

SEGUNDA EDIÇÃO ATUALIZADA

GUIA INTRODUTÓRIO

# INIBIÇÃO DA PCSK9

Novas Terapias de Redução  
do Risco Cardiovascular



**PCSK9FORUM**  
EDUCATION AND RESEARCH

[WWW.PCSK9FORUM.ORG](http://WWW.PCSK9FORUM.ORG)

**SEGUNDA EDIÇÃO ATUALIZADA**

**GUIA INTRODUTÓRIO**

# **INIBIÇÃO DA PCSK9**

**Novas Terapias de Redução  
do Risco Cardiovascular**



**PCSK9FORUM**  
EDUCATION AND RESEARCH

Publicado por Sherborne Gibbs Ltd  
Minerva Mill Innovation Centre, Alcester, Warwickshire, Reino Unido  
© Sherborne Gibbs Limited 2016

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, armazenada em um sistema de busca ou transmitida, em qualquer forma ou meio, seja eletrônico, mecânico, fotocópia, gravação ou de outro tipo, sem a permissão prévia da Sherborne Gibbs Limited.

Este livro é vendido sob a condição de não ser emprestado, revendido, alugado ou circular, para fins comerciais ou não, sem o consentimento prévio do editor, em qualquer forma de encadernação ou capa distintas daquelas em que foi publicado e sem condição similar, e esta condição deve ser imposta ao adquirente subsequente.

**ISBN: 978-1-905036-28-8**

Impresso no Reino Unido por  
Caric Press Limited em associação com Stephens & George Magazines Limited.

Breprints Unlimited



R. Américo Brasiliense, 2171, cj. 1304 - Chácara Santo Antonio  
04715-005 São Paulo, SP - Brasil  
Tel.: 55 11 5181-2631  
sales.br@breprints-unlimited.com

Titulação e publicação original:  
Introductory Guide PCSK9 Inhibition New Therapies In Cardiovascular Risk Reduction

© 2015 da tradução para o Idioma Português - Breprints Unlimited Editora Ltda

© Sherborne Gibbs Limited 2016.

BR-SAV-SHE-344015-EX

# Índice

Por que elaboramos este manual .....	1
<b>1. O ônus contínuo de mortalidade e incapacidade decorrente do colesterol LDL em níveis elevados .....</b>	<b>2</b>
As doenças circulatórias continuam sendo a principal causa de óbito no mundo desenvolvido .....	2
O colesterol LDL continua sendo o principal alvo das terapias hipolipemiantes .....	2
Hipercolesterolemia familiar e ônus do colesterol LDL em níveis elevados ao longo da vida.....	3
<b>2. Limitações do tratamento atual de pacientes com alto risco cardiovascular devido ao nível elevado de colesterol LDL.....</b>	<b>9</b>
O desafio da hipercolesterolemia familiar .....	9
Reduzindo o colesterol LDL em outras populações com risco cardiovascular elevado.....	10
Respostas variáveis do colesterol LDL e falta de adesão às estatinas.....	11
O problema da intolerância às estatinas.....	11
Resumo das necessidades não atendidas no tratamento da hipercolesterolemia.....	12
<b>3. Inibição da PCSK9 como resposta às necessidades não atendidas na redução do risco cardiovascular .....</b>	<b>14</b>
PCSK9, o receptor de LDL e o colesterol plasmático.....	14
O que é a PCSK9 e como ela influencia os níveis circulantes de LDL-C?.....	15
<b>4. Experiência clínica com os inibidores da PCSK9 no tratamento da hipercolesterolemia e do risco cardiovascular .....</b>	<b>19</b>
Inibidores da PCSK9: situação atual .....	19
Acentuadas reduções do colesterol LDL.....	20
Impacto em outras lipoproteínas aterogênicas .....	24
Estudos com desfechos cardiovasculares em andamento.....	25
Dados preliminares de resultados com os inibidores da PCSK9.....	27
<b>5. Tolerabilidade e segurança dos inibidores da PCSK9 .....</b>	<b>31</b>
<b>6. Conclusões: possível papel da inibição da PCSK9 na redução do risco cardiovascular .....</b>	<b>35</b>

# Por que elaboramos este manual

---

O colesterol LDL em níveis elevados continua sendo um importante fator desencadeador da doença vascular aterosclerótica, uma causa primária de mortalidade e morbidade cardiovasculares prematuras. Um novo tratamento promissor para a redução acentuada dos níveis de colesterol LDL surge no horizonte: os inibidores da PCSK9, uma nova classe de agentes biológicos. Este manual tem por objetivo resumir os fundamentos científicos e a atual base de evidências em apoio ao uso dos inibidores da PCSK9 para a melhora do prognóstico cardiovascular em longo prazo.

Muitos estudos randomizados e controlados comprovaram a utilidade das estatinas na redução do colesterol LDL e da doença cardiovascular durante os últimos 25 anos, mas é preciso superar as limitações próprias das estatinas. A próxima geração de tratamentos para o controle da hipercolesterolemia deve se confrontar com o substancial risco cardiovascular residual, que persiste mesmo após uma terapia intensiva à base de estatinas, a imprevisibilidade de resposta à estatina em determinado grupo de pacientes e a ocorrência frequente de intolerância às estatinas.

A elucidação do papel da PCSK9 no controle do metabolismo da LDL deu início a esforços de pesquisa no mundo todo que resultaram na aprovação em 2015 dos primeiros agentes da classe dos inibidores da PCSK9. Este manual resume o estado atual de conhecimento sobre essa terapia inovadora.

# 1. O ônus contínuo de mortalidade e incapacidade decorrente da hipercolesterolemia

---

## As doenças circulatórias continuam sendo a principal causa de óbito no mundo desenvolvido

Dados recentes (2013) dos EUA mostram que cerca de um a cada quatro óbitos ocorreu como resultado de doenças do coração ou da circulação cerebral, sendo a maioria por doença arterial coronariana (DAC) (Figura 1.1).<sup>1</sup> Na Europa, 1,8 milhão de óbitos ocorrem a cada ano em decorrência de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença cardiovascular, o que corresponde a dois quintos de todos os óbitos (dados de 2004-2010).<sup>2</sup>

As melhoras obtidas no diagnóstico e tratamento dos fatores de risco cardiovascular, cardiopatias e AVC levaram a uma redução animadora das taxas de óbito por doença aterotrombótica nas últimas décadas.<sup>1,3</sup> Ainda assim, o ônus da mortalidade por eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares continua sendo inaceitavelmente elevado. A doença cardiovascular não apenas reduz a duração da vida, mas também a sua qualidade: os pacientes que sobrevivem a um infarto do miocárdio ou AVC apresentam um alto risco de eventos recorrentes e, frequentemente, suportam anos de incapacidade ou outras consequências adversas em longo prazo, como a insuficiência cardíaca congestiva.

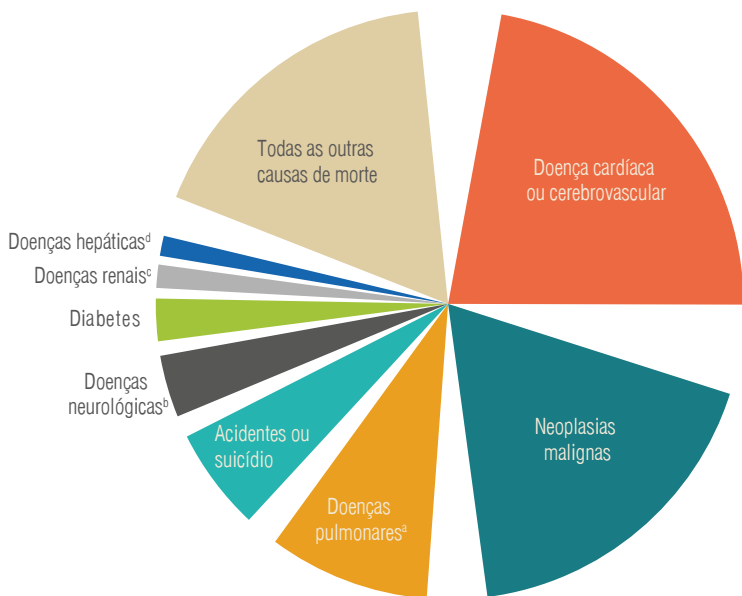
É preciso intervir na progressão do risco cardiovascular para prevenir a lesão aterosclerótica da vasculatura que leva à doença cardiovascular clínica. A inibição da PCSK9 é uma nova abordagem promissora para o tratamento do risco cardiovascular, que está chegando à prática clínica, com um grande potencial de reduzir o ônus da doença vascular aterosclerótica.

## O colesterol LDL continua sendo o principal alvo das terapias hipolipemiantes

As diretrizes europeias e norte-americanas continuam identificando o LDL-C como o principal alvo da terapia hipolipemiante, com o objetivo de melhorar o prognóstico cardiovascular em longo prazo (Tabela 1.1).<sup>4,5</sup>

Evidências muito robustas, resumidas nessas diretrizes, continuam identificando o colesterol LDL em níveis elevados como uma fonte clinicamente importante de aterosclerose acelerada e elevação do risco cardiovascular.<sup>6</sup> Recentemente, a técnica de randomização mendeliana foi utilizada no estudo de 312.231 indivíduos com ou sem polimorfismos de genes que controlam o metabolismo do colesterol e

**Figura 1.1. Ônus de mortalidade (taxas de mortalidade ajustadas em relação à idade) decorrente de doenças do coração ou da circulação cerebrovascular (EUA, 2013)**



Extraído dos dados apresentados pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (*Centers for Disease Control and Prevention*) (2015). <sup>a</sup>Doença respiratória crônica das vias aéreas inferiores, gripe, pneumonia ou pneumonite; <sup>b</sup>doença de Parkinson ou doença de Alzheimer; <sup>c</sup>nefrite, síndrome nefrótica, nefrose; <sup>d</sup>hepatopatia crônica, cirrose.

conferem níveis naturalmente mais baixos de colesterol LDL.<sup>7</sup> O grupo controle (sem esses polimorfismos) recebeu estatinas durante a vida adulta por um curto período (cerca de cinco anos) para obter reduções similares dos níveis de colesterol LDL. A diminuição do risco de DAC a cada redução de 1 mmol/L do nível de colesterol LDL ao longo da vida foi 54% maior no grupo com os polimorfismos que no grupo sem os polimorfismos. Portanto, a redução dos níveis elevados de colesterol LDL cedo na vida é mais efetiva que a intervenção com eficácia hipolipemiante similar aplicada mais tardiamente. É importante destacar que o impacto no risco cardiovascular não dependeu do mecanismo de redução dos níveis de colesterol LDL.<sup>8</sup>

