



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

Nuevas estrategias de tratamiento de la  
Hipercolesterolemia a través de anticuerpos  
monoclonales

Autor: Ana Fernández Agudo

Tutor: Belén Rodríguez Marrodán

Convocatoria: Junio 2017



**INDICE:**

RESUMEN ..... 3

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:..... 4

OBJETIVOS:..... 6

METODOLOGÍA:..... 6

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:..... 7

    RESULTADOS:..... 7

    DISCUSION:..... 14

CONCLUSIONES:..... 19

BIBLIOGRAFÍA:..... 20



## **RESUMEN:**

La hipercolesterolemia es la dislipemia mas frecuente. En el tratamiento de esta enfermedad se suelen utilizar estatinas pero en algunos casos estas no son suficientes para reestablecer el c-LDL a niveles basales normales.

Para aquellos pacientes en los que las estatinas no son validas para el tratamiento se ha desarrollado una nueva terapia basada en anticuerpos monoclonales que actuan bloqueando la PCSK9 como nueva diana terapeutica para su control. Esta es una glucoproteina que inhibiendo su funcionamiento reduce el numero de R-LDL, lo que eleva los niveles de LDL en plasma.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los estudios realizados sobre eficacia y seguridad en la utilizacion de estos anticuerpos monoclonales. Los inhibidores de la PCSK9 constituyen una importante innovacion terapeutica, y mediante los ensayos clinicos realizados se observa como mejoran considerablemente la eficacia clinica en comparacion con el tratamiento clásico.

## **Abreviaturas:**

**HP:** hipercolesterolemia poligenica no familiar

**HF:** hipercolesterolemia familiar

- **HFHe:** hipercolesterolemia familiar heterocigota

- **HFHo:** hipercolesterolemia familiar homocigota

**R-LDL:** low density lypoproteine receptor

**c-LDL:** low density lypoproteine cholesterol

**HDL:** high density lypoproteine

**PCSK9:** proproteina convertasa subtilisina/kexina tipo 9

**RCV:** riesgo cardiovascular

**CV:** cardiovascular

## **Palabras clave:**

Hipercolesterolemia, Anticuerpos monoclonales, Alirocumab, Evolocumab.



## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:**

La hipercolesterolemia, que es la alteración lipídica más frecuente, supone uno de los principales riesgos de enfermedad cardiovascular. La hipercolesterolemia es la primera causa de muerte en la población española.<sup>1, 2</sup>

Hay distintos tipos de hipercolesterolemias. En las primarias podemos distinguir la hipercolesterolemia poligénica no familiar (HP) en la que intervienen factores ambientales y que representa el 80% de las hipercolesterolemias primarias, y la hipercolesterolemia familiar (HF) que es una enfermedad hereditaria autosómica dominante de las LDL. La HF puede ser, de forma heterocigota (HFHe) u homocigota (HFHo), siendo ésta segunda menos frecuente y no tratable con Alirocumab.<sup>3, 4</sup>

El objetivo final del tratamiento de la hipercolesterolemia es la reducción de los acontecimientos cardiovasculares, más allá del control de los parámetros lipídicos. Se ha demostrado que la utilización de estatinas como método de reducción de los niveles de c-LDL en pacientes con factores de riesgo cardiovascular disminuye la morbimortalidad, por lo que, junto con la intervención en el estilo de vida, las estatinas constituyen el tratamiento farmacológico de elección de las hipercolesterolemias.<sup>5</sup> Se recomienda su utilización en pacientes con niveles de c-LDL superiores a 100 mg/dL y que además tengan otros factores de riesgo cardiovascular. El objetivo terapéutico es reducir el c-LDL por debajo de 100 mg/dL o incluso, si es factible, por debajo de 70 mg/dL.

En general, el tratamiento de la hipercolesterolemia es una combinación de estatinas y estilo de vida saludable.<sup>6, 3</sup> En algunos casos se podría añadir otro fármaco hipolipemiente (p. ej: ezetimiba o resinas)<sup>3, 4</sup> y, en situaciones excepcionales, realizar una aféresis de LDL como tratamiento adicional.<sup>3</sup>

En caso de resistencias al tratamiento o ineficacia del mismo se ha puesto en marcha una nueva terapia con los anticuerpos monoclonales comercializados a la fecha de inicio de este estudio, Evolocumab o Alirocumab.

Además de los dos anticuerpos monoclonales mencionados previamente, también se han llevado a cabo ensayos clínicos con Bococizumab (anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado), en los que se ha determinado su eficacia y seguridad en pacientes con alto riesgo de episodios cardiovasculares.<sup>7</sup>



En este trabajo, nos vamos a centrar en el Evolocumab y el Alirocumab que son los tratamientos implantados recientemente en el Hospital Puerta de Hierro y con los que realizaremos el estudio.

### Farmacodinámica:

En el 2003 se describió la enzima PCSK9 y su importancia en el metabolismo de las LDL.

