



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
TRABAJO FIN DE GRADO**

**NUEVAS ESTRATEGIAS  
FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO  
DE LAS COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD.**

**Alirocumab y Evolocumab como nuevo  
tratamiento para la dislipemia.**

**Autor:** Paula del Río Ortega, 05457306G

Elena Vega Martín, 76128186A

**Tutor:** M<sup>a</sup>Soledad Fernández Alfonso

**Convocatoria:** Febrero 2016

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN. OBESIDAD</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1 Definición</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2 Causas</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3 Complicaciones</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3.1 Dislipidemia</b> .....	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>6</b>
<b>3. TRATAMIENTO. NUEVAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1 ALIROCUMAB</b> .....	<b>6</b>
• Mecanismo de acción .....	<b>6</b>
• Forma farmacéutica .....	<b>6</b>
• Posología .....	<b>6</b>
• Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.....	<b>7</b>
• Reacciones adversas .....	<b>7</b>
• Precio .....	<b>7</b>
<b>3.2 EVOLOCUMAB</b> .....	<b>7</b>
• Mecanismo de acción .....	<b>7</b>
• Forma farmacéutica .....	<b>8</b>
• Posología .....	<b>8</b>
• Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.....	<b>8</b>
• Reacciones adversas .....	<b>8</b>
• Precio .....	<b>9</b>
<b>4. ENSAYOS CLÍNICOS</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1 Ensayos Alirocumab (Praluent®)</b> .....	<b>9</b>
<b>4.2 Ensayos Evolocumab (Repatha®)</b> .....	<b>13</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>18</b>

## RESUMEN

La dislipemia es una de las principales consecuencias de la obesidad. Las estatinas están consideradas como un tratamiento seguro y eficaz de esta patología pero en ciertas situaciones clínicas el riesgo cardiovascular todavía permanece. Sin embargo, anticuerpos monoclonales como alirocumab y evolocumab se han introducido recientemente en el mercado. Su diana terapéutica es la PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, que se une al receptor LDL bloqueando la eliminación del colesterol de la sangre. La inhibición de la PCSK9 incrementará proporcionalmente los R-LDL y disminuirá los niveles de colesterol LDL. Discutiremos los beneficios de estas alternativas farmacológicas usando como base ensayos clínicos que han sido desarrollados en dos programas importantes.

---

Dyslipemia is one of the main consequences of the obesity. Statins are considered to be an effective and safe treatment, but in certain clinical situations the cardiovascular risk still remains. However, monoclonal antibodies, such as alirocumab and evolocumab, have recently been launched into the market. Their target is PCSK9, a pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 which joins the LDL receptor, blocking it from eliminating the cholesterol from the blood. Inhibition of PCSK9 would directly increase cellular LDL receptors and decrease LDL cholesterol levels. We would discuss the benefits of these new drug alternatives by using as a support the trials that had been developed with two important programs.

# 1. INTRODUCCIÓN. OBESIDAD

## 1.1 Definición

La obesidad es un estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo que puede ser perjudicial para la salud(1).

## 1.2 Causas

Existen muchos factores causantes de esta patología como pueden ser los factores metabólicos, genéticos, orgánicos, socioeconómicos, psicológicos, neuroendocrinos, iatrogénicos, etc, siendo los metabólicos la causa fundamental del sobrepeso y la obesidad(2).

Los malos hábitos de vida son un factor determinante, dentro de los cuales se incluyen una mala alimentación así como una baja actividad física. Una dieta inadecuada puede provocar un desequilibrio energético debido a un mayor consumo de alimentos hipercalóricos, que son ricos en grasa, sal y azúcares pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes. Por otro lado la inactividad física es otro punto clave en el desarrollo de la obesidad, siendo más frecuente en la población infantil y adolescente (3).

## 1.3 Complicaciones

Las complicaciones más comunes derivadas de la obesidad son la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y la dislipemia. Estas tres situaciones patológicas son un factor de riesgo grave en la enfermedad cardiovascular (ECV) que es una de las principales causas de muerte en todo el mundo.

Existen otras complicaciones derivadas de la obesidad menos frecuente que las anteriores como por ejemplo la osteoartritis, complicaciones respiratorias, litiasis, elevación del ácido úrico o gota aterosclerosis, así como ciertos tumores: mama, útero, riñón, vesícula y colon(4).

### 1.3.1 Dislipidemia

Es la alteración de los niveles de lípidos en sangre, principalmente colesterol y triglicéridos (TG). Dado que el colesterol no es hidrosoluble, este circula en sangre unido a complejos de lipoproteínas. Las lipoproteínas de baja densidad(LDL) transportan el colesterol hacia las células del cuerpo, mientras que las lipoproteínas de alta densidad(HDL) lo llevan desde las células hacia el hígado. Cuando una molécula de LDL se une a su receptor de membrana(R-LDL) la célula endocita el complejo y así obtiene el colesterol(5). Por su

parte, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se encargan de exportar los triglicéridos sintetizados por el hígado que exceden las necesidades oxidativas(6).

