



Pengaruh Evolocumab terhadap Pasien Dislipidemia dengan Intoleransi Statin Effect of Evolocumab on Patient with Dyslipidemia and Statin Intolerance

Kristiani A. Laluyan,¹ Edward Nangoy,² Jimmy Posangi²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Farmakologi Klinik dan Terapi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

E-mail: laluyanastasia@gmail.com

Received: January 11, 2023; Accepted: November 1, 2023; Published online: November 4, 2023

Abstract: Statins, lipid-lowering drugs, are used to reduce low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Although statins are well tolerated by most people, their side effects e. g. myopathy and statin intolerance have impacts on dose reduction and therapy discontinuation. Evolocumab is considered in patients with statin intolerance. This study aimed to determine the effect of evolocumab on LDL-C levels in patients with dyslipidemia and statin intolerance. This was a literature review study using literature search on three databases, namely PubMed, ClinicalKey, and ScienceDirect with the keywords Dyslipidemia AND Evolocumab AND Statin Intolerance. The results obtained seven related literatures. In general, evolocumab therapy was safe and effective in reducing LDL-C levels for patients who needed drugs to lower LDL-C. Based on the literatures, inhibition of PCSK9 activity on evolocumab had an effect on reducing LDL-C levels by 50-70%. This therapy could reduce the risk of cardiovascular diseases such as the ratio of Apo B/Apo A1, triglycerides, and total cholesterol. In conclusion, evolocumab therapy is generally safe and effective in significantly reducing LDL-C. Adverse effects caused by the therapy tend to be mild.

Keywords: dyslipidemia; low density lipoprotein cholesterol; statins; statin intolerance; evolocumab

Abstrak: Statin merupakan obat penurun lipid untuk menurunkan kolesterol *low density lipoprotein* (K-LDL) dan umumnya dapat ditoleransi dengan baik namun miopati dan efek samping lainnya serta intoleransi statin dapat mengarah ke penurunan dosis atau penghentian terapi. Pemberian evolocumab dapat dipertimbangkan pada keadaan intoleransi statin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh evolocumab terhadap kadar K-LDL pasien dengan dislipidemia dan intoleransi statin melalui suatu *literature review*. Pencarian literatur pada tiga database, yaitu PubMed, ClinicalKey, dan ScienceDirect dengan kata kunci Dyslipidemia AND Evolocumab AND Statin Intolerance. Hasil penelitian mendapatkan tujuh literatur untuk dikaji. Berdasarkan kajian literatur didapatkan terapi evolocumab umumnya aman dan efektif dalam menurunkan kadar K-LDL bagi pasien yang membutuhkan obat untuk penurunan kolesterol. yang telah didapat. Penghambatan aktivitas PCSK9 pada evolocumab berpengaruh dalam menurunkan kadar K-LDL sekitar 50-70%. Terapi tersebut dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular seperti rasio Apo B/Apo A1, trigliserida, dan kolesterol total. Simpulan penelitian ini ialah terapi evolocumab umumnya aman dan efektif dalam menurunkan kadar K-LDL secara bermakna. Kejadian yang tidak diinginkan yang ditimbulkan oleh terapi cenderung ringan.

Kata kunci: dislipidemia; kolesterol *low density lipoprotein*; statin; intoleransi statin; evolocumab

PENDAHULUAN

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan kadar fraksi lipid seperti kolesterol, kolesterol *low-density lipoprotein* (K-LDL), trigliserida (TG), dan kolesterol *high-density lipoprotein* (K-HDL) plasma.¹ Ketidakseimbangan lipid seperti peningkatan kadar K-LDL dapat meningkatkan risiko pembentukan aterosklerosis.^{2,3} Dislipidemia dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian penyakit kardiovaskular aterosklerotik dan kematian akibat penyakit kardiovaskular.^{1,4}