La PCSK9 es una enzima codificada por el gen del mismo nombre, que se expresa principalmente en el hígado, pero también en intestino delgado, riñón y sistema nervioso central. Esta proteína se une al R-LDL y provoca la degradación del receptor junto con su ligando, de modo que se obtienen mayores niveles plasmáticos de c-LDL. En el mismo año, se descubrieron e investigaron mutaciones del gen PCSK9. Se encontró que pacientes con hipercolesterolemia autosómica dominante tienen mutaciones que provocan la sobreexpresión de PCSK9. Como consecuencia, se encuentran disponibles pocos R-LDL, de modo que las células pueden captar únicamente un poco de c-LDL y la concentración plasmática de c-LDL es elevada.<sup>8</sup> Es decir, la actividad de la PCSK9 reduce el número de R-LDL en el hígado, lo que eleva consecuentemente los niveles de c-LDL en plasma.

El Evolocumab es el primer principio activo autorizado de la nueva clase de anticuerpos monoclonales anti-PCSK9. Este es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que se une selectivamente a la PCSK9 circulante y evita la degradación de los R-LDL. De este modo disminuye los niveles de c-LDL en plasma.<sup>9</sup>

El Alirocumab es el segundo anticuerpo monoclonal utilizado como hipolipemiante inhibidor de PCSK9. En este caso, el Alirocumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que, al igual que el anterior, se une selectivamente a la PCSK9 circulante y evita la degradación de R-LDL.<sup>10</sup>

Tanto el Evolocumab como el Alirocumab han sido autorizados en adultos que no alcanzan los objetivos de c-LDL aun con la dosis máxima tolerada de estatinas y con todo tipo de combinaciones de tratamiento. En el caso del Evolocumab, también ha sido autorizado en pacientes a partir de 12 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en combinación con otros hipolipemiantes.<sup>11</sup>



A la vista de estos antecedentes abordamos un trabajo de revisión cuyos resultados podrían servir para favorecer la toma de decisiones en relación con el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se pretende aportar información al debate sobre el uso de anticuerpos monoclonales como tratamiento alternativo al uso de las estatinas en determinados colectivos.

### **OBJETIVOS:**

Los objetivos de esta revisión son:

- Describir qué función tienen los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la hipercolesterolemia, y cómo pueden intervenir disminuyendo hasta valores normales las c-LDL.
- Señalar las evidencias clínicas que existen acerca de su efectividad y los beneficios que aportan estos anticuerpos monoclonales en el tratamiento del colesterol.
- Analizar si su instauración en la terapéutica podría suponer un beneficio significativo con respecto a los tratamientos existentes
- Especificar los colectivos a los que estaría destinado dicho tratamiento.

### **METODOLOGÍA:**

Se realizó una revisión sistemática de estos anticuerpos monoclonales, optando por lo tanto por un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que pretende sintetizar resultados de múltiples observaciones primarias.

En una búsqueda inicial se encontraron 95.800 artículos que tras introducir criterios de inclusión-exclusión quedaron 384 potencialmente elegibles. Posteriormente eliminando aquellos que estaban duplicados y seleccionando aquellos con una fiabilidad contrastada, se realizó la lectura y análisis detallado de los 29 artículos que son los que han servido de base para la discusión y conclusiones.

Para la obtención de dichos artículos se realizó una búsqueda en internet de palabras clave que se ajustasen a la pregunta formulada en los descriptores de ciencias de la salud (DeCS) y, tras traducir dicha pregunta al inglés, se realizó la misma búsqueda en Medical SubjectHeadings (MeSH). Estas palabras clave son: “Alirocumab”, “Evolocumab”,



“monoclonal antibody PCSK9”, “monoclonal antibody cholesterol”. Con los descriptores obtenidos, se realizó una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos: Trip Database, UpToDate, Cochrane, SciELO, Génesis SEFH, IPT y en motores de búsqueda como: PubMed y Google Académico. La búsqueda se restringió a artículos publicados hace menos de un año, ya que esta terapia es muy novedosa de modo que es necesario conseguir los estudios y revisiones lo más actualizadas posibles. Los artículos incluidos debían cumplir los siguientes requisitos: Estar redactados ya sea en inglés o en español; Ser estudios realizados sin limitaciones geográficas; Ofrecer acceso al texto completo. Se decidió excluir los estudios que no detallasen la metodología utilizada en la realización del estudio.

Según estos criterios de inclusión-exclusión, se identificaron los títulos de los artículos y los resúmenes de los mismos.

Una vez seleccionados los artículos definitivos, se procedió a su análisis completo. En cada caso se comprobó que los análisis clínicos cumplieran las condiciones de seguridad y eficacia necesarias, así como que, las características farmacocinéticas y efectos adversos de los anticuerpos monoclonales en los análisis clínicos eran lo suficientemente favorables para que en su contexto las ventajas de la autorización de estos medicamentos fueran mayores que sus inconvenientes.

Estos ensayos clínicos se enumerarán posteriormente proporcionando un análisis más detallado de cada uno de ellos.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

### **RESULTADOS:**

Para la realización de este informe se han extraído conclusiones de un total de 29 artículos.