El exceso de colesterol es un problema de salud importante extendido por toda Europa. Según la OMS, Europa cuenta con la mayor prevalencia de colesterol alto de todo el mundo (54 %), seguido de América (el 48 %)(7).

El tratamiento habitual de la dislipemia es el siguiente:

- 1) Suplementos dietéticos y alimentos funcionales. Sustancias naturales, algunas de ellas presentes en la alimentación, que tienen un cierto efecto antidislipémico: Fitoesteroles ( presentes en frutos secos o legumbres), ácidos grasos insaturados omega 3, procedentes de los aceites de pescado, y la fibra, especialmente la soluble(8).
- 2) Fármacos antidislipémicos orientados a disminuir el cLDL:
  - Estatinas: fármacos inhibidores de la síntesis de colesterol al bloquear la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.
  - Ezetimiba: molécula inhibidora de la absorción del colesterol.
  - Resinas secuestradoras de ácidos biliares (RSAB) que también reducen la absorción de colesterol impidiendo la micelación de la grasa(8).
- 3) Fármacos para tratar el colesterol unido a las HDL. Las estatinas, fibratos y niacina aumentan discretamente la concentración de cHDL y reducen moderadamente la concentración de TG(8).
- 4) Fármacos para disminuir los triglicéridos (TG). Los fibratos, la niacina y los ácidos grasos insaturados omega 3 también reducen eficazmente los TG (8).
- 5) Nuevos fármacos inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9(PCSK9). El alirocumab y el evolocumab son anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9. La PCSK9 se une a los receptores de lipoproteínas de baja densidad (R-LDL) en la superficie de los hepatocitos para estimular su degradación en el hígado. El R-LDL es el principal receptor que elimina la LDL circulante; así , la disminución en los niveles de R-LDL por medio de la PCSK9 da lugar a mayores niveles sanguíneos de C-LDL. Al inhibir la unión de la PCSK9 al R-LDL, alirocumab aumenta el número de receptores LDL disponibles para eliminar la LDL, reduciendo así los niveles de C-LDL. Además, el R-LDL también se une a las lipoproteínas VLDL residuales ricas en triglicéridos y a la lipoproteína de densidad intermedia (IDL), reduciendo su nivel en sangre(9).

## 2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica de los nuevos fármacos, alirocumab y evolocumab ,que actúan inhibiendo la PCSK9, una proteína que reduce la capacidad del hígado de eliminar el C-LDL de la sangre.

## 3. TRATAMIENTO. NUEVAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

### 3.1 ALIROCUMAB

- **Mecanismo de acción**

Alirocumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que se une con alta afinidad y especificidad a la PCSK9(9).

- **Forma farmacéutica**

Solución inyectable: jeringa o pluma precargada. Contienen 75 mg o 150 mg de alirocumab en 1 ml de solución. Recibe el nombre comercial de Praluent®. Se trata de una solución transparente, de incolora a amarillo pálido(9).

- **Posología**

La dosis inicial habitual de Praluent® es de 75 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (>60 %) pueden empezar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.

Si se omite una dosis, el paciente se debe administrar la inyección lo antes posible, y a continuación, debe reanudar el tratamiento dos semanas después del día en que se omitió la dosis.

En poblaciones especiales:

- En niños y adolescentes menores de 18 años: no se ha establecido la seguridad y eficacia.
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con: insuficiencia renal o hepática leve o moderada, en pacientes ancianos mayores de 65 años; ni en función del peso. No se dispone de datos(9).

- **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Dado que alirocumab es un medicamento biológico, no se prevén efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos ni ningún efecto sobre las enzimas del citocromo P450. Sin embargo, se sabe que las estatinas y otros tratamientos hipolipemiantes aumentan la producción de PCSK9, la proteína diana de alirocumab. Esto provoca el aumento del aclaramiento mediante la intervención de la proteína diana y una reducción de la exposición sistémica al alirocumab.

En situaciones especiales:

- No se recomienda utilizar Praluent® durante el embarazo.
- Debido a que se desconocen los efectos en el lactante, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Praluent® durante este periodo.
- No hay datos relativos a reacciones adversas sobre la fertilidad en humanos(9).

- **Reacciones adversas**

- Frecuentes: Signos y síntomas del tracto respiratorio superior (dolor orofaríngeo, rinorrea, estornudos) , prurito y reacciones en la zona de inyección( eritema/enrojecimiento, edema, dolor/sensibilidad)
- Raras: Hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, eccema numular(9).