## **Hipercolesterolemia familiar e ônus do colesterol LDL em níveis elevados ao longo da vida**

A hipercolesterolemia familiar é a condição genética mais comum conhecida pela ciência médica, com uma prevalência populacional que pode chegar a

### Tabela 1.1. Foco atual no LDL-C como principal alvo da terapia hipolipemiante para redução do risco cardiovascular

<b>Diretrizes europeias:</b> <i>European Society of Cardiology (ESC) e European Atherosclerosis Society (EAS)</i> <sup>4</sup>	“O LDL-C é recomendado como o alvo primário do tratamento. O CT deve ser considerado o alvo terapêutico se outros exames não estiverem disponíveis.”
<b>Diretrizes norte-americanas:</b> <i>American College of Cardiology (ACC) e American Heart Association (AHA)</i> <sup>5</sup>	“Os membros do Painel de Especialistas reconhecem as contribuições importantes de décadas de estudos genéticos e bioquímicos, observacionais epidemiológicos e ecológicos e de experimentos <i>in vitro</i> e com animais que associaram níveis mais elevados do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) a um risco maior de DCVAT. Esses estudos forneceram o embasamento científico para ECRs que, por sua vez, demonstraram que a redução dos níveis de colesterol reduziu os eventos de DCVAT, estabelecendo assim um papel causal central das lipoproteínas aterogênicas, especialmente a LDL, na gênese da DAC e da DCVAT.”

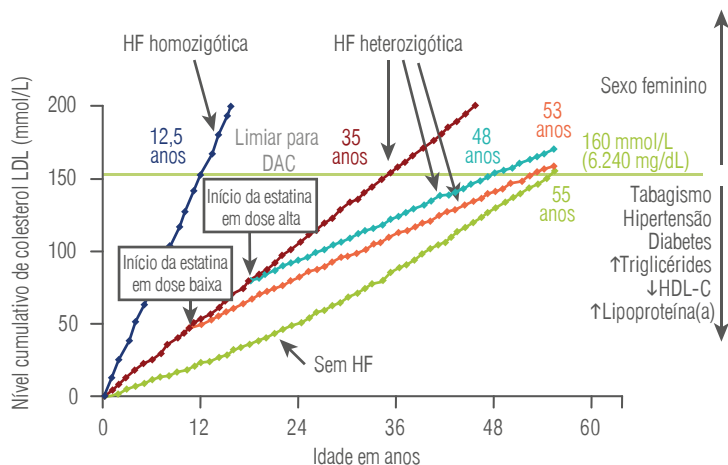
CT = colesterol total; DCVAT = doença cardiovascular aterosclerótica; ECR = estudo clínico controlado e randomizado; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

cerca de 1:200.<sup>9,10</sup> Os pacientes com hipercolesterolemia familiar apresentam níveis severamente elevados de colesterol LDL desde os primeiros anos de vida. Tipicamente, desenvolvem doença vascular aterosclerótica na infância, seguida de DAC clínica na terceira década de vida (hipercolesterolemia familiar homozigótica) ou antes da meia-idade (hipercolesterolemia familiar heterozigótica).

O conceito do ônus do colesterol LDL em níveis elevados ao longo da vida explica o desenvolvimento precoce de DAC nesses pacientes.<sup>10,11</sup> A gravidade e a duração da hipercolesterolemia atuam em conjunto com os fatores de risco cardiovascular adicionais, como outras anormalidades lipídicas, tabagismo e diabetes, com um risco substancial de a DAC ocorrer quando o paciente atinge uma exposição cumulativa a 160 mmol de colesterol LDL (Figura 1.2). As diferenças fenotípicas e/ou genotípicas entre os indivíduos alteram o verdadeiro limiar a partir do qual uma pessoa apresenta alto risco de DAC.<sup>10</sup>



## Figura 1.2. Importância clínica do conceito do ônus do colesterol LDL elevado ao longo da vida



O sexo feminino aumenta o limiar cumulativo de colesterol LDL para a DAC, ao mesmo tempo em que os fatores de risco cardiovascular (tabagismo, etc.) diminuem esse limiar, de forma que a DAC aparece mais precocemente. HF = hipercolesterolemia familiar. Reproduzido com a permissão de Nordestgaard *et al.*<sup>9</sup> (conceito original de Vuorio *et al.*<sup>11</sup>).

O tratamento com estatina retarda a idade em que a DAC se apresenta, ao reduzir o nível de colesterol LDL em circulação e, assim, reduzir a exposição ao colesterol LDL ao longo do tempo. A Figura 1.2 deixa claro que é melhor intervir mais cedo, para tratar os níveis elevados de colesterol LDL, especialmente em um paciente com risco cardiovascular muito alto devido à hipercolesterolemia familiar.<sup>10-12</sup>

São claros os benefícios clínicos da intervenção terapêutica para contra-atacar o alto risco cardiovascular associado a níveis elevados de colesterol LDL em indivíduos com hipercolesterolemia familiar:

- Aos 45 anos de idade, **os pacientes não tratados com hipercolesterolemia familiar apresentam um ônus decorrente do colesterol LDL em níveis elevados semelhante ao de um indivíduo com 70 anos de idade sem hipercolesterolemia familiar.**<sup>13</sup>
- As taxas de mortalidade padronizadas (por todas as causas) e excedentes nas pessoas com idade entre 20 a 39 anos e hipercolesterolemia familiar no Reino Unido foram de 8.975 para os homens e de 16.039 para as mulheres (sem diferença significativa entre os sexos), em comparação com as pessoas sem hipercolesterolemia familiar.<sup>14</sup>
- Mesmo hoje, **as pessoas com hipercolesterolemia familiar morrem 15 anos antes**, em média, que seus pares sem essa condição (veja também a Figura 1.2).<sup>15</sup>

- **Pessoas com hipercolesterolemia familiar ganham três anos de vida, em média, a partir do diagnóstico e tratamento de seu colesterol LDL.**<sup>16</sup>
- **Pessoas com HF têm um ônus pesado de eventos cardiovasculares recorrentes após o evento inicial**, como mostra uma análise retroativa de prontuários feita nos EUA, em que o intervalo entre os eventos cardiovasculares em pessoas com hipercolesterolemia familiar foi de apenas cinco anos em média.<sup>17</sup> **O tratamento intensivo para reduzir seu nível de colesterol LDL aumentou esse intervalo para uma média de sete anos – dado promissor, mas claramente indicativo de que há muito trabalho pela frente para se prolongar e melhorar a vida dessa população.**

Os algoritmos clínicos para o tratamento do risco cardiovascular decorrente da hipercolesterolemia diferem na Europa (Tabela 1.2) e EUA (Tabela 1.3).<sup>4,5</sup> Grupos de especialistas nos EUA deixaram de recomendar níveis-alvo de colesterol LDL e se concentram na intensidade necessária do tratamento com estatina. Essa intensidade em si, contudo, é determinada em grande medida pelo nível de colesterol LDL do paciente antes do tratamento: espera-se que o tratamento de alta intensidade com estatina reduza o nível de LDL-C em pelo menos 50%, em comparação com 30% a 50% com o tratamento de intensidade moderada com estatina. As estatinas continuam sendo a base do tratamento para o controle do colesterol LDL.

**Tabela 1.2. Recomendações europeias para o controle do colesterol LDL**

<b>Pacientes com...</b>	<b>Meta de colesterol LDL</b>
<p><b>Risco cardiovascular muito alto</b> Doença cardiovascular estabelecida, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 com lesão de órgão-alvo, doença renal crônica moderada a grave ou risco cardiovascular em 10 anos <math>\geq 10\%</math><sup>a</sup></p>	<p><math>&lt; 1,8</math> mmol/L (<math>&lt; 70</math> mg/dL) e/ou uma redução <math>\geq 50\%</math> do LDL-C quando não é possível atingir o nível-alvo</p>
<p><b>Risco cardiovascular alto</b> Fatores de risco cardiovascular individuais acentuadamente elevados, nível de risco cardiovascular em 10 anos <math>\geq 5\%</math> e <math>&lt; 10\%</math><sup>a</sup></p>	<p>Considerar o controle até níveis <math>&lt; 2,5</math> mmol/L (<math>&lt; 100</math> mg/dL)</p>
<p><b>Risco cardiovascular moderado</b> Risco cardiovascular em 10 anos <math>&gt; 1</math> e <math>\leq 5\%</math><sup>a</sup></p>	<p>Considerar o controle até níveis <math>&lt; 3,0</math> mmol/L (<math>&lt; 115</math> mg/dL)</p>

<sup>a</sup>Determinado usando-se o calculador de risco cardiovascular SCORE.

**Tabela 1.3. Resumo das recomendações norte-americanas de controle do colesterol LDL para melhorar os resultados cardiovasculares em longo prazo**

<p><b>...com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida</b> (síndromes coronarianas agudas, infarto do miocárdio prévio, angina, revascularização prévia, doença cerebrovascular aterosclerótica ou arterial periférica supostamente de origem aterosclerótica) sem insuficiência cardíaca classe II-IV ou nefropatia terminal</p>	<p>Tratamento com estatina de <b>alta intensidade</b> (idade <math>\leq 75</math> anos se não for candidato ao tratamento de intensidade moderada com base em outros critérios) ou intensidade moderada (idade <math>&gt; 75</math> anos, se não for candidato ao tratamento de alta intensidade com base em outros critérios)</p>
<p><b>...com LDL-C <math>\geq 4,9</math> mmol/L (190 mg/dL)</b></p>	<p><b>Tratamento de alta intensidade</b></p>
<p><b>...idade entre 40 e 75 anos com diabetes e LDL-C entre 1,8 e 4,9 mmol/L (70 a 189 mg/dL)</b> sem doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida</p>	<p><b>Tratamento de alta intensidade</b> (se o risco cardiovascular em 10 anos <math>\geq 7,5\%</math>); caso contrário, <b>intensidade moderada</b></p>
<p><b>...idade entre 40 e 75 anos sem doença cardiovascular aterosclerótica ou diabetes, com LDL-C entre 1,8 e 4,9 mmol/L (70 a 189 mg/dL) e risco cardiovascular em 10 anos <math>\geq 7,5\%</math></b></p>	<p><b>Tratamento de intensidade moderada a alta</b></p>

Escore de risco cardiovascular obtido através das Equações de Coortes Agrupadas (veja a referência 5).