Las evidencias clínicas acerca de esta nueva terapia, obtenidas a partir los artículos, se enumeran a continuación indicando los resultados de las mismas.



Los estudios de Alirocumab y Evolocumab excluyeron pacientes con:

- Niveles de triglicéridos en ayunas superiores a 400 mg/dl.
- Eventos cardiovasculares graves recientes.
- Insuficiencia cardíaca grados III y IV.
- Enfermedad renal o hepática grave.
- Diabetes tipo 1 y tipo 2 con deficiente control.
- Pacientes con hipertensión no controlada.
- Pacientes con alguna arritmia cardíaca no controlada.

Esta selección de pacientes hace que el estudio de estos anticuerpos monoclonales se realizase en población con un RCV bajo-moderado, por lo que los pacientes con alto RCV no estarán adecuadamente representados.<sup>12</sup>

La evaluación de la eficacia de Evolocumab se basa en cuatro ensayos clínicos de fase 3 de 12 semanas de duración y en un ensayo clínico a más largo plazo (52 semanas). Con estos ensayos clínicos se pretendía medir la variación de c-LDL frente al nivel basal. Estos estudios fueron aleatorizados, doble ciego, comparados con placebo y/o ezetimiba.<sup>13</sup>

### Tratamiento de HFHe y Dislipemia Mixta

***Tratamiento de 12 semanas. En los cuatro estudios se investigaron dos pautas posológicas de evolocumab: 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes. Se trata de pacientes con distinto RCV.***

El estudio **Mendel-2** evaluó la eficacia y seguridad de evolocumab en ausencia de una estatina comparado con placebo y con ezetimiba, en sujetos con bajo riesgo cardiovascular.<sup>13, 14</sup>

En el estudio **Laplace-2** se evaluó la eficacia y seguridad de evolocumab comparado con placebo y ezetimiba, cuando se utilizan en combinación con una estatina (atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina). Se realizó una primera aleatorización a 5 grupos de estatinas durante 4 semanas de estabilización lipídica. Posteriormente, se aleatorizó a los pacientes con evolocumab.<sup>13, 15</sup>



El estudio **Rutherford-2** evaluó la eficacia y seguridad de evolocumab comparado con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que estaban en tratamiento con una dosis estable de estatina con o sin ezetimiba.<sup>13, 16</sup>

En el estudio **Gauss-2** se evaluó la eficacia y seguridad de evolocumab comparado con ezetimiba en pacientes con intolerancia a estatinas, definida como incapacidad para tolerar al menos dos estatinas, debido a miopatía intolerable que mejoró o se resolvió disminuyendo la dosis de estatina o suspendiendo el tratamiento.<sup>13, 17</sup> La reducción media de c-LDL fue de un 57-74% frente a placebo y de un 38-46% frente a ezetimiba.<sup>18</sup>

#### **Tratamiento de 52 semanas.**

En cambio en los estudios **Descartes**<sup>19</sup> y **Osler**<sup>19</sup> se evaluó la tolerabilidad a largo plazo, de 52 semanas de duración, en pacientes que no habían conseguido niveles normales de c-LDL con el tratamiento hipolipemiente.<sup>11, 17</sup> Los sujetos fueron aleatorizados a evolocumab 420 mg una vez al mes o placebo. Evolocumab dio lugar a una disminución significativa en C-LDL en la semana 12 que se mantuvo hasta la semana 52. La diferencia frente al tratamiento estándar en la semana 52 fue superior al 50%.<sup>18</sup>

#### **Tratamiento HFHo**

El estudio **Tesla** de fase 2/3 de 12 semanas<sup>20</sup>, con una primera fase 2 abierta en la que se les dio a los pacientes evolocumab 420mg/mes durante 12 semanas y una segunda parte de fase 3, en este caso, doble ciego, aleatorizada con algunos pacientes tratados con evolocumab y otros con placebo.<sup>20, 21</sup> Se trata de pacientes en tratamiento con estatinas sin aféresis. En este estudio se obtuvieron reducciones de c-LDL del 31% frente al placebo.<sup>18</sup>

La eficacia del Alirocumab se ha analizado a través del programa de ensayos clínicos de fase III-pauta posológica de 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas.

Se basa en ensayos clínicos del programa **ODYSSEY**. Son estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo, con una duración de tratamiento entre 6 y 24 meses.<sup>22</sup>



### Tratamiento combinado con una estatina

#### ***Estudios de fase III controlados con estatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta durante 18 meses y dosis de 150mg cada 2 semanas***

Los estudios **Combo I**<sup>22, 23</sup> y **Combo II**<sup>22, 24</sup> fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes con HF poligénica o dislipemia mixta primaria que no respondían correctamente aún con la dosis máxima de estatinas y tenían alto RCV. El control inadecuado se definió como un c-LDL  $\geq 70$  mg/dL en pacientes con enfermedad CV o  $\geq 100$  mg/dL en pacientes con factores que confieren un RCV muy elevado. El **Combo I** es un estudio controlado con placebo de 52 semanas.