- **Precio**

El precio de partida es de \$ 560 para cualquier inyección de dosis, equivalente a \$ 40 por día o \$ 14.600 ( 13.380€ aprox) por año(10).

## **3.2 EVOLOCUMAB**

- **Mecanismo de acción**

Evolocumab es un anticuerpo monoclonal que actúa de la misma manera que alirocumab.

- **Forma farmacéutica**

Solución inyectable: jeringa precargada. Contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución. Recibe el nombre comercial de Repatha®. Se trata de una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y amarillenta, y está prácticamente libre de partículas(9).

- **Posología**

- En adultos con hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta: 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.
- En adultos y adolescentes mayores de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica: La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la dosificación se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa.

Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

- No es necesario el ajuste de dosis en: pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada y en pacientes ancianos mayores de 65 años.
- En pacientes menores de 12 y menores de 18 años no se dispone de datos de eficacia del medicamento(9).

- **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Repatha®, ni tampoco estudios de interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre Repatha® y fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas y la ezetimiba.

En situaciones de embarazo, lactancia y fertilidad, evolocumab actúa igual que alirocumab(9).

- **Reacciones adversas**

- Frecuentes: Gripe, nasofaringitis, infección respiratoria del tracto superior, erupción cutánea, náuseas, dolor de espalda, artralgia y reacciones en la zona de inyección.
- Poco frecuentes: Urticaria (9).



- **Precio**

El precio en los EE.UU. se fijó en \$ 542 para un solo uso de 140 mg o \$ 14.000( 12,800€ aprox) al año para su administración cada dos semanas. Sin embargo, se ha propuesto que los precios de estos fármacos bajen en un 67% según el *Clinical and Economic Review*(ICER) (11).

## **4. ENSAYOS CLÍNICOS**

### **4.1 Ensayos Alirocumab (Praluent®)**

El 28 de septiembre de 2015 la Comisión Europea(CE) concedió la autorización de comercialización a Praluent® (Alirocumab), mientras que en Estados Unidos la autorización fue concedida en julio(7).

La CE, para otorgar su autorización de comercialización, estudió los datos de varios ensayos clínicos de fase III incluidos dentro del programa ODYSSEY(7). Dicho programa incluye una serie de 16 ensayos de los cuales 10 están actualmente completados y 6 siguen en estudio o están recientemente aprobados. De los 10 estudios completados, 6 fueron controlados con placebo y 4 controlados con ezetimiba siendo los datos de estos ensayos los determinantes para la autorización(14).

En 8 de estos 10 ensayos, los pacientes iniciaron tratamiento con la dosis de 75mg de Praluent® cada dos semanas y, en la semana 12, se ajustó su dosis al alza hasta 150mg cada dos semanas siempre que fuera necesario para alcanzar los valores de colesterol LDL especificados en el protocolo (70mg/dL). Los pacientes que iniciaron el tratamiento con la dosis de 75mg de Praluent® cada dos semanas experimentaron, respecto al inicio, una reducción media de colesterol LDL que oscilaba entre el 44,5% y el 49% en la semana 12. La mayoría de los pacientes alcanzaron sus valores óptimos de colesterol LDL preespecificados (inferiores a 70mg/dL) con la dosis de 75mg por lo que mantuvieron el tratamiento a esta dosis(7).

En los otros 2 ensayos los pacientes iniciaron tratamiento con la dosis de 150mg de Praluent® y en este caso la reducción media de colesterol LDL respecto al inicio fue de 63% en la semana 12(7). A continuación detallamos más profundamente estos ensayos(14,15):

