</b></p>
<p><b>Comparación</b></p> <p>Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ezetimibe</li> <li>○ Ácido bempedóico</li> <li>○ Inhibidores de PCSK9 (Alirocumab y Evolocumab)</li> <li>○ Evinacumab</li> <li>○ Etilo de icosapente</li> <li>○ Placebo</li> </ul>
<p><b>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</b></p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambio en los niveles de colesterol LDL.</li> <li>- Cambio en los niveles de la proteína PCSK-9.</li> <li>- Cambio en los niveles de colesterol total.</li> <li>- Cambio en los niveles de colesterol HDL.</li> <li>- Cambio en los niveles de colesterol no HDL.</li> <li>- Cambio en los niveles de triglicéridos.</li> <li>- Cambio en los niveles de Apo B.</li> <li>- Cambio en los niveles de lipoproteína (a).</li> <li>- Cambio en los niveles de proteína C reactiva.</li> <li>- Efecto sostenido sobre el perfil lipídico con el paso del tiempo.</li> <li>- Variabilidad intraindividual de los niveles de C-LDL.</li> <li>- Perfil farmacodinámico y sostenido sobre la reducción del C-LDL.</li> <li>- Llegada a metas.</li> <li>- Eventos cardiovasculares.</li> <li>- Infarto agudo al miocardio.</li> </ul>

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad de inclisiran para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accidente cerebrovascular isquémico.</li> <li>- Desenlaces intermedios (regresión de placa).</li> <li>- Mortalidad por cualquier causa.</li> <li>- Mortalidad por causas cardiovasculares.</li> <li>- Número de hospitalizaciones y visitas a urgencias.</li> <li>- Calidad de vida relacionada con la salud.</li> <li>- Porcentaje de adherencia.</li> <li>- Tasa de procedimientos intervencionistas (aféresis de LDL, revascularización o intervención coronaria percutánea).</li> </ul> <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eventos adversos.</li> <li>- Eventos adversos serios (diabetes, cáncer, catarata, ACV hemorrágico, deterioro cognitivo, demencia).</li> <li>- Reacciones locales.</li> <li>- Impacto a nivel hepático, gastrointestinal, respiratorio, renal, muscular y plaquetas .</li> <li>- Descompensación por falla cardíaca.</li> <li>- Discontinuación del tratamiento por eventos adversos.</li> </ul>
<b>Subgrupos de interés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica</li> <li>- Pacientes con equivalentes de riesgo</li> <li>- Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota</li> <li>- Pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto</li> <li>- Pacientes intolerantes a las estatinas</li> </ul>
<p><b>Tiempo/tipo de estudio</b></p> <p>Corresponde al periodo de seguimiento y análisis de los desenlaces, o tipo de estudio.</p>	<p>Para los desenlaces de efectividad clínica y seguridad, el tiempo dependerá del reporte identificado en los estudios incluidos.</p> <p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (overviews, umbrella o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. En caso de no identificar revisiones sistemáticas, se realizará la búsqueda de estudios primarios.</p>
<b>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	

**3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud**

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de los expertos clínicos que participaron en el Advisory Board y del paciente respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

## Evaluación de efectividad clínica y seguridad de inclisiran para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos y por el paciente consultado. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (9).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).			Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Se contó con la participación de siete especialistas en medicina interna, medicina familiar, cardiología, endocrinología o enfermedades cardiovasculares y un paciente con diagnóstico de dislipidemia mixta.

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Un total de 26 desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos, dos fueron considerados importantes, pero no críticos. Un desenlace fue considerado de importancia limitada para la toma de decisiones. La calificación de cada desenlace se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2 Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace

Desenlace	Puntuación media del grupo
Cambio en los niveles de colesterol LDL	9 – crítico
Cambio en los niveles de la proteína PCSK-9	7 – crítico
Cambio en los niveles de colesterol total	7.5 – crítico
Cambio en los niveles de colesterol HDL	7 – crítico
Cambio en los niveles de colesterol no HDL	8.5 – crítico
Cambio en los niveles de colesterol triglicéridos	7 – crítico
Cambio en los niveles de Apo B	8 – crítico
Cambio en los niveles de lipoproteína (a)	8 – crítico
Cambio en los niveles de proteína C reactiva	7.5 – crítico
Efecto sostenido sobre el perfil lipídico con el paso del tiempo	9 – crítico
Variabilidad intraindividual de los niveles de C-LDL	3.5 – no importante
Perfil farmacodinámico y sostenido sobre la reducción del C-LDL	8 – crítico
Llegada a metas	9 – crítico

## Evaluación de efectividad clínica y seguridad de inclisiran para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta

Eventos cardiovasculares	9 – crítico
Infarto agudo al miocardio	9 – crítico
Accidente cerebrovascular isquémico	9 – crítico
Desenlaces intermedios (regresión de placa)	7 – crítico
Mortalidad por cualquier causa	9 – crítico
Mortalidad por causas cardiovasculares	9 – crítico
Número de hospitalizaciones y visitas a urgencias	8 – crítico
Calidad de vida relacionada con la salud	8 – crítico
Porcentaje de adherencia	8 – crítico
Tasa de procedimientos intervencionistas (aféresis de LDL, revascularización o intervención coronaria percutánea)	6.5 - importante
Eventos adversos	8 – crítico
Eventos adversos serios (diabetes, cáncer, catarata, ACV hemorrágico, deterioro cognitivo, demencia)	9 – crítico
Reacciones locales	6.5 - importante
Impacto a nivel hepático, gastrointestinal, respiratorio, renal, muscular y plaquetas	8 – crítico
Descompensación por falla cardíaca	7.5 – crítico
Discontinuación del tratamiento por eventos adversos	8 – crítico

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos e importantes. De acuerdo con el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (1)*, los desenlaces no importantes no se incluyen en la evaluación.

### 4. Criterios de elegibilidad

#### 4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces, subgrupos de interés y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios.

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad

## **Evaluación de efectividad clínica y seguridad de inclisiran para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta**

metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.

- Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (10). Ante la ausencia de revisiones sistemáticas se incluirán ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Se incluirán estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

### **4.2. Criterios de exclusión**

Ninguno

## **5. Metodología para desarrollar la pregunta de evaluación**

### **5.1. Búsqueda de estudios**

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (10).

#### **5.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas**

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

## **Evaluación de efectividad clínica y seguridad de inclisirán para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta**

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations* y *Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Wiley*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Wiley*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma *Ovid*), WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y *ClinicalTrials.gov*.

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “Hypercholesterolemia”, “Dyslipidemias” e “inclisirán”; incluyendo a su vez los términos correspondientes de los comparadores. La estrategia de búsqueda estará compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementará con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitará empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas. Esta estrategia se adaptará para las diferentes fuentes de información.

Se realizará además una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

### **5.1.2. Métodos de búsqueda complementarios**

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.
- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

### **5.1.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas identificadas**

Las RSL seleccionadas serán objeto de una actualización de la búsqueda de estudios primarios. Se realizará una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y WHO International Clinical Trials Registry Platform, empleando las estrategias de búsqueda diseñadas para la evaluación, limitadas por ensayos clínicos y sin restricción de idioma. Las revisiones se actualizarán con estudios publicados entre la fecha de búsqueda de la revisión de publicación más reciente y la fecha actual (la cual será indicada en el informe técnico de resultados).

### **5.2. Tamización de referencias y selección de estudios**

La tamización de referencias basada en título y resumen se efectuará por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. Dos revisores realizarán la selección de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados de estas fases se resumirán mediante un diagrama PRISMA.

### **5.3. Evaluación de la calidad de los estudios**

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones sistemáticas: AMSTAR.
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o metanálisis en red: ISPOR o IQWiG.
- Ensayos clínicos: herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

### **5.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia**

Las características y resultados de los estudios incluidos se reportarán mediante una descripción narrativa, o en tablas de evidencia. Se contemplará la posibilidad de llevar a cabo un metanálisis *de novo*, ante la ausencia de una medida combinada del efecto en las revisiones seleccionadas, o un metanálisis de comparaciones indirectas en caso de no disponer de evidencia directa entre la intervención de interés y sus comparadores, considerando previamente la disponibilidad de estudios primarios con baja heterogeneidad y un comparador común.

La calidad del conjunto de la evidencia será evaluada con el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), para lo cual se incluirá un perfil de evidencia para las comparaciones y desenlaces de interés.

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad de inclisiran para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta**

## **6. Preguntas de consulta pública**

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

**Nota:** la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

## **Referencias**

1. Díaz M, Peña E, et al. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
2. Mach F, Baigent C, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88.
3. Ministerio de salud y protección social. Guía de práctica clínica en la población mayor de 18 años. Instituto de evaluaciones tecnológicas en salud. 2014;(27).
4. Castillo CC, Vargas-uricoechea H, et al. Vía clínica para el uso de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (IPCSK9) en pacientes mayores de 13 años de edad. Bogotá D.C: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2017.
5. Grundy SM, Stone NJ, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):e285–350.
6. Nice guidance. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. 2016.
7. Ray KK, Wright RS, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1507–19.
8. Schwartz GG, Steg PG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107.
9. Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):395–400.
10. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.