El estudio **Long Term** se diseñó para evaluar el alirocumab a largo plazo y su perfil de seguridad en pacientes con HFHe o sin HF pero con cardiopatía isquémica establecida o riesgo cardiovascular en los que, aun con dosis máximas de estatinas o hipolipemiantes, no se consigue reducir adecuadamente los niveles de c-LDL.<sup>22, 25</sup>

#### ***Estudios de fase III controlados con estatina en pacientes con HFHe***

En los estudios **FH I** y **FH II** al igual que en Combo I se determinó el control inadecuado con c-LDL  $\geq 70$  mg/dL en pacientes con enfermedad CV o  $\geq 100$  mg/dL en pacientes con riesgo elevado. Se comenzó con una dosis de 75 mg cada 2 semanas, y a partir de la semana 12 se aumentó a 150 mg.<sup>22, 26</sup>

En el estudio **High FH** se incluyeron pacientes con c-LDL  $\geq 160$  mg/dL. Se administraba una dosis de 150 mg cada 2 semanas.

#### ***Estudio de fase III controlado con ezetimiba (con estatina de base) en pacientes con Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta***

La duración del estudio **Combo II** es de 104 semanas y el comparador es ezetimiba. Esta es la diferencia con **Combo I** en el que su comparador era placebo. Se comenzó con una dosis de 75 mg cada 2 semanas, y a partir de la semana 12 se aumentó a 150 mg.



### En monoterapia o como complemento al tratamiento hipolipemiente

#### ***Ensayos de fase III controlados con ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia primaria (sin una estatina de base)***

El estudio **Alternative** fue diseñado para aquellos pacientes con resistencia a estatinas y RCV, ya sea leve o grave, para evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab.<sup>21</sup> Los pacientes recibieron alirocumab 75 mg cada dos semanas, o ezetimiba 10 mg una vez al día, o atorvastatina 20 mg una vez al día (como grupo de reexposición). El aumento de la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas se llevó a cabo en la semana 12.

Este estudio se realiza en 6 etapas: screening, lavado, placebo run-in, tratamiento doble ciego de 24 semanas de duración, seguimiento y extensión abierta, esta última opcional. En el período de tratamiento doble ciego los pacientes fueron aleatorizados (2:2:1) a alirocumab, ezetimiba o atorvastatina 20 mg.

El estudio **Mono** fue diseñado para pacientes con hipercolesterolemia primaria poligenica o dislipemia mixta con RCV moderado que no estaban recibiendo tratamiento previo con estatinas u otros hipolipemiantes. Se buscó determinar la eficacia del Alirocumab en monoterapia.<sup>21, 26, 27</sup> Se incluyeron pacientes con c-LDL entre 100 mg/dL y 190 mg/dL. La duración del tratamiento fue de 24 semanas y el comparador fue ezetimiba. Los pacientes recibieron alirocumab 75 mg cada dos semanas o ezetimiba 10 mg una vez al día. El aumento de la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas se llevó a cabo en la semana 12.<sup>28</sup>

En la realización de estos estudios aproximadamente el 96 % de los pacientes presentaban un RCV elevado o muy elevado. El 64 % de los pacientes tenían cardiopatía isquémica y el 32 % tenían un riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica. El 31 % de los pacientes tenían diabetes mellitus, el 70 % hipertensión arterial y el 19 % eran fumadores.

Los resultados se recogen en las tablas siguientes:



*Tabla 1. Relación de estudios de Evolocumab*

ESTUDIO	PERFIL PACIENTES	C-LDL BASAL	% REDUCCIÓN EVOLOCUMAB	% REDUCCIÓN COMPARADOR
<b>LAPLACE-2</b>	Moderado-bajo RCV (c-LDL < 110 mg/dL, algunos con enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular, o diabéticos tipo 2).	109,1	Evolocumab 140mg/2sem – 420mg/4sem -76 % c-LDL: 26 mg/dL	Placebo Ezetimibe 10mg -15% c-LDL: 92 mg/dL
<b>GAUSS-2</b>	Pacientes con intolerancia a estatinas. El 60% de alto RCV y un 30% con RCV moderado-bajo.	193,1	Evolocumab 140mg/2sem – 420mg/4sem -57 % c-LDL: 83 mg/dL	Placebo Ezetimibe 10mg -18% c-LDL: 158 mg/dL
<b>MENDEL-2</b>	Bajo RCV (c-LDL entre 100-190 mg/dL y TAG < 400 mg/dL).	142,9	Evolocumab 140mg/2sem – 420mg/4sem -58% c-LDL: 60 mg/dL	placebo Ezetimibe 10mg -18% c-LDL: 117 mg/dL
<b>RUTHEFORD-2</b>	Pacientes con HFHe tratados con estatinas	155,5	Evolocumab 140mg/2sem – 420mg/4sem -61 % c-LDL: 61 mg/dL	placebo -1% c-LDL: sin reducción
<b>DESCARTES Y OSLER</b>	HFHe y dislipemia mixta, pacientes con diferente RCV tratados con estatinas	-	52 semanas de duración. Evolocumab 420/4 sem >50% de reducción	-
<b>TESLA</b>	HFHo. Pacientes en tratamiento con estatinas sin aféresis.	-	12 sem: Evolocumab 420mg/mes en 12 sem + Evolocumab/placebo -31%	-