<b>Nombre</b>	<b>Estado</b>	<b>Tipo</b>	<b>Medicación</b>	<b>Otros fármacos</b>	<b>Duración</b>	<b>Criterios de inclusión*</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<b>CHOICE I</b> (N=803)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Alirocumab/Placebo	C/s estatinas	56 semanas	Pacientes con colesterol LDL>70mg/dl y alto riesgo CV o pacientes con LDL>100mg/dl y con moderado riesgo CV	Pacientes con alguna enfermedad cardíaca, que sean VIH+ o que presenten cualquier otra anomalía clínica
<b>CHOICE II</b> (N=233)	Activo. Sin reclutación	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	Alirocumab/Placebo	Sin estatinas (Por intolerancia o con riesgo CV)	24 semanas	Pacientes con hipercolesterolemia primaria que reciben como tratamiento ezetimiba, fibratos o solo dieta.	LDL<70 mg/dL con alto riesgo CV e intolerantes a estatinas; LDL<100mg/dL y alto y moderado riesgo CV; LDL>160mg/dL que no reciben estatinas
<b>OLE</b> (N=1000)	Activo sin reclutación	Abierto, un solo grupo	Alirocumab	Con estatinas	120 semanas	Mujeres y hombres con hipercolesterolemia familiar heterocigótica(heFH)	Pacientes que presenten cualquier interrupción en el tratamiento
<b>LONG TERM</b> (N=2341)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Alirocumab/Placebo	Con estatinas	20 meses	Pacientes con hipercolesterolemia(Z70mg/dL) con elevado riesgo CV o pacientes con heFH con o sin elevado riesgo CV	LDL<70mg/dL TG>400mg/dL
<b>COMBO I</b> (N=316)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	Alirocumab/Placebo	Con estatinas	14 meses	Pacientes con colesterol LDL>70mg/dl y alto riesgo CV o pacientes que tendrán LDL>100mg/dl y no tienen elevado riesgo CV	LDL<70mg/dL LDL<100 mg/dL que tengan una historia documentada de enf CV. Pacientes que no tengan un tratamiento estable con estatinas o fibratos
<b>COMBO II</b> (N=720)	Completado	Aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos	Alirocumab/Ezetimiba	Con estatinas	26 meses	Pacientes con colesterol LDL>70mg/dl y alto riesgo CV o pacientes que tendrán LDL>100mg/dl y no tienen elevado riesgo CV	LDL<70mg/dL LDL<100 mg/dL que tengan una historia documentada de enf CV. TG>400 mg/dL
<b>FH I</b> (N=486)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	Alirocumab/Placebo	Con estatinas	20 meses	Pacientes con heFH. Pacientes que tendrán colesterol LDL>70mg/dl y alto riesgo CV o pacientes que tendrán LDL>100mg/dl y no tienen elevado riesgo CV	LDL<70mg/dL con enf CV LDL<100 mg/dL sin enf CV. TG>400 mg/dL Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

<b>FH II</b> (N=249)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	Alirocumab/Placebo	Con estatinas (Simvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina)	20 meses	Pacientes con heFH; Pacientes que tendrán colesterol LDL> 70mg/dl y alto riesgo CV o pacientes que tendrán LDL>100mg/dl y no tienen elevado riesgo CV	LDL<70mg/dL con enf CV LDL<100 mg/dL sin enf CV. Pacientes sin diagnóstico de heFH. Pacientes que toman otras estatinas. Pacientes que toman fibratos o productos nutracéuticos...
<b>HIGH FH</b> (N=107)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	Alirocumab/Placebo	Con estatinas	88 semanas	Pacientes con heFH(LDL> 160mg/dL) que no están controlados con otros fármacos	LDL<160 mg/dL TG>400mg/dL Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.
<b>MONO</b> (N=103)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, control activo y de grupos paralelos.	Alirocumab/Ezetimiba	Sin estatinas	34 semanas	Pacientes con hipercolesterolemia y moderado riesgo CV Pacientes con LDL entre 100 y 190 mg/dL	LDL<100 mg/dL o >190mg/dL TG>400mg/dL Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica
<b>ALTERNATIVE</b> (N=314)	Activo. Sin reclutación	Aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de control activo	Alirocumab/Ezetimiba	Sin estatinas	39 semanas	Pacientes con hipercolesterolemia y LDL>70mg/dL y elevado riesgo CV o LDL>100mg/dL y alto o moderado riesgo CV Pacientes en los que ha fracasado el tto con estatinas	LDL<70 mg/dL y alto riesgo CV LDL <100mg/dL y alto o moderado riesgo CV y pacientes que hayan sufrido un accidente CV hace menos de 10 años
<b>OPTION I</b> (N=355)	Completado	Aleatorizado. Doble ciego	Alirocumab/Ezetimiba	Con estatinas (Atorvastatina)	34 semanas	Pacientes con hipercolesterolemia o pacientes con heFH con o sin riesgo CV con enf CV documentada o riesgo de enf coronaria	LDL>250mg/dL LDL<70 mg/dL con enf CV LDL<100mg/dL sin enf CV TG>400mg/dL. Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y que toman otra estatina dif a atorvastatina
<b>OPTION II</b> (N=305)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/Ezetimiba	Con estatinas	40 semanas	Pacientes con hipercolesterolemia o pacientes con heFH con o sin riesgo CV con enf CV documentada o riesgo de enf coronaria	LDL<70 mg/dL con enf CV LDL<100mg/dL sin enf CV TG>400mg/dL. Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, con una enf cardiaca reciente..