Menurut data hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional (RISKESDAS) tahun 2018, kadar kolesterol total abnormal (kolesterol total ≥ 200 mg/dl) pada penduduk Indonesia yang berusia 15 tahun keatas sebanyak 28,8 %.⁵ Berdasarkan data) dari badan kesehatan dunia (WHO), rata-rata kolesterol total penduduk Indonesia cenderung meningkat dalam 5 tahun terakhir yaitu dari 4,6 mmol/L (185 mg/dL) pada tahun 2013 menjadi 4,8 mmol/L (190 mg/dL) pada tahun 2018.⁶ Jumlah kasus kematian akibat kolesterol tinggi di Asia tidak menurun dan terdapat peningkatan kasus kematian sebanyak 50% akibat non-HDL yang tinggi di Asia Tenggara dalam 30 tahun terakhir.⁷ Perkiraan jumlah kasus kematian akibat K-LDL yang tinggi menurut Global Burden Disease (GBD) tahun 2019 adalah 3,78 juta kasus atau 44,3% dari total kematian penyakit jantung iskemik global dan 0,61 juta kasus atau 22,4% dari total kematian akibat stroke iskemik global.⁷

Pengelolaan dislipidemia dilakukan dengan pengendalian kadar lipid dan faktor metabolik lain, seperti hipertensi, diabetes, obesitas, dan lain-lain. Terapi dislipidemia terdiri dari terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis yaitu perubahan gaya hidup seperti olahraga, nutrisi, dan berhenti merokok. Terapi farmakologis dislipidemia yaitu dengan pemberian obat penurun kadar lipid.³

Statin merupakan obat penurun lipid untuk menurunkan K-LDL dan efektif menurunkan angka kematian dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular.^{3,8} Statin dapat ditoleransi dengan baik oleh sebagian besar orang, tetapi miopati dan efek samping lainnya dapat berpengaruh terhadap pengobatan.⁹ Intoleransi statin didefinisikan sebagai 1 atau lebih kejadian tidak diinginkan yang berhubungan dengan penggunaan terapi statin yang berdampak pada pengurangan dosis dan penghentian penggunaan terapi.¹⁰ Intoleransi statin dikaitkan dengan terapi penurun lipid yang kurang optimal dan risiko tinggi kejadian penyakit kardiovaskular berulang.¹¹ Kejadian intoleransi statin kemungkinan bervariasi berdasarkan karakteristik populasi yaitu antara 5% - 30%.¹⁰ Sekitar 60 % alasan penghentian terapi statin adalah intoleransi statin.¹²

Evolocumab merupakan terapi dislipidemia dan termasuk jenis inhibitor proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9i). Evolocumab merupakan imunoglobulin G2 monoklonal manusia yang mengikat dan menginaktivasi proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) di hepatosit, sehingga ekspresi dari reseptor low density lipoprotein (LDLR) meningkat dan mengakibatkan kadar K-LDL menurun. PCSK9 berfungsi meningkatkan K-LDL plasma dengan degradasi LDLR pada sel hati. Obat ini dipertimbangkan untuk diberikan pada pasien hiperkolestroemia familial atau terapi tambahan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang tidak mencapai target K-LDL dengan statin dosis maksimal atau pasien tidak dapat mentoleransi pemberian statin dosis tinggi.^{3,13}

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh penggunaan evolocumab terhadap pasien dislipidemia dengan intoleransi statin.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan yaitu studi *literature review*. Pencarian jurnal dari tiga database jurnal yaitu *Pubmed*, *Science Direct*, dan *ClinicalKey* dengan kata kunci Dyslipidemia AND Evolocumab AND Statin Intolerance. Hasil pencarian yang digunakan ialah artikel yang dapat

diakses *fulltext* dan tahun artikel diterbitkan yaitu 10 tahun terakhir. Skrining artikel berdasarkan judul yang sesuai dengan tema *literature review*, bahasa, serta kriteria inklusi dan eksklusi.

HASIL PENELITIAN

Pencarian jurnal dari 3 database jurnal yaitu *Pubmed*, *Science Direct*, dan *ClinicalKey* dengan kata kunci Dyslipidemia AND Evolocumab AND Statin Intolerance didapatkan sebanyak 358 jurnal. Jurnal tersebut dilakukan skrining sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Kemudian jurnal dieksklusi berdasarkan kesesuaian dengan topik pembahasan dari penelitian *literature review* dan ketersediaan *full text*. Jenis penelitian, sampel, intervensi, dan hasil penelitian dari literatur yang diperoleh kemudian dilakukan analisis. Berikut ini merupakan tabel analisis jurnal:

BAHASAN

Populasi yang dibahas dalam *literature review* adalah pasien dengan intoleransi statin. Populasi dalam penelitian yang dilakukan oleh Nissen et al¹⁴ diperoleh dengan menerapkan fase awal berupa penapisan pasien yang mengalami intoleransi statin. Fase awal tersebut dilakukan untuk memastikan pasien mengalami kejadian tidak diinginkan seperti nyeri otot yang berhubungan dengan penggunaan terapi statin (SAMS) dan bukan oleh penyebab lain.