*Tabla 2. Relación de estudios de Alirocumab*

ESTUDIO	PERFIL PACIENTES	C-LDL BASAL	% REDUCCION ALIROCUMAB	% REDUCCION COMPARADOR
<b>FH I</b>	Pacientes con HFHe sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	144.5	Alirocumab 75-150mg c/2sem -48.3 % c-LDL: 71 mg/dL	placebo -9.1% c-LDL: 155 mg/dL
<b>FH II</b>	HFHe sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	134.3	Alirocumab 75-150mg c/2sem -48.7 % c-LDL:68 mg/dL	placebo -2.8% c-LDL: 136 mg/dL
<b>HIGH FH</b>	HFHe con cifras de C-LDL $\geq 160$ mg/dL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	198.6	Alirocumab 150mg c/2sem -45.7% c-LDL:107mg/dL	placebo -6.6% c-LDL: 182 mg/dL
<b>LONG TERM</b>	Pacientes con HFHe o con RCV elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	122.4	Alirocumab 150mg c/2sem -61.0% c-LDL: 48 mg/dL	placebo 0.8% c-LDL: 119 mg/dL
<b>COMBO I</b>	Pacientes con HF poligenica o dislipemia mixta con RCV elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	102.4	Alirocumab 75-150mg c/2sem -48.2% c-LDL: 50 mg/dL	placebo -2.3% c-LDL: 100mg/dL
<b>COMBO II</b>	Hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta con RCV elevado sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	106.4	Alirocumab 75mg c/2sem -50.6% c-LDL: 51 mg/dL	Ezetimibe 10mg -20.7% c-LDL: 82 mg/dL
<b>ALTERNATIVE</b>	Pacientes con intolerancia a estatinas y RCV moderado, alto o muy alto	192.6	Alirocumab 75mg c/2sem -45.0% c-LDL:108 mg/dL	Ezetimibe 10mg Atorvastatina 20mg -14.6% c-LDL: 160mg/dL
<b>MONO</b>	Pacientes con hipercolesterolemia sin tratamiento hipolipemiente y RCV moderado.	139.7	Alirocumab 75-150mg c/2sem -47.2% c-LDL: 48 mg/dL	Ezetimibe 10mg -15.6% c-LDL: 116 mg/dL



## DISCUSION:

Evolocumab y Alirocumab constituyen una nueva alternativa terapéutica ya que están dirigidos hacia una nueva diana. Ambos fármacos han demostrado eficacia en la reducción de c-LDL.

Evolocumab redujo los niveles de c-LDL, frente a placebo y frente a ezetimiba. Se ha mostrado consistentemente que este fármaco disminuye el c-LDL. La reducción en c-LDL con evolocumab fue un 57%-74% mayor que con placebo y un 38%-46% mayor que con ezetimiba. Al igual que el alirocumab, evolocumab no ha mostrado diferencias de eficacia en los subgrupos (sexo, edad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica moderada o índice de masa corporal) del tratamiento en el efecto reductor del c-LDL.<sup>13</sup>

Los resultados obtenidos de Alirocumab en la reducción de los niveles de c-LDL en la semana 24, fueron de un 39-62% frente a placebo y de aproximadamente un 30% frente a ezetimiba. Los subgrupos (sexo, edad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica moderada o índice de masa corporal) no han mostrado diferencias en cuanto a la eficacia del tratamiento en el efecto reductor del c-LDL.

El posterior aumento de dosis de Alirocumab de 75 mg cada 2 semanas a 150 mg cada 2 semanas dio lugar a una reducción adicional de c-LDL de 14 % en los pacientes que estaban en tratamiento con estatinas y de un 3 % en los pacientes que no estaban en tratamiento con estatinas. El efecto hipolipemiante de alirocumab se observa a los 15 días y es máximo aproximadamente a las 4 semanas. Dicho efecto persiste al menos 52 semanas y en el estudio **Long Term** se mantuvo hasta 78 semanas.

No se ha estudiado en pacientes con HFHo.<sup>22</sup>

No debemos olvidar que en los estudios se obtuvo también una reducción de c-no-HDL, ApoB, c-total, Lp (a) y TG y un aumento de c-HDL.

No se dispone de estudios comparativos entre ambos fármacos.