<b>NIPPON</b> (N=159 aprox)	Aún sin reclutar pacientes	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	Alirocumab/Placebo/Ezetimiba	Con estatina (atorvastatina) Fibratos (fenofibrato)	12 semanas	Pacientes con heFH o non-FH con uno más factores de riesgo CV (pacientes con disfunción hepática, hipotiroidismo, diabetes nefrótica..)	LDL<100mg/dL con enf CV LDL<120mg/dL con enf CV u otros fac de riesgo. Pacientes que toman otras estatinas y otros fibratos. TG>400mg/dL. PSS>160mmHG;PSD>100mmHg
<b>ESCAPE</b> (N=63)	Reclutando pacientes	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	Alirocumab/Placebo	Sin estatinas. Pacientes sometidos a aféresis.	12 semanas	Pacientes con heFH o en actual tratamiento de reducción del LDL, aféresis semanal o cada dos semanas.	Pac. con FH homocigótica. Mujeres embarazadas, VIH+, pacientes que han tomado prod. nutracéuticos. Pac que han recibido aféresis fuera de los tiempo indicados
<b>OUTCOMES</b> (N=18000) Posibles resultados en 2017	Reclutando pacientes	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	Alirocumab/Placebo	Con estatinas	64 meses	Pacientes mayores de 40 años que sufrieron un accidente coronario en las pasadas 52 semanas- Pacientes con LDL> 70mg/dL	Edad<40 años LDL<70mg/dL con evidencia médica y control dietético de la dislipemia

\*Existen muchos más criterios de inclusión para los estudios. Todos los pacientes incluidos en el ensayo deben ser mayores de 18 años

## 4.2 Ensayos Evolocumab (Repatha®)

Tras las solicitudes para la autorización por parte de Estados Unidos (agosto de 2014) y la UE (septiembre de 2014), finalmente la CE aprobó su comercialización el 27 de agosto de 2015(16). Para ello, se apoyó en PROFICIO, un programa de ensayos clínicos amplio y a gran escala para evaluar evolocumab en 22 ensayos clínicos, con una inscripción combinada planificada de, aproximadamente, 35.000 pacientes(17).

El programa Fase III consta de 16 estudios que evalúan la acción de evolocumab de administración quincenal y mensual en diferentes poblaciones de pacientes: en combinación con estatinas en pacientes con hiperlipidemia (LAPLACE-2 y YUKAWA-2); aquellos con hiperlipidemia con intolerancia a las estatinas (GAUSS-1 y GAUSS-2); como tratamiento independiente en pacientes con hiperlipidemia (MENDEL-2); en pacientes cuyo colesterol elevado es causado por trastornos genéticos llamados hipercolesterolemia familiar heterocigota (RUTHERFORD-2 y TAUSSIG) y homocigota (TESLA y TAUSSIG); los efectos de evolocumab en el metabolismo de las lipoproteínas (FLOREY); en pacientes hiperlipidémicos tratados con estatinas (THOMAS-1 y THOMAS-2)(17).

5 estudios en curso del programa proporcionan datos sobre seguridad y eficacia a largo plazo. Estos incluyen FOURIER, que evalúa si el tratamiento de evolocumab combinado con estatinas vs el tratamiento de placebo combinado con estatinas reduce los eventos CV recurrentes en, aproximadamente, 27.500 pacientes con enfermedad CV; EBBINGHAUS, que investiga los efectos de evolocumab en las funciones cognitivas en un subconjunto de pacientes inscritos en FOURIER; OSLER-2 en pacientes con colesterol alto que completaron alguno de los estudios de Fase 3; GLAGOV que determina el efecto de evolocumab en la aterosclerosis coronaria en aproximadamente 950 pacientes sometidos a cateterización cardíaca; y TAUSSIG que informa sobre la seguridad y la eficacia a largo plazo de evolocumab con respecto al C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave, incluidos aquellos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Además, el estudio DESCARTES (estudio del efecto durable del anticuerpo contra la PCSK9 versus el placebo), determina la seguridad y la eficacia a largo plazo en pacientes con hiperlipidemia con riesgo de padecer enfermedades CV(17).

A continuación, se muestran más datos sobre los distintos ensayos realizados(15,18):