Pemeriksaan laboratorium dalam jurnal dilakukan sekitar minggu ke-12 atau ke-24, atau 52 minggu setelah diberikan terapi. Berdasarkan hasil dari penelitian yang dikumpulkan penulis, terdapat perubahan dari kadar lipid setelah intervensi terapi evolocumab. Perubahan kadar K-LDL secara signifikan yaitu reduksi 50-70%. Penelitian open label jangka panjang Koba, et al., reduksi K-LDL pada minggu ke-24 hingga ke-52 memiliki angka yang konsisten yaitu 62%.¹⁸ Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Oren O, et al. menunjukkan penurunan K-LDL yang signifikan pada pasien usia lebih muda, pasien yang menggunakan statin intensitas tinggi, pasien dengan intoleransi statin, dan pasien dengan kadar trigliserida awal yang tinggi.²⁰ Pasien yang menerima terapi evolocumab yang mencapai kadar K-LDL < 70 mg/dL lebih banyak dari pada intervensi lain dalam penelitian Stroes E, et al., Nissen SE, et al., Sullivan D, et al., dan Koba S, et al. yaitu 18%-56%.^{15,16,17,18} Selain K-LDL, hasil pemeriksaan laboratorium yang mengalami perubahan lainnya adalah reduksi kadar kolesterol total, non-HDL, apo B, trigliserida, rasio kolesterol total/HDL-C, dan rasio apo B/apo A1 serta peningkatan HDL-C 4,5 - 7,85%.^{16-18,21,22}

Menurut Oringer CE, et al., terapi PCSK9i direkomendasikan pada pasien yang berisiko sangat tinggi intoleransi statin, seperti riwayat PJK dengan risiko tambahan lain dan memerlukan tambahan penurun K-LDL meskipun telah menggunakan terapi penurun K-LDL lain.²³ Hal ini sejalan dengan rekomendasi dari panduan pengelolaan dislipidemia tahun 2021, yaitu PCSK9i dipertimbangkan sebagai terapi untuk menurunkan K-LDL pada pasien PJK yang tidak dapat menoleransi pemberian statin.³ Kombinasi statin dan PCSK9i direkomendasikan pada pasien dengan K-LDL yang sangat tinggi atau pada pasien yang tidak dapat menoleransi pemberian statin dosis tinggi.⁴

Hasil penelitian dari jurnal yang telah dikumpulkan yaitu kejadian tidak diinginkan yang terjadi ketika diberikan intervensi terapi evolocumab cenderung ringan. Penelitian Nissen SE, et al. dan Sullivan et al., menyatakan bahwa kejadian yang tidak diinginkan yang paling sering terjadi yaitu mialgia, lalu diikuti nasofaringitis.¹⁶ Hal ini sejalan dengan penelitian Oren O, et al., yaitu myalgia merupakan kejadian terbanyak, lalu diikuti reaksi di lokasi penyuntikan.²⁰ Penelitian Koba et al. menyatakan nasofaringitis menjadi kejadian tersering lalu diikuti faringitis.¹⁸ Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian McCollum CP, et al., yaitu tidak ada efek samping yang terjadi selama penelitian.¹⁹

Kejadian tidak diinginkan yang serius pada kelompok yang diberikan intervensi evolocumab cenderung lebih sedikit. Menurut penelitian Nissen SE et al., sebanyak 9 pasien mengalami kejadian

yang serius berupa atrial fibrilasi, migrain dengan aura, dan lain-lain.¹⁶ Hasil penelitian Oren O, et al., yaitu 1 pasien dirawat karena angina pektoris tidak stabil, dan 2 pasien menjalani revaskularisasi koroner.²⁰ Menurut Koba S et al. kejadian tidak diinginkan yang serius yang terjadi selama penelitian tidak berkaitan dengan terapi.¹⁸