## PONTOS PRINCIPAIS

- O colesterol LDL elevado acelera a aterosclerose e aumenta a probabilidade de morte ou incapacidade decorrente de doença cardiovascular
- O colesterol LDL continua sendo o principal alvo da terapia hipolipemiante
- O ônus ao longo da vida da gravidade e da duração da hipercolesterolemia se combinam para provocar a lesão da parede arterial: um nível de colesterol LDL mais baixo é melhor – e quanto mais cedo for atingido, melhor.

### Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention. Heart Disease facts and statistics (2013). Deaths: Final data for 2013. National Vital Statistics Report. 2015;64(2) Available at <http://www.cdc.gov/heartdisease/statistics.htm> (accessed February 2015).
2. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2012 edition. Available at [www.ehnheart.org/cvd-statistics.html](http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html) (accessed February 2015).

3. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM *et al.* Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2008;**118**:2057-62.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;**33**:1635-701.
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH *et al.* Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med* 2014;**160**:339-43.
6. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB *et al.* Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation* 2015;**131**:451-8.
7. Ference BA, Yoo W, Alesh I *et al.* Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2631-9.
8. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R *et al.* Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1552-61.
9. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;**114**:307-10.
10. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE *et al.* Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;**34**:3478-90a.
11. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia-trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;**226**:315-20.
12. Knowles JW, O'Brien EC, Greendale K *et al.* Reducing the burden of disease and death from familial hypercholesterolemia: a call to action. *Am Heart J* 2014;**168**:807-11.
13. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA *et al.* Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008;**46**:791-803.
14. Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;**303**:893-6.
15. Mundal L, Sarancic M, Ose L *et al.* Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001236
16. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJ, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med* 2004;**4**:97-104.
17. Elis A, Zhou R, Stein EA. Effect of lipid-lowering treatment on natural history of heterozygous familial hypercholesterolemia in past three decades. *Am J Cardiol* 2011;**108**:223-6.

## 2. Limitações do tratamento atual de pacientes com alto risco cardiovascular devido ao nível elevado de colesterol LDL

---

### O desafio da hipercolesterolemia familiar

#### Subdiagnóstico

A hipercolesterolemia familiar é o transtorno genético mais comum no mundo, e ainda assim mais de 99% dos pacientes no mundo todo nunca recebem o diagnóstico que propiciaria o acesso a uma terapia intensiva para reduzir seu nível de colesterol LDL; essa situação se deve, em grande parte, à falta de conhecimento sobre a doença e a incertezas quanto à melhor maneira de triar os casos.<sup>1,2</sup> Evidências recentes de que a prevalência da hipercolesterolemia familiar seria mais provavelmente de 1:200, ao invés de 1:500 como previamente estimada, exacerbam a magnitude desse problema.<sup>1</sup>

Melhoras no processo de triagem, no diagnóstico e no tratamento são urgentemente necessárias para pessoas com hipercolesterolemia familiar (e, na verdade, para outros pacientes com risco cardiovascular elevado em decorrência da hipercolesterolemia). A seção a seguir considera as limitações das estratégias terapêuticas atualmente disponíveis.

#### Subtratamento

É desafiador atingir as metas do tratamento com estatinas em pacientes com hipercolesterolemia familiar, mesmo quando eles são diagnosticados e tratados. A introdução desses agentes na prática clínica levou a uma redução do nível de colesterol LDL nessa população e a uma melhora dos resultados terapêuticos.<sup>3,4</sup> Todos os pacientes com hipercolesterolemia familiar devem receber uma estatina,<sup>2</sup> mas 79% dos pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica na Holanda não atingiram sua meta de colesterol LDL [ $<2,5$  mmol/L (100 mg/dL)], apesar de 96% terem recebido uma estatina.<sup>5</sup> Um segundo estudo mostrou que 81% dos pacientes com hipercolesterolemia familiar não atingiram níveis de colesterol LDL  $<2,6$  mmol/L (100 mg/dL), mesmo quando tratados com uma estatina em dose máxima em associação com um segundo agente hipolipemiante.<sup>3</sup>

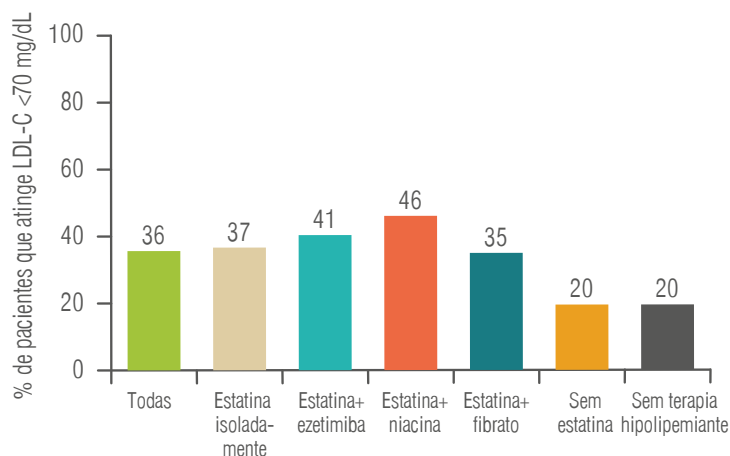
Em geral, a monoterapia com uma estatina não é suficiente para que o paciente com hipercolesterolemia familiar atinja sua meta de colesterol LDL, e a adição de outras terapias (ezetimiba, um sequestrador de ácidos biliares, e possivelmente ácido nicotínico ou um fibrato) proporcionará uma redução adicional do nível de colesterol LDL.<sup>1,2</sup> Na verdade, uma carga considerável de risco cardiovascular persiste após a intervenção com uma estatina, mesmo em populações sem hipercolesterolemia familiar.<sup>6</sup> Outras terapias (aférese de lipídios, mipomersen e lomitapida) são opções de tratamento farmacológico para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.<sup>1,2</sup>

No geral, poucos pacientes com hipercolesterolemia familiar atingem as metas de colesterol LDL com as terapias atuais.

## Reduzindo o colesterol LDL em outras populações com risco cardiovascular elevado

Muitos pacientes com colesterol LDL elevado não devido à hipercolesterolemia familiar não atingem as metas de colesterol LDL com os tratamentos atuais. Uma pesquisa envolvendo 9.950 pacientes de alto risco com DAC mostrou que mais da metade não obteve níveis de colesterol LDL <1,8 mmol/L (70 mg/dL) com uma estatina isoladamente ou com uma estatina em associação com outros hipolipemiantes (Figura 2.1).<sup>7</sup> De maneira similar, cerca de metade dos pacientes com DAC não atingiu níveis de colesterol LDL <2,5 mmol/L na

**Figura 2.1. Baixas taxas de cumprimento das metas de LDL-C em pacientes com doença arterial coronariana recebendo terapia hipolipemiante**



Extraído dos dados de Karalis *et al.*<sup>7</sup>

pesquisa pan-europeia EUROASPIRE III, em indivíduos com histórico de doença cardiovascular.<sup>8</sup> Dados recentes da pesquisa EUROASPIRE IV confirmam e ampliam esses achados: somente 58% e 21% dos participantes atingiram níveis de colesterol LDL de 2,5 ou 1,8 mmol/L, respectivamente.<sup>9</sup>

## Respostas variáveis do colesterol LDL e falta de adesão às estatinas

Embora as estatinas de alta potência proporcionem reduções do colesterol LDL, há uma considerável variação entre os indivíduos quanto à resposta ao tratamento com estatinas, mesmo quando se prescreve uma estatina de alta potência: um estudo estimou que seria necessário definir uma meta média de tratamento de 1,5 a 1,6 mmol/L de colesterol LDL para manter o colesterol LDL continuamente abaixo de 2,0 mmol/L.<sup>10</sup> A baixa adesão ao tratamento com estatinas é comum (a maioria dos pacientes para de tomar sua estatina dentro de um ano)<sup>11</sup> e essa é uma causa importante de variação da resposta terapêutica.<sup>12</sup> Na verdade, esses fenômenos estão provavelmente associados, pois os fatores farmacocinéticos e de outros tipos podem constituir, até certo ponto, a base da variabilidade interindividual da resposta a uma estatina e também o quanto esse tratamento é tolerado (veja abaixo).<sup>13</sup>

Uma análise do estudo TNT (*Treating to New Targets*; Tratamento com Novos Alvos) mostrou que a variabilidade entre consultas do nível de colesterol LDL em pacientes tratados com estatinas foi um fator preditivo significativo de eventos subsequentes (16% de aumento do risco a cada aumento adicional de um desvio-padrão da variabilidade do nível de colesterol LDL).<sup>14</sup> Vários relatos identificaram uma possível base genética para essa resposta variável ao tratamento,<sup>15</sup> embora a magnitude do efeito das variáveis genéticas comuns tenha sido questionada.<sup>16</sup>

## O problema da intolerância às estatinas

A incidência de eventos adversos atribuíveis às estatinas em estudos clínicos randomizados é baixa.<sup>17</sup> Contudo, ocorreram efeitos colaterais musculares em até 29% dos pacientes tratados com estatinas em estudos observacionais, representando uma possível barreira ao tratamento.<sup>13</sup> É importante que os pacientes continuem recebendo uma estatina sempre que possível, para reduzir sua exposição à hipercolesterolemia e seu risco de um evento cardiovascular (veja a Figura 1.2). A mudança para um agente diferente da mesma classe ou para uma dose mais baixa da estatina, como parte de um regime combinado, ajuda a maioria dos pacientes a manter o tratamento à base de estatina.<sup>13,18</sup> Estudos farmacogenéticos detectaram um gene que pode identificar os pacientes com risco de miopatia induzida por estatinas (o *SLCO1B1*, um membro da família dos transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos).<sup>16</sup>