Nombre	Estado	Tipo	Medicación	Otros fármacos	Duración	Criterios de inclusión*	Criterios de exclusión*
<b>MENDEL-2</b> (N=614)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y ezetimiba	Evolocumab/Placebo	Con estatinas	12 semanas	18-80 años con LDL $\geq$ 100 mg/dl y $<$ 190 mg/dl, TG $\leq$ 400 mg/dl, y riesgo $\leq$ 10% de sufrir una enf.coronaria de Framingham de 10 años.	IC NYHA III o IV; con arritmia cardiaca/HT/DM1/DM2/hipo/hipertiroidismo no controlados.
<b>RUTHERFORD-2</b> (N= 329)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/Placebo	Sin estatinas	103 semanas	18 a $\leq$ 80 años, heFH y en ayuno LDL $\geq$ 100 mg / dl y TG $\leq$ 400 mg / dL.	HoFH, IC NYHA III o IV; arritmia cardiaca/HT, DM1/DM2/hipo/hipertiroidismo o no controlados.
<b>GAUSS-1</b> (N=160)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, comparado con ezetimiba	Evolocumab/Ezetimiba	Sin estatinas	11 meses	18 a $\leq$ 75 años, con 1/dosis bajas de estatina estables durante $\geq$ 4 semanas, con terapia hipolipemiente estable antes de la inscripción; TG en ayunas $<$ 400 mg / dl.	IC NYHA III o IV; arritmia cardiaca e HT no controlada; con infarto de miocardio, angina inestable, DM1/DM2...
<b>GAUSS-2 (N=307)</b>	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Evolocumab/Ezetimiba	Sin estatinas	10 meses	18 a $\leq$ 80 años, intolerantes a 1/2 estatinas, TG en ayunas $\leq$ 400 mg / dl...	IC NYHA III o IV; con arritmia cardiaca/HT/DM1/DM2/hipo/hipertiroidismo o no controlados.
<b>TAUSSIG</b> (N=300)	Activo, sin reclutación	Activo, comparando grupos paralelamente	Evolocumab	Sin estatinas	81 meses	$\geq$ 12 a $\leq$ 80 años, hipercolesterolemia familiar, LDL $\geq$ 130 mg/dl en enf. Coronaria o LDL $\geq$ 100 mg /dl en cardiopatía coronaria; TG ayunas $<$ 400 mg / dl.	IC NYHA clase III o IV, infarto de miocardio, angina inestable; con cirugía programada/revascularización cardiaca; arritmia cardiaca /HT no controladas.

<b>TESLA</b> (N=58)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/Placebo	Sin estatinas	21 meses	$\geq 12$ a $\leq 80$ años, HoFH; terapias hipolipemiantes estables durante $\geq 4$ semanas; LDL $\geq 130$ mg / dl; TG $\leq 400$ mg / dL.	NYHA clase III o IV; infarto de miocardio, angina inestable; cirugía programada/revascularización cardiaca; arritmia cardiaca/HT no controladas...
<b>FLOREY</b> (N= 89)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/Placebo	Con estatinas	8 meses	En ayuno LDL $\geq 100$ mg / dl y $\leq 190$ mg / dl; y TG $\leq 150$ mg / dl; IMC entre 18,0 y 32,0 kg / m <sup>2</sup> ; 10% o menos de riesgo de Framingham.	En tto. con fármaco regulador de lípidos en los 3 últimos meses anteriores a la selección; DM, HT no controlada...
<b>FOURIER</b> (N= 27564)	Activo, sin reclutación	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/Placebo	Con estatinas	46 meses	$\geq 40$ a $\leq 85$ años, antecedentes de enf. CV; LDL en ayuno $\geq 70$ mg / dl o no-HDL $\geq 100$ mg/ dl; TG en ayunas $\leq 400$ mg/dL	NYHA clase III o IV, HT/taquicardia ventricular no controlada; hipertiroidismo no tratado o hipotiroidismo; hipercolesterolemia familiar homocigótica;
<b>OSLER-2</b> (N= 3681)	Activo, sin reclutación	Abierto, aleatorizado, con grupos paralelos	Evolocumab	Sin estatinas	52 meses	Completar un estudio familiar calificadorio sobre el evolocumab.	Condición médica inestable, participar en otro estudio médico, cierta sensibilidad a algunos productos durante la toma de evolocumab....
<b>LAPLACE-2</b> (N= 1896)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y ezetimiba	Evolocumab/Ezetimiba	Con estatinas	10 meses	18 a $\leq 80$ años que no tomen estatinas, en ayuno LDL-C $\geq 150$ mg/dl; TG en ayunas $\leq 400$ mg/dL.	Intolerancia a estatinas; IC NYHA III o IV; HT/arritmia cardiaca, DM1/2/hipo/hipertiroidismo no controla-do.
<b>EBBINGHAUS</b> (N=1972)	Activo, sin reclutación	Doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/Placebo	Con estatinas	38 meses	Aleatorizados dentro del estudio FOURIER.	Diagnóstico actual o pasado de demencia o deterioro cognitivo leve (DCL).