Kefektifan biaya dapat dipengaruhi oleh karakteristik populasi, faktor risiko penyakit kardiovaskular (PKV), efikasi, dan harga obat.²⁴ QALY (quality adjusted life years) merupakan satuan dari harapan hidup yang merupakan salah satu ukuran outcome yang potensial dalam analisis pengambilan keputusan atau analisis biaya efektivitas.²⁴ ICER untuk mengetahui besar biaya tambahan untuk setiap perubahan 1 unit efektivitas biaya. Selain studi yang telah dikumpulkan, terdapat beberapa sumber lain yang disertakan dalam pembahasan mengenai keefektifan biaya dari terapi yang dibahas. Berdasarkan hasil penelitian, McDonagh M, et al. menyatakan evolocumab memiliki dampak yang lebih baik daripada statin, tetapi harga obat yang lebih mahal berpengaruh pada efektivitas biaya.¹⁵ Hal ini sejalan dengan analisis yang dilakukan oleh Lima AO, et al. yaitu terapi evolocumab dan statin tidak hemat biaya pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan K-LDL > 100 mg/dL dibandingkan dengan terapi kombinasi statin dengan ezetimibe.²⁵

Berdasarkan analisis Alghamdi A, et al. yang menyatakan bahwa terapi evolocumab pada pasien hiperkolesterolemia familial memiliki QALY yang tertinggi, dan ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) yang terendah diikuti pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerosis yang memiliki LDL-C awal \geq 100 mg/dL dan LDL-C awal \geq 70 mg/dL.²⁶ ICER dari penambahan evolocumab pada terapi standar lebih efektif biaya dibandingkan terapi standar dalam penelitian Gandra SR, et al. ICER pada pasien hiperkolesterolemia familial, pada pasien penyakit kardiovaskular aterosklerotik, pasien penyakit kardiovaskular aterosklerotik dengan intoleransi statin yaitu \$75.863/QALY, \$141.699, dan \$100.309.²⁷ Berdasarkan kedua penelitian sebelumnya mengenai efektivitas biaya, terapi evolocumab dapat menjadi pilihan pengobatan yang lebih efektif biaya atau hemat dibandingkan hanya terapi penurun lipid standar pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik atau pada hiperkolesterolemia familial.^{26,27}

Terapi evolocumab umumnya aman dan efektif dalam menurunkan kadar K-LDL bagi pasien yang membutuhkan obat untuk penurunan kolesterol. Berdasarkan jurnal yang diperoleh, kadar K-LDL yang berkurang sekitar 50-70%. Terapi tersebut juga dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular seperti rasio Apo B/ Apo A1, TG, dan K-Total. Kejadian yang tidak diinginkan yang ditimbulkan cenderung ringan.

SIMPULAN

Evolocumab umumnya aman dan efektif dalam menurunkan kadar K-LDL secara bermakna. Kejadian yang tidak diinginkan yang ditimbulkan oleh terapi cenderung ringan.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
2. Puspaseruni K. Tatalaksana dislipidemia terkait penyakit kardiovaskular aterosklerosis (ASCVD): fokus pada penurunan LDL-C. CDK edisi CME-4. 2021;48(10):395-401.
3. Perkeni. Panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia 2021 (1st ed). PB Perkeni; 2021. p. 1-2.
4. Erwinanto, Santoso A, Putranto JNE, Tedjasukmana P, Sukmawan R, Suryawan R, et al. Panduan tata laksana dislipidemia 2017. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia; 2017.
5. Laporan Rikerdas Nasional 2018. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan

Kesehatan; 2018

6. WHO. Mean Total Cholesterol (crude estimate). [Internet] World Health Organisation. 2021. Available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/2384>
7. Liu T, Zhao D, Qi Y. Global trends in the epidemiology and management of dyslipidemia. *J Clin Med*. 2022;11(21): 6377. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm11216377>.
8. Zeitouni M, Sabouret P, Kerneis M, Silvain J, Collet JP, Bruckert E, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(4):324–33. Doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa077.
9. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and management of statin intolerance. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(3):207-15. Doi: 10.5551/jat.RV17030.
10. Cheeley MK, Saseen J, Agarwala A, Racilla S, Ciffone N, Jacobson TA, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *Journal of Clinical Lipidology*. 2022;16(4):361-75. Doi: 10.1016/j.jacl.2022.05.068.
11. Bytyci I, Penson P, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(34): 3213-23. Doi: 10.1093/eurheartj/ehac015.
12. Gaine SP, Kulkarni S, Dixon DL, Patel J. NLA 2022 Definition of Statin Intolerance. [Internet] American College of Cardiology 2022. Available from: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/08/08/12/27/NLA-2022-Definition-of-Statin-Intolerance>
13. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of evolocumab, a PCSK9 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:769–79. Doi: 10.1007/s40262-017-0620-7.
14. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-90. Doi: 10.1001/jama.2016.3608.
15. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-8. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.019.
16. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Stroes E, Sattar N, et al. Comparison of PCSK9 inhibitor evolocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients: design of the goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin-intolerant subjects 3 (GAUSS-3) trial. *Clin Cardiol*. 2016;39(3):137-44. Doi: 10.1002/clc.22518.
17. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012;308(23):2497-506. Doi: 10.1001/jama.2012.25790.
18. Koba S, Inoue I, Cyrille M, Lu C, Inomata H, Shimauchi J, Kajinami K. Evolocumab vs. ezetimibe in statin-intolerant hyperlipidemic Japanese patients: phase 3 GAUSS-4 trial. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(5):471-84. Doi: 10.5551/jat.50963.
19. McCollum JC, Claru JM, Guglin ME, Rao RA. Utilization of PCSK-9 inhibitors in statin intolerant cardiac transplant patients. *J Card Fail*. 2020;26(10):S106-7.
20. Oren O, Kludtke EL, Kopecky SL. Characteristics and outcomes of patients treated with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (The Mayo Clinic Experience). *Am J Cardiol*. 2019;124(11):1669-73. Doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.016.
21. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(6):641-53q. Doi: 10.18553/jmcp.2016.22.6.641.
22. Peng W, Qiang F, Peng W, Qian Z, Ke Z, Yi L, et al. Therapeutic efficacy of PCSK9 monoclonal antibodies in statin-nonresponsive patients with hypercholesterolemia and dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;222:119-29. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.239.
23. Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ, Brown AS, Gotto AM, Ross JL, et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: recommendations from an expert panel of the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(4):880-90. Doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.001.

24. Indrayathi PA. *Economic Evaluation In Health Care*. Denpasar: Universitas Udayana; 2016
25. Lima AO, Ballester VG, Sanchez JF, Hoces AM, Gonzalez-Outon J, Rey EJ. Cost-effectiveness and budget impact of treatment with evolocumab versus statins and ezetimibe for hypercholesterolemia in Spain. *Spanish Journal of Cardiology* 2018;71(12):1027-35
26. Alghamdi A, Balkhi B, Altowajri A, Al-shehri N, Ralph L, Marriot E, et al. Cost-effectiveness analysis of treatment of dyslipidemia in the Kingdom of Saudi Arabia. *Pharmacoecon Open*. 2022;6(2):277-91. Doi: 10.1016/j.rec.2018.05.003.
27. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, Lothgren M, Lindgren P, Somaratne R, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clinical Cardiology*. 2016;39(6):313-20. Doi: 10.1002/clc.22535.