## PONTOS PRINCIPAIS

- A hipercolesterolemia familiar é o transtorno genético mais comum no mundo, e ainda assim mais de 99% dos pacientes no mundo todo nunca recebem o diagnóstico que propiciaria o acesso a uma terapia intensiva para reduzir seu nível de colesterol LDL
- Poucos pacientes com hipercolesterolemia familiar (ou outras causas de hipercolesterolemia) atingem as metas de colesterol LDL com as terapias atuais
- A intolerância às estatinas constitui uma importante barreira à administração da terapia à base de estatinas em uma minoria considerável de pacientes
- Tratamentos mais efetivos são necessários para superar as limitações impostas pelas terapias atuais para o tratamento do risco cardiovascular decorrente de níveis elevados de colesterol LDL

## Resumo das necessidades não atendidas no tratamento da hipercolesterolemia

A introdução das estatinas revolucionou o tratamento dos pacientes com alto risco cardiovascular devido a níveis elevados de colesterol LDL. Como se descreveu acima, esses agentes proporcionam reduções acentuadas (embora variáveis) do colesterol LDL e reduções clinicamente significativas das taxas de evento cardiovascular em pacientes com alto risco cardiovascular. Ainda assim, a maioria dos pacientes não atinge sua meta de colesterol LDL com esses agentes, especialmente as pessoas com hipercolesterolemia grave associada à hipercolesterolemia familiar. Além disso, as estatinas reduzem o risco de um evento cardiovascular em apenas 50% no máximo, deixando uma substancial carga de morbidade e mortalidade cardiovascular mesmo após o tratamento.<sup>6</sup> Continua havendo a necessidade de um tratamento consistentemente efetivo e bem tolerado que proporcione reduções do colesterol LDL além das obtidas com as estatinas, com a redução de outras lipoproteínas aterogênicas, inclusive do colesterol VLDL, das lipoproteínas remanescentes e da lipoproteína(a), que resolva o risco residual após o tratamento com uma estatina.<sup>19</sup>

### Referências

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE *et al.* Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;**34**:3478-90a.
2. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN *et al.* Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position



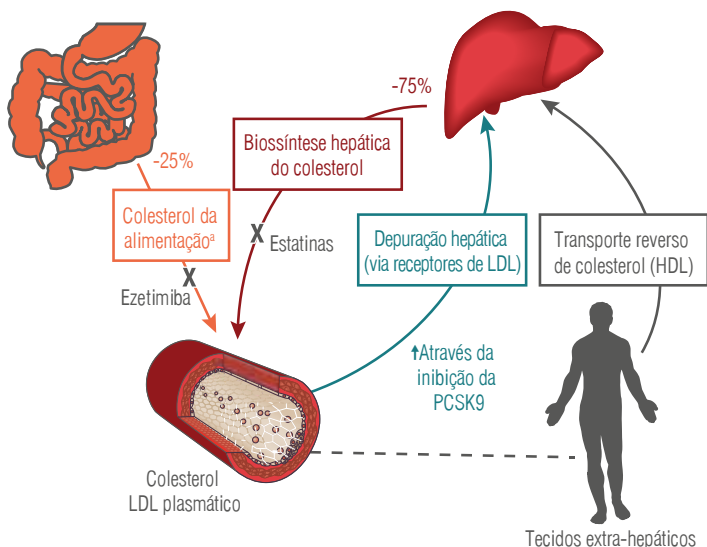
- paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;**35**:2146-57.
3. Béliard S, Carreau V, Carrié A *et al*. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis* 2014;**234**:136-41.
  4. Neil A, Cooper J, Betteridge J *et al*. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;**29**:2625-33.
  5. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen S *et al*. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;**209**:189-94.
  6. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep* 2012;**14**:1-10.
  7. Karalis DG, Victor B, Ahedou L, Liu L. Use of lipid-lowering medications and the likelihood of achieving optimal LDL cholesterol goals in coronary artery disease patients. *Cholesterol* 2012;**2012**:861924.
  8. Reiner Ž, De Bacquer D, Kotseva K *et al*; EUROASPIRE III Study Group. Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: findings from the EUROASPIRE III survey. *Atherosclerosis* 2013;**231**:300-7.
  9. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D *et al*. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2015 (in press).
  10. Sathyapalan T, Atkin SL, Kilpatrick ES. Variability of lipids in patients with Type 2 diabetes taking statin treatment: implications for target setting. *Diabet Med* 2008;**25**:909-15.
  11. Bandolier. Patient Compliance with statins. Available at: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/cardiac/patcomp.html> (accessed April 2015).
  12. Mann DM, Glazer NL, Winter M *et al*. A pilot study identifying statin nonadherence with visit-to-visit variability of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2013;**111**:1437-42.
  13. Stros ES, Thompson PD, Corsini A *et al*. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;**36**:1012-22.
  14. Bangalore S, Breazna A, DeMicco DA, Wun CC, Messerli FH. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1539-48.
  15. Kim K, Bolotin E, Theusch E, Huang H, Medina MW, Krauss RM. Prediction of LDL cholesterol response to statin using transcriptomic and genetic variation. *Genome Biol* 2014;**15**:460.
  16. Hopewell JC, Reith C, Armitage J. Pharmacogenomics of statin therapy: any new insights in efficacy or safety? *Curr Opin Lipidol* 2014;**25**:438-45.
  17. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;**21**:464-74.
  18. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM *et al*. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:S72-81.
  19. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008;**31**:811-22.

### 3. Inibição da PCSK9 como resposta às necessidades não atendidas na redução do risco cardiovascular

#### PCSK9, o receptor de LDL e o colesterol plasmático

A Figura 3.1 apresenta uma visão geral simplificada das principais fontes do colesterol LDL plasmático. A maioria das células do organismo é capaz de sintetizar colesterol. Contudo, a maior parte do colesterol LDL em circulação é sintetizada no fígado, pela HMG-CoA redutase, e o principal meio de remoção do colesterol LDL da circulação é através de uma família de receptores hepáticos de LDL. As terapias atuais têm por objetivo reduzir a taxa de biossíntese do colesterol (principal efeito das estatinas) ou a taxa de absorção do colesterol (ezetimiba, sequestrantes de ácidos biliares ou esteróis/estanóis de origem vegetal) derivado dos alimentos e/ou da bile para a circulação.

Figura 3.1. Visão geral do metabolismo e transporte do colesterol



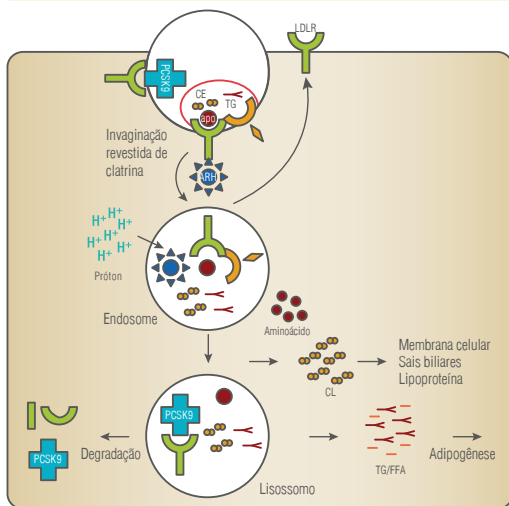
<sup>a</sup>Via quilomícrons ou seus remanescentes processados pelo fígado; PCSK9 = pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9.

O receptor de LDL na superfície das células hepáticas é um componente essencial do mecanismo de regulação dos níveis de colesterol LDL.<sup>1</sup> Assim que uma partícula de LDL se liga ao seu receptor, ela é rapidamente acoplada a uma invaginação revestida de clatrina, captada para o interior do endossomo intracelular e catabolizada no interior de um lisossomo, onde a partícula de LDL será dissociada do receptor de LDL em pH ácido. O conteúdo lipídico e proteico da partícula de LDL é então degradado (Figura 3.2). O receptor do LDL é então reciclado de volta para a superfície celular. A maior parte (90% a 95%) dos pacientes com hipercolesterolemia familiar apresenta mutações do gene *LDLR*, que resultam na redução ou anulação da função do receptor de LDL ou em um número menor de receptores de LDL na superfície celular. A hipercolesterolemia familiar heterozigótica é a forma mais comum da doença, com um potencial de perda da atividade do receptor de LDL de até 50%.

## O que é a PCSK9 e como ela influencia os níveis circulantes de LDL-C?

A inibição da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) é um novo conceito terapêutico baseado na redução do nível plasmático de colesterol LDL por meio do aumento de sua depuração hepática (veja a Figura 3.1).<sup>2,3</sup> A ligação entre a proteína PCSK9 e o receptor de LDL aumenta a probabilidade de o receptor de LDL ser direcionado para um lisossomo, onde será degradado, ao invés de ser reciclado e devolvido à membrana celular como ocorre geralmente (Figura 3.2).<sup>4</sup>

### Figura 3.2. Papel do receptor de LDL na regulação do nível sérico de colesterol



Apo: apo lipoproteína; ARH: (*low-density lipoprotein receptor adapter protein*) proteína adaptadora do receptor de lipoproteína de baixa densidade; CE: colesterol éster; CL: colesterol livre; LDLR: receptor de LDL; TG: triglicerídeo  
Recorra ao texto para uma descrição da reciclagem do receptor de LDL.

Adaptado com a permissão do *Yale Journal of Biology and Medicine*.<sup>1</sup>

Várias mutações e polimorfismos<sup>a</sup> do gene *PCSK9* já foram identificados, o que reforça sua importância na regulação do colesterol LDL. Eles incluem mutações com a “perda de função” e “ganho de função” que reduzem e aumentam, respectivamente, a atividade da *PCSK9* (Tabela 3.1).<sup>5,6</sup> As mutações com perda de função da *PCSK9* comuns nos seres humanos estão associadas a níveis mais baixos de colesterol LDL e a uma frequência mais baixa de eventos cardiovasculares adversos, em comparação com os indivíduos sem essas mutações. Por exemplo:

- 2,6% dos indivíduos negros no estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*; Risco de Aterosclerose nas Comunidades), realizado nos EUA, tinham uma mutação *nonsense* com perda de função no gene *PCSK9* (0,8% do alelo Y142X e 1,8% do alelo C679X). O nível médio de colesterol LDL desse grupo foi reduzido em 28% ( $p = 0,008$ ) em relação aos não portadores dessas mutações, o que foi associado a um risco 88% mais baixo de doença arterial coronariana [razão de riscos (HR) ajustada pela idade e gênero = 0,11 (IC de 95% de 0,02 a 0,81);  $p = 0,03$ ].
- 3,2% dos indivíduos brancos do estudo ARIC apresentavam a mutação de perda de função R46L no gene *PCSK9*, o que reduziu o nível médio de colesterol LDL em 15% e o risco de doença arterial coronariana em 47% [HR ajustada = 0,50 (IC de 95% de 0,32 a 0,79);  $p = 0,003$ ] em comparação com os não portadores.<sup>7</sup>
- 2,6% dos 45.699 indivíduos agrupados a partir de três estudos observacionais realizados na Dinamarca tinham a mutação R46L de perda de função do gene *PCSK9*; uma redução do nível de colesterol LDL de 11% a 16% foi associada a uma redução de 30% do risco de cardiopatia isquêmica nos portadores *versus* não portadores.<sup>8</sup> A redução de eventos cardiovasculares foi maior que a prevista pela redução do colesterol LDL, o que os autores atribuíram ao fato de o genótipo do gene *PCSK9* ser um fator preditivo melhor de níveis mais baixos de colesterol LDL ao longo da vida que uma medição pontual do colesterol LDL realizada na vida adulta.