Debido a que el objetivo del tratamiento de las hiperlipemias es prevenir la morbimotalidad, una importante limitación de la información disponible sobre estos anticuerpos monoclonales es la falta de datos de eficacia en ensayos clínicos que utilicen



como variable principal una variable de morbimortalidad. En el caso de las estatinas, estas tienen una clara asociación entre la reducción del c-LDL y la prevención de la morbimortalidad. Sin embargo, debido a que alirocumab y evolocumab son hipolipemiantes con un nuevo mecanismo de acción, se desconoce en qué medida la reducción de los niveles de c-LDL observada se correlaciona con una disminución del RCV y la mortalidad. En ausencia de estos datos, es difícil establecer la relevancia clínica del efecto hipolipemiante observado con ambos fármacos.<sup>22</sup>

Un análisis exploratorio del estudio **Osler** descarta razonablemente que Evolocumab tenga un efecto negativo sobre la morbimortalidad cardiovascular, y sugiere que la reducción en c-LDL con evolocumab podría asociarse a una reducción en eventos cardiovasculares.<sup>13</sup>

El análisis exploratorio de **Mace** realizado con todos los datos de los estudios de fase 3 descarta razonablemente que Alirocumab tenga un efecto negativo sobre la morbimortalidad cardiovascular.<sup>21</sup> El análisis *post hoc* de **Mace** realizado en el estudio de seguridad a largo plazo (**Long Term**) sugiere que la reducción en c-LDL con alirocumab podría asociarse a una reducción de los eventos cardiovasculares.<sup>22, 25</sup>

El objetivo de estos tratamientos es su uso en pacientes cuyo riesgo de eventos coronarios es muy alto (por ejemplo aquellos que ya han tenido un evento) y que son intolerantes a estatinas o que pudiendo usarlas, no han tenido una respuesta adecuada (ya sea porque no han podido tolerar estatinas a las dosis indicadas o porque la respuesta no ha sido suficiente). En pacientes diabéticos de alto riesgo que mantengan niveles muy elevados de c-LDL y no puedan utilizar estatinas o que no puedan tolerar dosis moderadas de éstas, podría considerarse la utilización de evolocumab si el resto de las alternativas terapéuticas no se consideran adecuadas.<sup>22</sup>

El inicio y la continuación de tratamiento se debería ajustar a unos criterios de uso restringidos que incluyen las medidas higiénico-dietéticas (intento de deshabituación tabáquica, dieta, pérdida ponderal si lo requiriera y/o abandono del hábito enólico), adecuado control del resto de los factores de riesgo cardiovascular (a no ser que esta condición sea inalcanzable a pesar de haber intentado aplicarse todas las opciones terapéuticas posibles) y cumplan algunas de estas circunstancias<sup>11</sup>:



. Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como c-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas y en programa de aféresis, en este caso solo son tratables con Evolocumab.

. Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe):

- Pacientes jóvenes sin factores de RCV asociados ni enfermedad CV previa y con c-LDL superior a 160 mg/dl aun con tratamiento con estatinas en dosis máxima y, en algunas ocasiones, con hipolipemiantes también. También se aplica para aquellos con intolerancia o contraindicación para el uso de los hipolipemiantes convencionales. De no ser posible se busca un 40% de reducción del valor inicial.
- Pacientes con enfermedad CV previa con c-LDL superior a 100 mg/dl aun en tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas junto con otros hipolipemiantes en algunos casos, intolerancia o contraindicación para el uso de los hipolipemiantes convencionales y, si no es posible, se busca una reducción del 60% del valor inicial.
- Pacientes que no pertenezca a los grupos anteriores y con c-LDL superior a 130 mg/dl con la dosis máxima tolerada de estatinas +/- otros hipolipemiantes, intolerancia o contraindicación para el uso de los hipolipemiantes convencionales y, si no es posible, se busca una reducción del 50% del valor inicial.<sup>11</sup>

En cuanto a la posología de estos nuevos tratamientos se presentan en forma de solución inyectable en pluma precargada para administración por vía subcutánea (en el abdomen, muslo o en la parte superior del brazo).

En el caso del Evolocumab la pluma precargada administra una dosis fija de 140 mg del mismo. La pauta posológica en hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes. Sin embargo, en hipercolesterolemia familiar homocigótica la dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes, que se puede aumentar a 420 mg cada 2 semanas si al cabo de 12 semanas no se ha obtenido respuesta. Los pacientes que están recibiendo aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada 2 semanas para coincidir con el programa de aféresis.<sup>11, 12</sup>



En cuanto al Alirocumab las plumas y jeringas precargadas contienen una dosis fija de 75 mg ó 150 mg. La dosis inicial es de 75 mg cada 2 semanas. En pacientes que requieran una reducción mayor en el c-LDL (>60 %) se puede considerar una dosis inicial de 150 mg cada 2 semanas. La dosis se ajustará según la respuesta obtenida. Se debe utilizar la mínima dosis necesaria para obtener la reducción deseada en el c-LDL.<sup>11, 12</sup>

El Evolocumab produjo como reacciones adversas más frecuentes nasofaringitis (4,8%), infección del tracto respiratorio superior (3,2%), dolor de espalda (3,1%), artralgia (2,2%), gripe (2,3%) y náuseas (2,1%). El perfil de seguridad en los pacientes con HFHo fue similar.<sup>9</sup>

Un análisis del estudio **Osler** mostró un aumento de efectos adversos neurocognitivos (confusión, amnesia, demencia) (0,9% frente a 0,3%).<sup>29</sup>

En el caso de pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave no hay ensayos demostrando la seguridad de Evolocumab, por lo que es conveniente usarlo con precaución en estas poblaciones. En pacientes con insuficiencia hepática moderada se ha observado una disminución en la exposición a evolocumab que podría dar lugar a un menor efecto en la disminución de los niveles de c-LDL. En cuanto a los pacientes (adultos, adolescentes y niños) con HFHo no se han observado diferencias en el perfil de seguridad de evolocumab.