Tabel 1. Hasil Analisis Literatur

No	Nama, tahun, judul	Jenis penelitian	Populasi	Intervensi	Hasil penelitian
1	Nissen et al, 2016. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. ¹⁴	Clinical trial	Pasien dengan kadar K-LDL tidak terkontrol dan pasien yang memiliki riwayat intoleransi dua statin atau lebih. (n=511)	Fase A: pembagian kelompok 1:1, atorvastatin (20mg) vs plasebo selama 24 minggu. Double blind, placebo controlled 10 minggu pertama. Periode washout: 2 minggu Fase B: pembagian 2:1 secara acak menjadi: Evolocumab melalui subkutan 420 mg setiap bulan (QM). (n=145); Ezetimibe peroral 10 mg setiap hari selama 24 minggu.	Rerata perubahan kadar K-LDL dari titik awal ke minggu 22 dan 24 setelah intervensi yaitu penurunan 54,5% atau 106,8 mg/dL (p<0,001). Target K-LDL<70 mg/dL tercapai 30% pasien. 30 pasien (20,7%) yang diterapi dengan evolocumab mengalami keluhan otot; 7 pasien mengalami reaksi di lokasi injeksi (4,8%).
2	Stroes et al, 2014. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. ¹⁵	Clinical trial	Pasien hiperlipidemia yang mengalami intoleransi statin ≥ 2 statin. (n=307)	Pembagian subjek secara random 2:2:1:1 Injeksi subkutan evolocumab 140 mg setiap 2 minggu (Q2W) dan injeksi subkutan plasebo setiap hari. (n=103) Injeksi subkutan evolocumab 420 mg setiap bulan (QM) dan injeksi subkutan plasebo setiap hari. (n=102) Injeksi subkutan plasebo Q2W dan ezetimibe peroral 10 mg setiap hari. Injeksi subkutan plasebo QM dan ezetimibe peroral 10 mg setiap hari.	Rerata di minggu ke-10 dan 12, kadar K-LDL mengalami penurunan sebesar 53 56% dari kadar awal; 42-45% pasien mencapai LDL < 70 mg/dL Dalam penelitian terdapat kejadian yang tidak diharapkan berupa mialgia (8%), sakit kepala (8%), nyeri di ekstremitas (7%) setelah terapi evolocumab.
3	Nissen et al, 2016. Comparison of PCSK9 inhibitor evolocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients: design of the goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin-intolerant subjects 3 (GAUSS-3) trial. ¹⁶	Clinical trial	Pasien hiperkolesterolemia yang mengalami intoleransi statin. (n=511)	Part A: 24 minggu Periode 1: 10 minggu pertama pasien dengan riwayat intoleransi statin secara acak dibagi menjadi kelompok atorvastatin 20 mg setiap hari dan plasebo dengan perbandingan 1:1 Wash out 2 minggu Periode 2 Part B: 24 minggu Kelompok 2:1 Evolocumab 420 mg melalui subkutan QM dan plasebo(n=145) Injeksi plasebo melalui subkutan dan ezetimibe peroral setiap hari Part C 2 tahun open label extention phase	Part B: 24 minggu Rerata penurunan kadar K-LDL kelompok evolocumab pada minggu ke-22 dan 24 adalah 106,8 mg/dL (54,5%). Jumlah pasien mencapai kadar K-LDL <70mg/dL sebanyak 29,9%. Selain itu, terjadi peningkatan HDL-C 7,85% dan penurunan kolesterol total 38,04%, non-HDL 47,44%, alipoprotein B 45,28%, rasio kolesterol total/HDL-C 41,39, rasio apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 (apo B/apo A1) 45,99%, lipoprotein A (Lp(a)) 22,71%, TG 5,39%, K-VLDL 6,81% Jumlah pasien yang mengalami mialgia ialah 20 orang (13,79%), nasofaringitis 14 orang (9,66%).