Esses achados confirmam as observações descritas acima (Seção 1), de que a exposição a níveis mais baixos de colesterol LDL ao longo da vida melhora acentuadamente o prognóstico cardiovascular, e ampliam esse conceito de modo específico à ação da *PCSK9* nos níveis de colesterol LDL. Além disso, os indivíduos com mutações de perda de função da *PCSK9* pareceram ser geralmente saudáveis, sem consequências patológicas adversas aparentes decorrentes da sua mutação no gene *PCSK9*. A perda de função em formas variantes da *PCSK9* também não pareceu

---

<sup>a</sup>Diferença entre mutações e polimorfismos: mutação é qualquer alteração na sequência do DNA em relação à sequência normal (quando há um alelo normal prevalente na população e a mutação o altera transformando-o em uma variante rara e anormal); polimorfismo é uma variação comum na sequência do DNA, quando nenhum alelo é considerado a sequência normal. Fonte: Wellcome Trust ([http://genome.wellcome.ac.uk/doc\\_WTD020780.html](http://genome.wellcome.ac.uk/doc_WTD020780.html), acessado em maio de 2015).

influenciar marcadores da homeostase glicêmica, como a glicemia de jejum ou os níveis de insulina, nem o risco de diabetes tipo 2.<sup>9</sup>

Essas observações despertaram um interesse considerável entre os pesquisadores com relação à perspectiva da inibição farmacológica da PCSK9 como estratégia terapêutica para o tratamento da dislipidemia e do risco cardiovascular. Os inibidores da PCSK9 constituem a última de uma série de descobertas inovadoras no campo das terapias biológicas em resposta às necessidades clínicas não atendidas nas doenças crônicas não transmissíveis.

**Tabela 3.1. Exemplos de polimorfismos da PCSK9 que influenciam os níveis circulantes de LDL-C**

Mutação	Efeito sobre a atividade da PCSK9
S127R P216L D374Y D374Y + N157K (mutação dupla em um paciente) C(-161)T I474V	<b>Ganho de função</b> (o que resulta em <b>menos receptores de LDL</b> e <b>níveis mais altos de colesterol LDL</b> )
Y142X, C679X R46L L108R D35Y	<b>Perda de função</b> (o que resulta em <b>mais receptores de LDL</b> e <b>níveis mais baixos de colesterol LDL</b> )

Compilado a partir das informações apresentadas por Abifadel *et al.*<sup>5</sup> e De Castro-Orós *et al.*<sup>6</sup>

## PONTOS PRINCIPAIS

- O receptor hepático de LDL é o mecanismo mais importante de remoção do colesterol LDL da circulação
- A redução da atividade ou expressão da PCSK9 aumenta o número de receptores LDL, o que reduz o colesterol LDL em circulação
- As pessoas com mutações no gene *PCSK9* que *diminuem* sua atividade apresentam níveis baixos de colesterol LDL ao longo da vida e um risco mais baixo de eventos cardiovasculares que a população geral
- As mutações no gene *PCSK9* que *umentam* sua atividade podem induzir o fenótipo da hipercolesterolemia familiar

## Referências

1. Go GW, Mani A. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale J Biol Med* 2012;**85**:19-28.
2. Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology. *J Lipid Res* 2008;**49**: 1152-6.
3. Poirier S, Mayer G. The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: new and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. *Drug Des Devel Ther* 2013;**7**:1135-48.
4. Cameron J, Holla ØL, Ranheim T, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. *Hum Mol Genet* 2006;**15**:1551-8.
5. Abifadel M, Guerin M, Benjannet S *et al*. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2012;**223**:394-400.
6. De Castro-Orós I, Pocoví M, Civeira F. The genetic basis of familial hypercholesterolemia: inheritance, linkage, and mutations. *Appl Clin Genet* 2010;**3**:53-64.
7. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;**354**:1264-72.
8. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2833-42.
9. Bonnefond A, Yengo L, Le May C *et al*. The loss-of-function PCSK9 p.R46L genetic variant does not alter glucose homeostasis. *Diabetologia* 2015;**58**:2051-5.

## 4. Experiência clínica com os inibidores da PCSK9 no tratamento da hipercolesterolemia e do risco cardiovascular

---

### Inibidores da PCSK9: situação atual

#### Terapia com anticorpos monoclonais

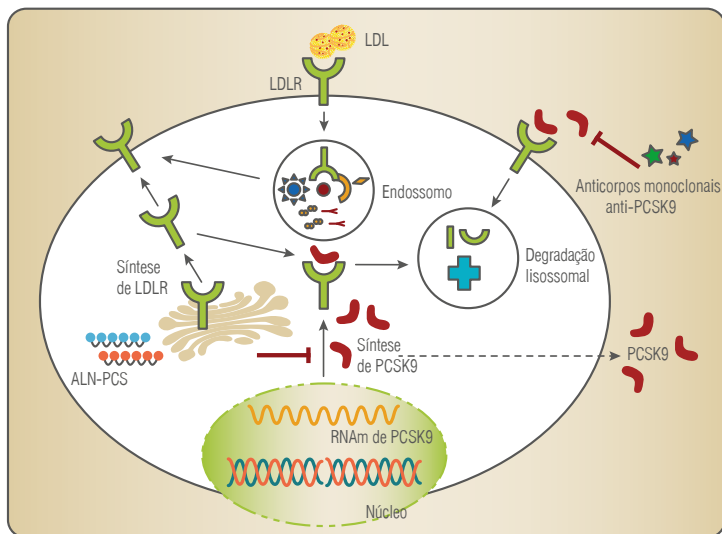
A terapia com anticorpos monoclonais anti-PCSK9 tem liderado o campo de desenvolvimento clínico. Os primeiros desses agentes, o alirocumabe (Sanofi/Regeneron) e o evolocumabe (Amgen), receberam aprovação regulatória na Europa e nos EUA em 2015. Os dois agentes foram aprovados para o manejo de pacientes adultos com hipercolesterolemia ou dislipidemia mista; o evolocumabe também foi aprovado para o tratamento de adultos e adolescentes de 12 anos ou mais com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Esses agentes são administrados por meio de injeção subcutânea e têm ação de longa duração, exigindo aplicações pouco frequentes (a cada duas semanas no caso do alirocumabe e mensais ou a cada duas semanas no caso do evolocumabe), em comparação com outros tratamentos atualmente disponíveis. Outro anticorpo monoclonal anti-PCSK9, o bococizumabe (da Pfizer), está na fase III de avaliação clínica (programa de estudos SPIRE).

#### Outras abordagens

Além da terapia com anticorpos monoclonais, outras abordagens de atuação terapêutica na PCSK9 também estão sendo investigadas. Elas incluem uma molécula de interferência no RNA (a classe é indicada pela sigla em inglês RNAi e o produto é o ALN-PCSsc, da Alnylam e The Medicines Company), disponíveis como pequenas moléculas, geralmente por via oral, e também na forma de vacinas. Até o momento, há oito fármacos em estágio pré-clínico e sete em estudos clínicos com o mecanismo de ação de inibição da PCSK9.

Destes novos agentes, o ALN-PCS despertou interesse após animadores resultados em estudos de fase I. Esse primeiro agente terapêutico da classe dos RNAi inibe a expressão do gene da PCSK9, tipicamente por causar a destruição de moléculas específicas do RNA mensageiro (RNAm), inibindo assim a

**Figura 4.1. A inibição da PCSK9 pode ser obtida pelo bloqueio da ligação da PCSK9 ao receptor de LDL (como no caso da terapia com anticorpos monoclonais anti-PCSK9) ou pelo bloqueio da síntese de PCSK9. Esta última abordagem foi adotada com o primeiro agente da classe dos RNAs (ALN-PCSsc), que inibe a expressão do gene PCSK9 ao causar a destruição de moléculas específicas do RNA mensageiro (RNAm).**



Adaptado da apresentação feita por Fitzgerald *et al* (2015).<sup>1</sup>

síntese de PCSK9 (Figura 4.1). Com múltiplas doses subcutâneas em pacientes hipercolesterolêmicos que estavam ou não recebendo estatinas, o ALN-PCSsc reduziu os níveis de colesterol LDL em até 83% (alteração na média dos mínimos quadrados de até 54%). Essa resposta foi duradoura, sugerindo a possibilidade de injeções semestrais. O tratamento também foi bem tolerado.<sup>2</sup> O ALN-PCSsc está atualmente na fase II do desenvolvimento (programa ORION).

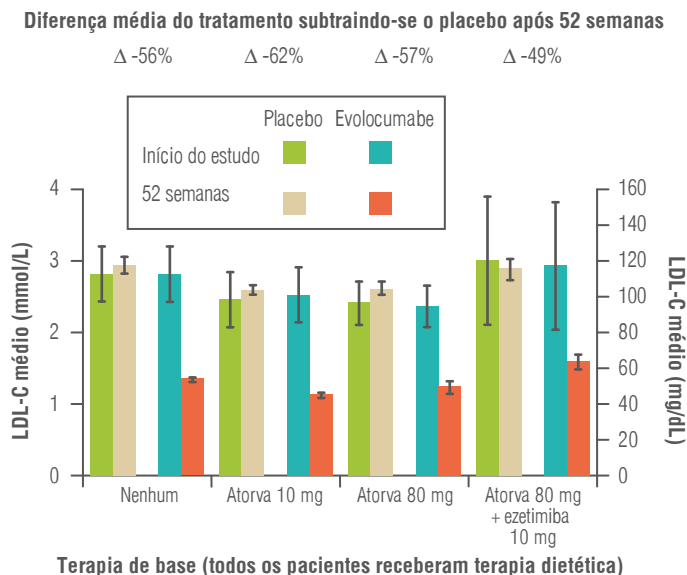
Esta seção sumariza os dados de eficácia dos inibidores da PCSK9 que se encontram mais avançados no seu desenvolvimento clínico – o alirocumabe, o evolocumabe e o bococizumabe.