La información del tratamiento con evolocumab en pacientes mayores de 75 años es limitada, aunque no se han detectado problemas de seguridad en esta población. En población pediátrica sus conocimientos son muy limitados.<sup>9, 12</sup>

No se ha observado diferencia en el perfil de reacciones adversas entre la dosis alta (150mg) y baja (75mg) de Alirocumab aunque no han sido comparadas dentro del mismo ensayo clínico. El perfil de seguridad de alirocumab observado en los estudios a corto plazo es similar al de los grupos control. Hay reacciones adversas de tipo:

. Reacciones locales en la zona de inyección: eritema/enrojecimiento, prurito, edema, y dolor/sensibilidad, un 6,1 % en el grupo tratado con alirocumaby un 4,1 % en los pacientes del grupo de control. La mayoría de éstas fueron transitorias y de intensidad leve.

. Reacciones alérgicas generales: se notificaron reacciones alérgicas generales con más frecuencia en el grupo de alirocumab (8,1 % de los pacientes) que en el grupo de control



(7,0 % de los pacientes). Los casos fueron, por lo general, leves y transitorios. Además, se notificaron reacciones alérgicas raras y que en alguna ocasión fueron graves, como hipersensibilidad, eccema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad.<sup>28</sup>

En estudios clínicos controlados, no se identificaron problemas de seguridad con una dosis más frecuente que la pauta posológica recomendada de 2 semanas. No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis. En caso de que se produjese, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y recibir las medidas de apoyo que sean necesarias.<sup>9</sup>

Como resumen, se pueden fijar las siguientes características que deben cumplirse para el uso de estos anticuerpos monoclonales anti-PCSK9:

- Presentar una de las siguientes situaciones clínicas:
  - 1 . HFHo.
  - 2 . HFHe.
  - 3 . Enfermedad CV establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica).
- Presentar niveles de c-LDL > 100 mg/dL a pesar del tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas.
- Presentar una de las situaciones clínicas en los puntos 1-3 y valores basales de c-LDL >100 mg/dL junto con una intolerancia o contraindicación a estatinas:
 

Síndrome clínico caracterizado por:

  - Incapacidad para tolerar  $\geq 2$  estatinas diferentes: una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis.
  - Asociado con efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anormalidades de laboratorio significativas.
  - Resolución de síntomas o de las anormalidades de laboratorio, o mejora significativa, tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina.
  - Síntomas o anormalidades de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia a estatinas.<sup>12</sup>



### CONCLUSIONES:

- Estos anticuerpos monoclonales proporcionan una nueva diana de acción frente a la hipercolesterolemia. Evolocumab y Alirocumab se utilizan en el tratamiento de la hipercolesterolemia como terapias alternativas a las ya existentes. Se utilizan para el tratamiento de individuos resistentes a las terapias tradicionales y para situaciones en las que dichas terapias no se puedan llevar a cabo.

Aun así hay que tener en cuenta que los resultados de reducción de cifras de c-LDL no han demostrado correlación con una disminución en la morbimortalidad.

- Ambos fármacos logran reducciones del c-LDL de alrededor del 30% frente a ezetimiba y el 60% frente a placebo. No se dispone de estudios comparativos entre ambos fármacos.
- De estos nuevos anticuerpos monoclonales Evolocumab es el único que está indicado para la HFHo.
- Debido a la poca información sobre los efectos a largo plazo este tipo de tratamiento se usará únicamente en pacientes con alto RCV debido a altos niveles de c-LDL, siempre asociado a una dieta baja en grasas y a la dosis máxima tolerada de estatinas.