<b>DESCARTES</b> (N=905)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/Ezetimiba	Con estatinas	22 meses	LDL en ayuno $\geq 75$ mg / dl, con antecedentes de tto. hipolipemiante, TG $\leq 400$ mg / dl.	IC NYHA clase III o IV infarto de miocardio, angina inestable; HT/DM1/DM2 no controlados.
<b>THOMAS-1</b> (N=149)	Completado	Aleatorizado, dosis única de evolocumab	Evolocumab	Sin estatinas	5 meses	En ayunas LDL $> 85$ mg/dl y TG $\leq 400$ mg dl; tratados con estatinas.	IC NYHA III o IV Arritmia cardiaca /HT /DM1 /DM2/ hiper/hipoti-roidismo no controlados.
<b>THOMAS-2</b> (N=164)	Completado	Aleatorizado, dosis única de evolocumab	Evolocumab	Sin estatinas	6 meses	En ayuno LDL $> 85$ mg/dl y TG $\leq a 400$ mg / dl; tratados con estatinas.	IC NYHA III o IV; arritmia cardiaca /HT/DM1 /DM2/ hiper/hipotiroidismo no controlados.
<b>YUKAWA-2</b> (N=409)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/Placebo	Con estatinas	22 meses	Japoneses 20-85 años, alto riesgo CV; en ayuno $\geq$ LDL 100 mg / dL y TG $\leq 400$ mg/ dL.	IC NYHA III o IV; arritmia cardiaca /HT /DM1 /DM2/Hiper/ hipo-tiroidismo no controlados.
<b>GLAGOV</b> (N=970)	Activo, sin reclutación	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/Placebo	Sin estatinas	26 meses	En ayuno tienen LDL $\geq 80$ mg / dl con/sin FR adicionales, o LDL $\geq 60 - <80$ mg / dl en presencia de 1 mayor o 3 FR menores; evidencia de enfermedad coronaria.	NYHA III o IV; IC, accidente cerebrovascular hemorrágico conocido; HT no controlada; TG en ayunas $\geq 400$ mg/ dl en el cribado; DM1/DM2 mal controlada en el cribado; moderada-severa disfunción renal en el cribado.

\*Existen muchos más criterios de inclusión y exclusión para los estudios. Todos los pacientes incluidos en el ensayo deben ser mayores de 18 años



## 5. DISCUSIÓN

Los datos de los ensayos demostraron que alirocumab presentaba una reducción sostenida y sólida de los niveles de colesterol LDL frente a placebo o ezetimiba cuando se añadía al tratamiento habitual que estaba recibiendo el paciente y que incluía la dosis máxima tolerada de estatinas. Todos los ensayos cumplieron su criterio de valoración principal de la eficacia, que consistía en obtener un mayor porcentaje de reducción del colesterol LDL desde el inicio hasta las 24 semanas, en comparación con placebo o ezetimiba(7).

Así pues, en los ensayos clínicos, Praluent® presentó una buena tolerabilidad en general y contó con un perfil de seguridad aceptable.

En cuanto a las reacciones adversas, las reacciones en el lugar de la inyección-entre las que figuran el eritema/enrojecimiento, el picor, la hinchazón o el dolor a la palpación-fueron las más frecuentes( el 6% con Praluent® frente al 4% con placebo). Además, otros acontecimientos adversos que también se notificaron con frecuencia en los pacientes tratados con alirocumab fueron los signos y síntomas en las vías respiratorias altas (resfriados, nasofaringitis, gripe), y el prurito (picor)(11).

En cuanto al evolocumab, este ha demostrado reducciones considerables y consistentes en los niveles de C-LDL con cambios benéficos en otros parámetros lipídicos en aproximadamente 6.000 pacientes con hiperlipidemia primaria y dislipemia mixta, incluyendo más de 4.500 sujetos con colesterol alto en 10 estudios Fase 3. Los estudios demostraron que evolocumab redujo el C-LDL entre 55 y 75% aproximadamente en comparación con placebo y entre 35 y 45 % aproximadamente en comparación con ezetimiba. En pacientes con HF homocigota, evolocumab produjo una reducción significativa del C-LDL, en torno de 15 a 30%, en comparación con placebo. La reducción de C-LDL se mantuvo con tratamiento a largo plazo(19).

El perfil de eventos adversos para evolocumab fue comparable, de manera general, al de los grupos control. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en  $\geq 2$  % de los sujetos que recibieron evolocumab, y con más frecuencia que en el grupo control, fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de espalda, artralgia, influenza y náuseas(19).