## **Acentuadas reduções do colesterol LDL**

Uma avaliação do evolocumabe por um ano demonstra reduções acentuadas do LDL-C resultantes da inibição da PCSK9, independentemente da natureza da terapia hipolipemiante de base (Figura 4.2).<sup>2</sup> Foram observadas reduções médias próximas de 50% nos níveis de LDL-C, em relação aos valores iniciais, ou até maiores, em



## Figura 4.2. Reduções substanciais do LDL-C com o uso de evolocumabe, independentemente da intensidade da terapia hipolipemiante de base



Δ: diferença média do tratamento em relação ao placebo. Atorva = atorvastatina. Os pacientes foram estratificados de acordo com o tratamento redutor de lipídios em uso antes da randomização. Extraído dos dados apresentados por Blom *et al.*<sup>1</sup>

pacientes cujo tratamento de base era composto de terapia dietética, estatinas em baixa ou alta intensidade ou estatinas em alta intensidade em associação com a ezetimiba. Observou-se uma redução do colesterol LDL de magnitude comparável no estudo de fase III em que o alirocumabe foi comparado à ezetimiba em pacientes com hipercolesterolemia (Figura 4.3).<sup>3</sup>

Os resultados de outros estudos de fase III com evolocumabe e alirocumabe, os agentes cujo desenvolvimento terapêutico está mais avançado, são mostrados na Tabela 4.1.<sup>4-17</sup> A inibição da PCSK9 foi altamente efetiva na redução do colesterol LDL em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, associada à máxima dose tolerada de estatina, com ou sem outra terapia hipolipemiante. O evolocumabe também demonstrou redução do colesterol LDL de 30,9% (corrigida em relação ao placebo) em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Além disso, tanto o alirocumabe como o evolocumabe foram efetivos na hipercolesterolemia não familiar, inclusive em pacientes com intolerância a estatinas. No estudo MENDEL-2, foi maior a proporção de pacientes tratados com evolocumabe que atingiram a meta de colesterol LDL, comparados aos pacientes tratados com ezetimiba (Figura 4.4).<sup>4</sup> No programa de estudos ODYSSEY, a adição de alirocumabe a uma estatina também levou a uma redução mais intensa do

Tabela 4.1. Estudos de fase III que avaliaram inibidores da PCSK9

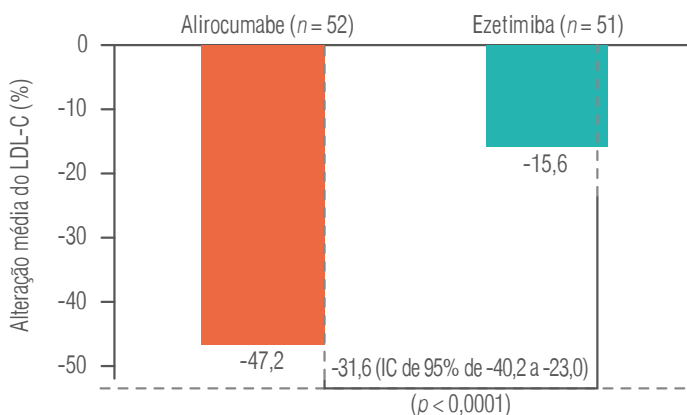
<b>Ailrocumabe</b>			
Fármaco (estudo)	População de pacientes	N, duração	Efeito no LDL-C
ODY/SSEY-FH <sup>9</sup>	HF heterozigótica	486, 78 s	Δ -58% vs. EZE
ODY/SSEY-FH <sup>9</sup>	HF heterozigótica	249, 78 s	Δ -51% vs. EZE
ODY/SSEY-High FH <sup>10</sup>	HF heterozigótica, LDL-C > 4,0 mmol/L ou 160 mg/dL	106, 24 s	-46% vs. placebo (padrão de tratamento)
ODY/SSEY-COMBO <sup>11</sup>	HC	316, 24 s	-46% vs. placebo (padrão de tratamento)
ODY/SSEY-COMBO <sup>12</sup>	Alto risco CV com dose com máxima de estatina	707, 104 s	Δ -51% vs. valor inicial, Δ -30% vs. EZE (ambos em 24 s)
ODY/SSEY OPTIONS <sup>13</sup>	HC, com ATOR 20 ou 40 mg	355, 24 s	-44-54% vs. -21-23% com EZE, -4,8-5,0% duplicando-se a dose de ATOR, -21% com troca para ROS 40 (somente ATOR 40)
ODY/SSEY OPTIONS <sup>14</sup>	HC, com ROS 10 ou 20 mg	305, 24 s	-38-51% vs. -11-14% com EZE, -16% trocando a dose de ROS
ODY/SSEY CHOICE <sup>15</sup>	HC ± estatina	803, 24 s	-52-59% vs. placebo
ODY/SSEY CHOICE <sup>16</sup>	HC, + EZE, fenofibrato ou somente dieta	233, 24 s	-56% vs. placebo
ODY/SSEY ALTERNATIVE <sup>17</sup>	Intolerantes a estatinas	361 (período inicial PBO) 314 (randomizados), 24 w	-45% vs. -14,6% com EZE

**Evolocumabe**

Fármaco (estudo)	População de pacientes	N, duração	Efeito no LDL-C
TESLA-B <sup>5</sup>	HF homozigótica	49, 12 s	Δ -30,9% vs. placebo
RUTHERFORD-2 <sup>6</sup>	HF heterozigótica	331, 12 s	Δ -59% a -66% vs. placebo com aplicação a cada 2 semanas ou mensal
LAPLACE-2 <sup>7</sup>	HC	2.067, 12 s	Δ -63% a -75% vs. placebo com aplicação a cada 2 semanas de intensidade moderada ou alta
GAUSS-2 <sup>8</sup>	Intolerantes a estatinas	307, 12 s	Δ -63% a -75% vs. placebo, Δ -37% a -39% vs. EZE, ambos com aplicação a cada 2 semanas ou mensal
MENDEL-2 <sup>4</sup>	HC sem tratamento medicamentoso prévio	614, 12 s	Δ -55% a -57% vs. placebo, Δ -38% a -40% vs. EZE, ambos com aplicação a cada 2 semanas ou mensal

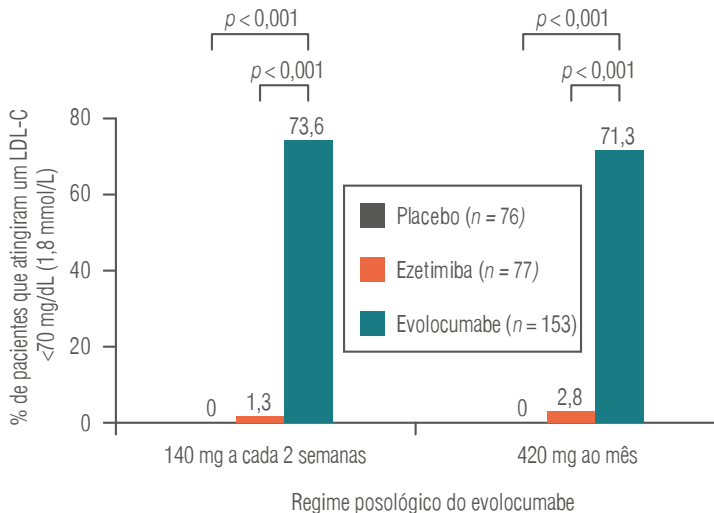
É importante observar que a magnitude das reduções do colesterol LDL nas pessoas com hipercolesterolemia familiar depende da densidade e da função dos seus receptores de LDL: embora as alterações médias no colesterol LDL tenham demonstrado a efetividade dos inibidores da PCSK9 na redução do colesterol LDL em todos os pacientes; esses valores não devem ser usados para comparar a eficácia entre os tratamentos. Δ: alteração média em relação aos valores iniciais com os tratamentos referidos. HF = hipercolesterolemia familiar; HC = hipercolesterolemia; ATOR = atorvastatina; EZE = ezetimiba; ROS = rosuvastatina; PBO = placebo. Veja também o estudo de Blom *et al.*<sup>2</sup>

**Figura 4.3. Efeitos de 24 semanas de tratamento com alirocumabe versus ezetimiba no colesterol LDL em pacientes com hipercolesterolemia**



Extraído dos dados apresentados por Roth *et al.*<sup>3</sup> As doses administradas foram de 75 mg de alirocumabe por via subcutânea a cada duas semanas e 10 mg/dia de ezetimiba. Os pacientes não estavam recebendo outro tratamento redutor de lipídios.

**Figura 4.4. Proporções de pacientes que atingiram um nível de LDL-C <70 mg/dL (1,8 mmol/L) no estudo MENDEL-2**

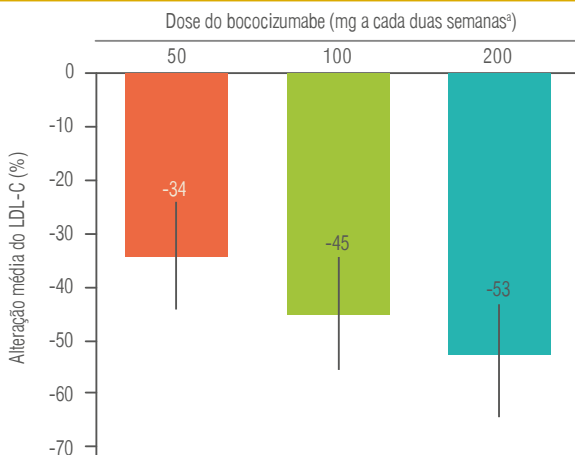


Número de pacientes:  $n = 153$  em cada grupo com evolocumabe,  $n = 76-78$  nos outros grupos. Extraído dos dados apresentados por Koren *et al.*<sup>4</sup>

colesterol LDL, comparada a outras abordagens terapêuticas, como a adição de ezetimiba, a duplicação da dose da estatina ou a mudança para uma estatina de maior intensidade.