No	Nama, tahun, judul	Jenis penelitian	Populasi	Intervensi	Hasil penelitian
4	Sullivan et.al, 2012. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. ¹⁷	Clinical trial	Pasien dengan intoleransi 1 statin atau lebih yang disebabkan oleh keluhan otot. (n=236) Grup yang menggunakan hanya evolocumab (n=96)	Pembagian menjadi 5 kelompok secara acak 1:1:1:1:1 <ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab 280 mg melalui subkutan setiap 4 minggu (Q4W) • Evolocumab 350 mg melalui subkutan Q4W • Evolocumab 420 mg melalui subkutan Q4W • Evolocumab 420 mg melalui subkutan Q4W dan ezetimibe 10 mg • Ezetimibe 10 mg dan plasebo 	Sebanyak 9 pasien (6,21%) mengalami kejadian tidak diharapkan yang serius yaitu atrial fibrilasi, migrain dengan aura, dll. Pada minggu ke-12, rerata perubahan kadar K-LDL ialah reduksi 67 mg/dL pada kelompok evolocumab 280 mg, 70 mg/dL pada grup evolocumab 350 mg, 91 mg/dL pada grup evolocumab 420 mg dan 110 mg/dL pada evolocumab dan ezetimibe. Pada 54% pasien, penurunan kadar K-LDL < 100 mg/dL, <70mg/dL sebanyak 18% pasien. Penurunan kolesterol total, non-HDL, apo B, rasio kolesterol total/K-HDL, dan apo B/apo A1. Kejadian yang tidak diinginkan yang paling sering terjadi selama terapi evolocumab dalam penelitian ialah mialgia (7 pasien), nasofaringitis (5 pasien), nausea (4 pasien), <i>fatigue</i> (4 pasien). Rerata perubahan kadar K-LDL minggu ke-10 dan 12 pada pasien yang menerima evolocumab yaitu reduksi 59,8%. Sebanyak 22(56%) dan 20 (53%) pasien mencapai kadar K-LDL <70 mg/dL. Perubahan dari kadar awal yang bermakna pada kolesterol total, non-HDL-C, apo B, Lp(a). Kejadian tidak diinginkan yang paling sering ditemukan pada pemberian evolocumab ialah nasofaringitis (12,5%) dan faringitis (10%). Selama penelitian tidak terjadi efek samping yang parah pada grup yang menerima evolocumab. Open label extension: Pada minggu ke-24, reduksi 62% kadar K-LDL dari kadar awal dan konsisten hingga minggu ke -52. Kejadian tidak diinginkan yang tersering ialah nasofaringitis (29%). Kejadian tidak diinginkan yang serius terjadi pada 4 pasien, tetapi kejadian tersebut tidak berkaitan dengan terapi.
5	Koba et al, 2020. Evolocumab vs. ezetimibe in statin-intolerant hyperlipidemic Japanese patients: phase 3 GAUSS-4 Trial. ¹⁸	Clinical trial	Pasien hiperlipidemia yang intoleransi statin. (n=61) Grup yang menerima evolocumab (n =40)	Pembagian kelompok secara acak 2:2:1:1 12 minggu <ul style="list-style-type: none"> • Injeksi subkutan evolocumab 420 mg Q4W dengan plasebo peroral setiap hari • Injeksi subkutan evolocumab 140 mg Q2W dengan plasebo peroral setiap hari • Injeksi subkutan placebo Q4W dan ezetimibe 10mg setiap hari • Injeksi subkutan placebo Q2W dan ezetimibe 10mg setiap hari Open label : 52 minggu Terapi evolocumab dengan terapi standar (olahraga, pola makan, obat)	Rerata perubahan kadar K-LDL minggu ke-10 dan 12 pada pasien yang menerima evolocumab yaitu reduksi 59,8%. Sebanyak 22(56%) dan 20 (53%) pasien mencapai kadar K-LDL <70 mg/dL. Perubahan dari kadar awal yang bermakna pada kolesterol total, non-HDL-C, apo B, Lp(a). Kejadian tidak diinginkan yang paling sering ditemukan pada pemberian evolocumab ialah nasofaringitis (12,5%) dan faringitis (10%). Selama penelitian tidak terjadi efek samping yang parah pada grup yang menerima evolocumab. Open label extension: Pada minggu ke-24, reduksi 62% kadar K-LDL dari kadar awal dan konsisten hingga minggu ke -52. Kejadian tidak diinginkan yang tersering ialah nasofaringitis (29%). Kejadian tidak diinginkan yang serius terjadi pada 4 pasien, tetapi kejadian tersebut tidak berkaitan dengan terapi.
6	McCollum et al, 2020. Utilization of PCSK-9 inhibitors in statin	Kohort	Pasien post transplantasi jantung (n=4)	<ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab 140 mg melalui subkutan Q2W (n=2) 	Tidak ada efek samping selama penelitian. Kadar K-LDL sebelum memulai terapi ialah

No	Nama, tahun, judul	Jenis penelitian	Populasi	Intervensi	Hasil penelitian
	intolerant cardiac transplant patients. ¹⁹		Pasien dengan intoleransi statin (n=3) Pasien dengan familial hiperkolesterolemia (n=1)	• Alirocumab 75 mg Q2W	125±24,42 mg/dL. Pada minggu 8-12 reduksi bermakna K-LDL menjadi 35,75±13,74mg/dL (p=0,006).
7	Oren et al, 2019. Characteristics and outcomes of patients treated with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (The Mayo Clinic Experience). ²⁰	Kohort	Pasien dislipidemia berat (n=222) Pasien intoleransi statin (n=84) 87,5% Kelompok menerima evolocumab (n=85)	• Evolocumab • Alirocumab	Penurunan K-LDL bermakna pada pasien usia lebih muda, pengguna statin intensitas tinggi, pasien dengan intoleransi statin, dan pasien dengan kadar trigliserida awal yang tinggi. Kejadian tidak diinginkan tidak serius terjadi pada 12 pasien (12,5%), berupa mialgia dan reaksi di lokasi penyuntikan. Kejadian tidak diinginkan serius yang terjadi terjadi pada 3 pasien. 1 pasien dirawat di rumah sakit dikarenakan angina pectoris tidak stabil, dan 2 pasien menjalani revaskularisasi koroner.