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Obesidad y sobrepeso. World Health Organization; [cited 2015 Dec 24]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
2. Obesidad tratamientos, síntomas e información en Dmedicina [Internet]. [cited 2015 Dec 24]. Available from: <http://www.dmedicina.com/enfermedades/digestivas/obesidad.html>
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Campañas - Prevención de la obesidad infantil [Internet]. [cited 2015 Dec 24]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/campannas/campanas06/obesidadInfant4.htm>
4. M A. Obesidad y sus complicaciones. 2009;5. Available from: <http://www.endocrinologia.org.mx/imagenes/archivos/obesidad y complicaciones.pdf>
5. Fisiología Animal, Richard W. Hill, Gordon A. Wyse. Editorial panamericana. Available from: [https://books.google.es/books?id=HZaC45m9lMMC&pg=PA467&dq=tipos+de+colesterol&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjZ3\\_346rjKAhUCVROKHQ4PAUMQ6AEINDAB#v=onepage&q=tipos%20de%20colesterol&f=false](https://books.google.es/books?id=HZaC45m9lMMC&pg=PA467&dq=tipos+de+colesterol&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjZ3_346rjKAhUCVROKHQ4PAUMQ6AEINDAB#v=onepage&q=tipos%20de%20colesterol&f=false)
6. Nutrición Básica Humana , José Miguel Soriano del Castillo, ed. Universitat de València. Available from: [https://books.google.es/books?id=z6iMx642m\\_wC&pg=PA93&dq=vldl&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjcgshO8bjKAhWH1hQKHcbAAaAQ6AEIIDA#v=onepage&q=vldl&f=false](https://books.google.es/books?id=z6iMx642m_wC&pg=PA93&dq=vldl&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjcgshO8bjKAhWH1hQKHcbAAaAQ6AEIIDA#v=onepage&q=vldl&f=false)
7. Sanofi y Regeneron anuncian la autorización de Praluent( alirocumab) en la Unión Europea para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Available from: <http://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-socios-estrategicos/6650-sanofi-y-regeneron-anuncian-la-autorizacion-de-praluent-alirocumab-en-la-union-europea-para-el-tratamiento-de-la-hipercolesterolemia>
8. Luengo-Fernández E. Tratamiento lipídico en la guía europea de dislipemias. Rev Española Cardiol Supl [Internet]. Elsevier; 2012 Jan 10 [cited 2015 Dec 21];12(Supl.C):19–25. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/tratamiento-lipidico-guia-europea-dislipemias/articulo/90200650/>
9. Técnica F, Las ORDE, Del C. Anexo y ficha técnica o resumen de las características del producto 1. 2014;1–41. Available from:

- [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx\\_132812\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx_132812_es.pdf)
10. New Drug Sharply Lowers Cholesterol, but It's Costly - The New York Times [Internet]. [cited 2015 Dec 24]. Available from: [http://www.nytimes.com/2015/07/25/business/us-approves-drug-that-can-sharply-lower-cholesterol-levels.html?\\_r=1](http://www.nytimes.com/2015/07/25/business/us-approves-drug-that-can-sharply-lower-cholesterol-levels.html?_r=1)
  11. Ipercolesterolemia: via libera negli Usa a Repatha (evolocumab) di Amgen [Internet]. [cited 2016 Jan 21]. Available from: <http://www.aboutpharma.com/blog/2015/08/28/ipercolesterolemia-via-libera-negli-usa-a-repatha-evolocumab-di-amgen/>
  12. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Praluent. European Medicines Agency. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003882/WC500194523.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003882/WC500194523.pdf)
  13. Summary of the risk management plan (RMP) for Praluent (Alirocumab). European Medicines Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/003882/WC500190183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003882/WC500190183.pdf)
  14. About the ODYSSEY program - Odyssey [Internet]. [cited 2015 Dec 24]. Available from: [http://www.odysseytrials.com/web/about\\_odyssey\\_program](http://www.odysseytrials.com/web/about_odyssey_program)
  15. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2015 Dec 24]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/>
  16. Amgen busca la aprobación del márketing de Repatha (evolocumab) en Japón para el tratamiento de rico en colesterol [Internet]. [cited 2016 Jan 21]. Available from: <http://www.news-medical.net/news/20150321/7315/Spanish.aspx>
  17. AMGEN RECIBE LA OPINIÓN POSITIVA DEL CHMP PARA EL USO DE REPATHATM (EVOLOCUMAB) EN EL TRATAMIENTO DEL COLESTEROL ELEVADO | Asociación Nacional de Informadores de la Salud [Internet]. [cited 2016 Jan 21]. Available from: <http://www.anisalud.com/es/actualidad/notas-de-prensa/amgen-recibe-la-opinion-positiva-del-chmp-para-el-uso-de-repathatm-evoloc>
  18. Overview P. PROFICIO : The Evolocumab Clinical Trial Program. 2014;(Amg 145):17–9.

19. Medicina Digital - La EMEA aprueba Evolocumab, fármaco para reducir el colesterol alto [Internet]. [cited 2016 Jan 21]. Available from:  
<http://www.medicinadigital.com/index.php/secciones/71-medicamentos/30817-la-emea-aprueba-evolocumab-farmaco-para-reducir-el-colesterol-alto>