O bococizumabe também demonstrou reduções do colesterol LDL de magnitude similar. A Figura 4.5 resume os efeitos desse agente no colesterol LDL em um estudo de 23 semanas envolvendo pacientes com hipercolesterolemia tratados com estatinas.<sup>18</sup>

### Figura 4.5. Efeito do bococizumabe no colesterol LDL em um estudo de 12 semanas envolvendo pacientes com hipercolesterolemia tratados com estatinas



Ballantyne *et al.*<sup>10</sup> Os efeitos da posologia mensal foram omitidos para fins de clareza [alterações médias, ajustadas pelo placebo, desde o valor inicial até a semana 12 de -28 mg/dL (200 mg ao mês) e -45 mg/dL (300 mg ao mês)].

### Impacto em outras lipoproteínas aterogênicas

A lipoproteína(a) [Lp(a)] é uma lipoproteína aterogênica estreitamente associada ao aumento do risco de doença cardiovascular, independentemente dos níveis de colesterol LDL ou de “colesterol não HDL”. A Lp(a) deve ser controlada para ficar abaixo do 80º percentil da população, o que corresponde a cerca de 50 mg/dL, de acordo com a *European Atherosclerosis Society* (EAS), que também desenvolveu um aplicativo para dispositivos móveis baseado no seu Artigo de Consenso sobre esse tópico.<sup>19,20</sup>

A inibição da PCSK9 reduziu a Lp(a) nos estudos sumarizados na Tabela 4.1. Em análises combinadas, o tratamento com alirocumabe ou evolocumabe reduziu os níveis de Lp(a) em 25% a 30%, em relação aos níveis iniciais.<sup>21,22</sup>

Incidentalmente, o tratamento com ALN-PCSSc também reduziu a Lp(a) em até 44% (múltiplas doses).<sup>1</sup>

A inibição da PCSK9 foi efetiva na redução dos níveis de ApoB, do

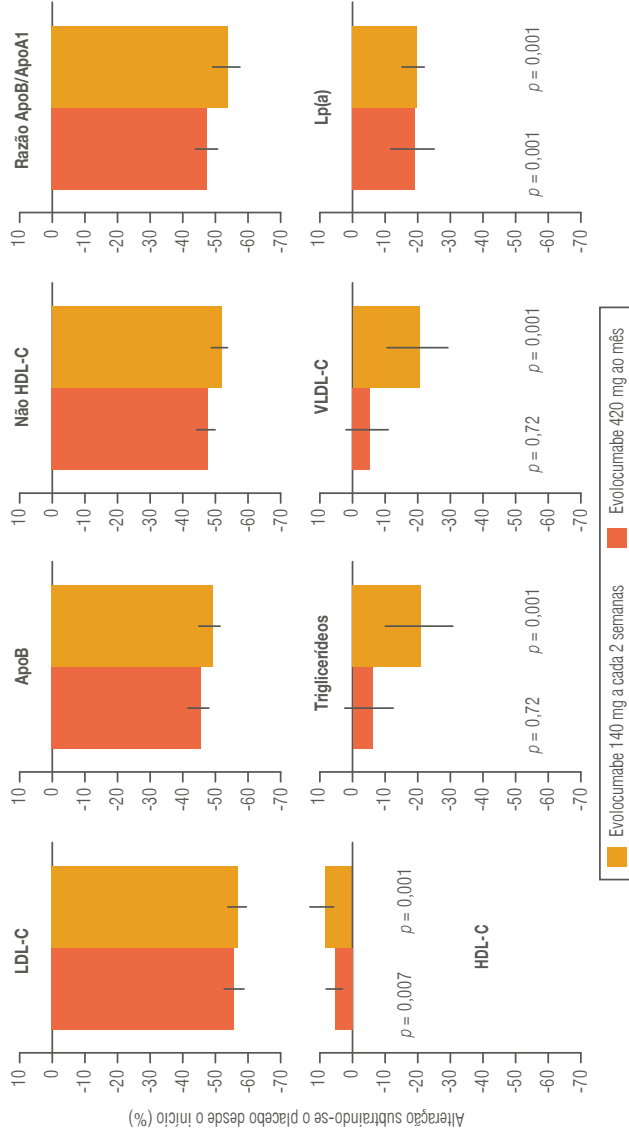
colesterol não HDL e da relação entre ApoB e ApoAI, além do colesterol LDL (como demonstrou o estudo MENDEL-2 na Figura 4.6).<sup>4</sup> Observaram-se também significativas reduções dos níveis de triglicérides e colesterol VLDL, e aumentos do colesterol HDL, dependendo do regime posológico.

## Estudos com desfechos cardiovasculares em andamento

O nível circulante de LDL-C é aceito como um marcador substituto do risco de eventos cardiovasculares. A redução substancial dos níveis de LDL-C pelos inibidores da PCSK9, portanto, é o prenúncio de consideráveis benefícios terapêuticos para a melhora do prognóstico cardiovascular em longo prazo em pacientes de alto risco. Como ocorre com qualquer terapia cardiovascular, contudo, o teste final da utilidade desses agentes será sua capacidade de reduzir a frequência de eventos cardiovasculares. Estudos randomizados de grande porte com esses agentes estão em andamento:

- O estudo FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*; Pesquisa de Novos Resultados Cardiovasculares com a Inibição da PCSK9 em Indivíduos de Alto Risco) está comparando o evolocumabe *versus* a terapia com estatinas em cerca de 22.500 pacientes com dislipidemia e histórico de doença cardiovascular que tenham alto risco de evento recorrente (registrado no website ClinicalTrials.gov sob o nº NCT01764633). Espera-se que esse estudo esteja concluído ao final de 2016.
- ODYSSEY OUTCOMES (*Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*; Resultados: Avaliação dos Resultados Cardiovasculares Após uma Síndrome Coronariana Aguda Durante o Tratamento com Alirocumabe) está comparando o alirocumabe ao placebo (registrado no website ClinicalTrials.gov sob o nº NCT01663402).<sup>23</sup> A maioria dos 18.000 pacientes desse estudo apresenta níveis bem controlados de colesterol LDL [ $< 1,8$  mmol/L (70 mg/dL)] em terapia máxima modificadora de lipídios e apresentou síndrome coronariana aguda recentemente. Espera-se que o estudo esteja concluído no início de 2017.
- Dois estudos de resultados controlados com placebo estão em andamento com bococizumabe em pacientes com alto risco de um evento cardiovascular:
  - O estudo SPIRE-1 [*The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects*; Avaliação do Bococizumabe (PF-04950615) na Redução da Ocorrência de Eventos Cardiovasculares Importantes em Indivíduos de Alto Risco] (registrado no website ClinicalTrials.gov sob o nº NCT01975376) está em andamento com 17.000 pacientes com nível de colesterol LDL relativamente bem controlado pelo tratamento hipolipemiante [1,8 a 2,6 mmol/L (70 a 100 mg/dL)]. Espera-se que esteja concluído em abril de 2018.

**Figura 4.6. Efeitos da inibição da PCSK9 no LDL-C e outros componentes do perfil lipídico**



As barras indicam os intervalos de confiança de 95%. Extraído dos dados apresentados no estudo MENDEL-2 (Koren *et al.*)<sup>4</sup>

- O estudo SPIRE-2 [*The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects*; Avaliação do Bococizumabe (PF-04950615) na Redução da Ocorrência de Eventos Cardiovasculares Importantes em Indivíduos de Alto Risco] (registrado no website ClinicalTrials.gov sob o nº NCT01975389) está em andamento com 9.000 pacientes com dislipidemia apesar do tratamento hipolipemiante (colesterol LDL  $\geq 2,6$  mmol/L [100 mg/dL] ou colesterol não HDL  $\geq 3,4$  mmol/L [130 mg/dL]). Espera-se que esteja concluído em janeiro de 2018.

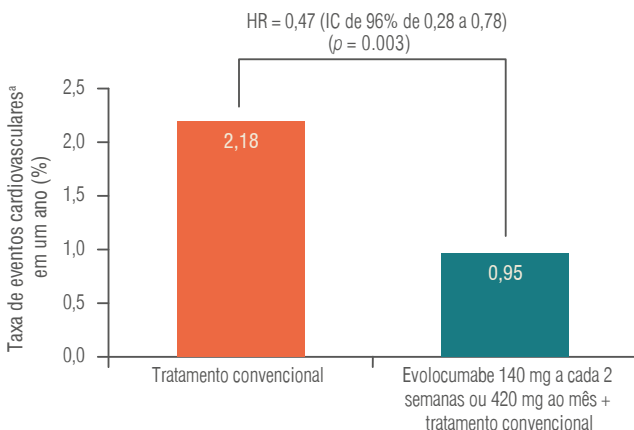
## Dados preliminares de resultados com os inibidores da PCSK9

Há dados preliminares disponíveis sugerindo que o alirocumabe e o evolocumabe podem reduzir a frequência de eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco cardiovascular.

Uma análise exploratória (análise agrupada dos estudos randomizados OSLER-1 e OSLER-2) avaliou os efeitos do evolocumabe nos resultados cardiovasculares (Figura 4.7).<sup>23</sup> A adição de evolocumabe vs. tratamento convencional somente reduziu o nível de colesterol LDL em 61%, e foi associada a uma redução de 53% nos eventos cardiovasculares, ao longo de um seguimento mediano de 11 meses.