## BIBLIOGRAFÍA:

1. Piedrola, G. (2008). Medicina Preventiva y Salud Pública (11th ed., pp. 826-837 (Rodríguez, F., Banegas, J., Guallar, P., Villar, F., Gutierrez, J. - Epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares). Elsevier España, S.L.
2. Gabinete de prensa. (2017). *Defunciones según la Causa de Muerte. Instituto Nacional de estadística*. Retrieved 27 March 2017, from [http://www.ine.es/prensa/edcm\\_2015.pdf](http://www.ine.es/prensa/edcm_2015.pdf)
3. Cuchel, M., Bruckert, E., Ginsberg, H., Raal, F., Santos, R., & Hegele, R. et al. (2014). Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, 35(32), 2146-2157. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274>
4. Ascaso, J., Mata, P., Arbona, C., Civeira, F., Valdivielso, P., & Masana, L. (2015). Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF). *Clínica E Investigación En Arteriosclerosis*, 27(2), 80-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.01.002>
5. European Medicines Agency. (2016). *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders*. EMA/CHMP/748108/2013. London. Retrieved from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/07/WC500209944.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209944.pdf)
6. Mata, P., Alonso, R., Ruiz, A., Gonzalez-Juanatey, J., Badimón, L., & Díaz-Díaz, J. et al. (2015). Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *SEMERGEN - Medicina De Familia*, 41(1), 24-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.05.001>
7. *Efficacy, Safety, Tolerability And Actual Use Study Of Bococizumab And An Autoinjector (Pre-Filled Pen) In Subjects With Hyperlipidemia Or Dyslipidemia (SPIRE-AI)*. (2017). *Clinicaltrials.gov*. Retrieved 18 March 2017, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02458287>
8. Lambert, G., Sjouke, B., Choque, B., Kastelein, J., & Hovingh, G. (2012). The PCSK9 decade: Thematic Review Series: New Lipid and Lipoprotein Targets for the Treatment of Cardiometabolic Diseases. *The Journal Of Lipid Research*, 53(12), 2515-2524. <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.r026658>
9. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (2016). *Ficha Técnica de Evolocumab*. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf)
10. European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2016). *Ficha Técnica de Alirocumab*. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003882/WC500194521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf)
11. F. Lopez, J., Santos, B. (2017). *Alirocumab y Evolocumab en Hipercolesterolemia. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del AGS Sur Sevilla Hospital de Valme*.
12. Sierra Sanchez, J., Gavira Moreno, R., & Robustillo Cortés, A. (2016). *Alirocumab y Evolocumab en Hipercolesterolemia. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía* (1st ed.). Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.



13. European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2015). *Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR)*. Repatha, INN-evolocumab [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003766/WC500191400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf)
14. Koren, M., Lundqvist, P., Bolognese, M., Neutel, J., Monsalvo, M., & Yang, J. et al. (2014). Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 63(23), 2531-2540. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.018>
15. Robinson, J., Nedergaard, B., Rogers, W., Fialkow, J., Neutel, J., & Ramstad, D. et al. (2014). Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate- or High-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA*, 311(18), 1870. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4030>
16. Raal, F., Stein, E., Dufour, R., Turner, T., Civeira, F., & Burgess, L. et al. (2015). PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 385(9965), 331-340. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61399-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61399-4)
17. Stroes, E., Colquhoun, D., Sullivan, D., Civeira, F., Rosenson, R., & Watts, G. et al. (2014). Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 63(23), 2541-2548. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.019>
18. Villaescusa Castillo, L. (2017). *Anticuerpos monoclonales en hiperlipemias*. Lecture, Hotel Vinci Soma. "Jornada profesional de innovación de medicamentos"
19. Blom, D., Hala, T., Bolognese, M., Lillestol, M., Toth, P., & Burgess, L. et al. (2014). A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *New England Journal Of Medicine*, 370(19), 1809-1819. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1316222>
20. Stein, E., Honarpour, N., Wasserman, S., Xu, F., Scott, R., & Raal, F. (2013). Effect of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody, AMG 145, in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*, 128(19), 2113-2120. <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.113.004678>
21. Raal, F., Honarpour, N., Blom, D., Hovingh, G., Xu, F., & Scott, R. et al. (2015). Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 385(9965), 341-350.
22. European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2015). *Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR)*. Praluent, INN-alirocumab [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003882/WC500194524.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf)
23. Kereiakes, D., Robinson, J., Cannon, C., Lorenzato, C., Pordy, R., Chaudhari, U., & Colhoun, H. (2015). Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *American Heart Journal*, 169(6), 906-915.e13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.004>
24. Cannon, C., Cariou, B., Blom, D., McKenney, J., Lorenzato, C., & Pordy, R. et al. (2015). Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *European Heart Journal*, 36(19), 1186-1194. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv028>
25. Robinson, J., Farnier, M., Krempf, M., Bergeron, J., Luc, G., & Averna, M. et al. (2015). Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal Of Medicine*, 372(16), 1489-1499. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1501031>



26. Kastelein, J., Ginsberg, H., Langslet, G., Hovingh, G., Ceska, R., & Dufour, R. et al. (2015). ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*, ehv370. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv370>
27. Roth, E., & McKenney, J. (2015). ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiology*, 11(1), 27-37. <http://dx.doi.org/10.2217/fca.14.82>
28. Sanofi (2017). *Eficacia y seguridad del Alirocumab*. Presentation, Hospital Universitario Puerta de Hierro.
29. Sabatine, M., Giugliano, R., Wiviott, S., Raal, F., Blom, D., & Robinson, J. et al. (2015). Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal Of Medicine*, 372(16), 1500-1509. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1500858>