Uma análise preliminar preespecificada do estudo ODYSSEY LONG TERM (Tabela 4.2) reportou dados de 2.341 pacientes. O tratamento com alirocumabe, adicionado a uma estatina e outras terapias modificadoras de lipídios, reduziu o colesterol LDL em 62%, em comparação com o placebo. Houve também uma redução de 48% nos eventos cardiovasculares maiores em 78 semanas (HR = 0,52, IC 95% = 0,31 a

**Figura 4.7. Efeito do evolocumabe nos resultados cardiovasculares em uma análise agrupada dos estudos OSLER-1 e OSLER-2**



<sup>a</sup>Composta por óbitos, infarto do miocárdio, hospitalização por angina instável, revascularização coronariana, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Extraído dos dados apresentados por Sabatine *et al.*<sup>23</sup>

0,90).<sup>24</sup> Além disso, uma meta-análise de 24 estudos de fase II e III que avaliaram a terapia com anticorpos monoclonais anti-PCSK9 reportou reduções da mortalidade por todas as causas [razão de chances (OR) = 0,45, IC 95% = 0,23 a 0,86,  $p = 0,015$ ] e da mortalidade cardiovascular (OR = 0,50, IC 95% = 0,23 a 1,10,  $p = 0,084$ ).<sup>25</sup>

**Tabela 4.2. Eventos cardiovasculares no estudo ODYSSEY LONG TERM com o uso do alirocumabe em pacientes com alto risco cardiovascular tratados com estatina**

	Alirocumabe (n = 1.550)	Placebo (n = 788)	p
Infarto do miocárdio não fatal	0,9	2,3	0,01
Morte por doença cardíaca coronariana <sup>b</sup>	0,3	0,9	0,26
AVC isquêmico fatal ou não fatal	0,6	0,3	0,35
Hospitalização por ICC	0,6	0,4	0,76
Revascularização coronariana por isquemia	3,1	3,0	1
Todos os eventos cardiovasculares julgados positivamente <sup>c</sup>	0,46	0,51	0,68
Eventos cardíacos importantes julgados <sup>a</sup> (%)	1,7	3,3	0,02

<sup>a</sup>Inclui óbitos por causa desconhecida. <sup>b</sup>Inclui todos os eventos listados acima. <sup>c</sup>Composto de óbito por doença cardíaca coronariana, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico fatal ou não fatal e angina instável com necessidade de hospitalização, a partir de uma análise *post hoc* não especificada no protocolo do estudo. Todos os outros resultados estão listados como eventos cardiovasculares adversos de interesse. Adaptado de Robinson JG *et al. N Engl J Med* 2015;372:1489-99.<sup>24</sup>

Esses dados são animadores, mas no momento geram apenas hipóteses. Uma compreensão mais profunda dos efeitos da inibição da PCSK9 sobre os resultados cardiovasculares deve aguardar a conclusão dos estudos randomizados de resultados descritos acima.

## Referências

1. Fitzgerald K, Simon A, White S *et al.* ALN-PCSSc, an RNAi investigational agent that inhibits PCSK9 with potential for effective quarterly or possibly bi-annual dosing: results of a single-blind, placebocontrolled, Phase I single-ascending dose (SAD) and multi-dose (MD) trial in adults with elevated LDL-C, on and off statins. Latebreaking Clinical Trials 4, Abstract, AHA Scientific Sessions, Orlando, USA.
2. Blom DJ, Hala T, Bolognese M *et al.* A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;**370**:1809-19.
3. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN *et al.* Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014;**176**:55-61.
4. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M *et al.* Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2531-40.



## PONTOS PRINCIPAIS

- Os inibidores da PCSK9 reduziram o colesterol LDL em mais de 50% nos estudos randomizados envolvendo pacientes de alto risco cardiovascular com hipercolesterolemia
- Reduções substanciais similares do colesterol LDL em pacientes com hipercolesterolemia familiar
- Os inibidores da PCSK9 são efetivos quando adicionados a outro hipolipemiante, inclusive à terapia de alta intensidade com estatinas
- Os dados preliminares de análises exploratórias sugerem uma frequência menor de eventos cardiovasculares associados ao tratamento com um inibidor da PCSK9 em pacientes de alto risco com hipercolesterolemia

5. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ *et al.* Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;**385**(9965):341-50.
6. Raal FJ, Stein EA, Dufour R *et al.* PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;**385**(9965):331-40.
7. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ *et al.* Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;**311**:1870-82.
8. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D *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**:2541-8.
9. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G *et al.* ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;**36**:2996-3003.
10. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ *et al.* ODYSSEY HIGH FH: efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia [abstract]. *Circulation* 2014; **130**:2119.
11. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP *et al.* 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. *Am Heart J* 2015;**169**:906-15.
12. Cannon CP, Cariou B, Blom D *et al.* 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. *Eur Heart J* 2015;**36**:1186-94.
13. Bays H, Gaudet D, Weiss R *et al.* Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;**100**:3140-8.
14. Farnier M, Jones P, Severance R *et al.* Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016;**244**:138-46.
15. Roth E, Rader D, Moriarty Patrick M *et al.* Phase 3 randomized trial evaluating alirocumab every four weeks dosing as add-on to statin or as monotherapy: ODYSSEY CHOICE I. Abstract 254, International Symposium on Atherosclerosis, 23-25 May 2015, Amsterdam, The Netherlands

16. Stroes E, Baccara-Dinet MT, Civeira F *et al.* Alirocumab in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy – the ODYSSEY CHOICE II study. Abstract 269, International Symposium on Atherosclerosis, 23-25 May 2015, Amsterdam, The Netherlands.
17. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP *et al.* Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;**9**:758-69.
18. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A *et al.* Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015;**115**:1212-21.
19. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K *et al.* Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;**31**:2844-53.
20. European Atherosclerosis Society. Now launched as a FREE online App. Lipoprotein(a): EAS Recommendations for Screening, Desirable Levels and Management. A Handbook for Clinicians. Available at <http://www.eas-society.org/lpa-app-announcement.aspx> (accessed May 2015).
21. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS *et al.* Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1278-88.
22. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM *et al.* Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014;**114**:711-5.
23. Robinson JG, Farnier M, Krempf M *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1489-99.
24. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1500-9.
25. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V *et al.* Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;**163**:40-51.

## 5. Tolerabilidade e segurança dos inibidores da PCSK9

Os inibidores da PCSK9 parecem ser bem tolerados. Uma meta-análise recente de quatro estudos de avaliação fase II do evolocumabe incluiu dados de 1.359 pacientes (veja a Tabela 5.1). A incidência geral de eventos adversos foi similar com o evolocumabe ou placebo. Houve um discreto aumento de reações no local da injeção e de eventos musculares com o evolocumabe.<sup>1</sup>

Há dados de segurança em longo prazo disponíveis dos estudos OSLER com o evolocumabe ( $n = 4.465$ , acompanhamento mediano de 11,1 meses) e do estudo ODYSSEY LONG TERM com o alirocumabe ( $n = 2.341$ , duração do tratamento de 78 semanas).<sup>2,3</sup> Nos dois relatos, foram documentados eventos adversos com frequência similar com o inibidor da PCSK9 em relação ao comparador (tratamento convencional no OSLER *versus* o evolocumabe e placebo *versus* alirocumabe no estudo ODYSSEY LONG TERM). Resumos dos dados dos eventos adversos do evolocumabe são apresentados na Tabela 5.1 e do alirocumabe na Figura 5.1.<sup>1-3</sup>

**Tabela 5.1. Resumo dos dados (%) de de eventos adversos (EAs) do evolocumabe em estudos de fase II e no estudo OSLER**

	Evolocumabe	Comparador
<b>Dados fase II</b>		
<b>Pacientes com:</b>		
Qualquer EA	57	49
EA que levou à descontinuação do tratamento	0,7	1,5
Reações no local da injeção	4,1	3,3
EA muscular	6,0	3,9
<b>Estudo OSLER</b>	<b>Evolocumabe</b>	<b>Tratamento convencional</b>
<b>Pacientes com:</b>		
Qualquer EA	69	65
EA que levou à descontinuação do tratamento	2,4	INA
Reações no local da injeção	4,3	INA
EA muscular	6,4	6,0

INA = inaplicável; os pacientes que estavam recebendo o tratamento convencional apenas não receberam injeções de placebo e, portanto, não houve EAs no local da injeção.

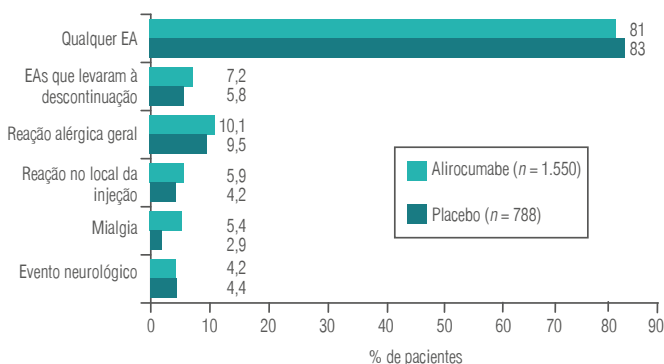
A FDA (*Food and Drug Administration*, Agência Americana de Administração de Alimentos e Medicamentos) expressou preocupação quanto à possibilidade de efeitos adversos na cognição com o uso dos inibidores da PCSK9. No presente momento, não está claro se essas preocupações são relevantes especificamente com o uso desses agentes ou com a redução do LDL-C em si, como já foi sugerido previamente com o uso das estatinas.<sup>4</sup> Além disso, é importante ter em mente que esses anticorpos monoclonais são moléculas grandes e, portanto, é improvável que cruzem a barreira hematoencefálica. A incidência de quaisquer eventos neurocognitivos em uma análise agrupada de estudos de fase II/III foi de 0,8% com o alirocumabe ( $n = 2.476$ ) e 0,7% com o placebo ( $n = 1.276$ ), quando se adicionou uma estatina.<sup>5</sup> De maneira similar, os dados de uma análise agrupada de dados integrados de estudos de fase II/III não mostraram aumento da incidência de efeitos neurocognitivos, que foram reportados com uma taxa de 0,1% com o evolocumabe ( $n = 3.946$ ) versus 0,3% nos grupos controle ( $n = 2.080$ ).<sup>6</sup>

Contudo, é importante ter em mente que nenhum desses estudos avaliou rigorosamente os efeitos neurocognitivos. Um estudo em andamento (EBBINGHAUS, um subestudo do estudo de desfechos FOURIER, sobre o evolocumabe) está abordando essa questão.

Recentes achados ampliaram o nosso conhecimento sobre a segurança da terapia com anticorpos monoclonais anti-PCSK9.

- Duas recentes meta-análises, cada uma envolvendo mais de 10.000 pacientes tratados com alirocumabe ou evolocumabe, reforçaram a segurança da inibição da PCSK9.<sup>8,9</sup>

### Figura 5.1. Perfil de tolerabilidade no estudo ODYSSEY LONG TERM: eventos adversos de interesse



Até o momento, são limitados os dados publicados sobre o bococizumabe, o terceiro inibidor da PCSK9 que está sendo avaliado em estudos clínicos. Em um estudo de fase II, os eventos adversos foram similares entre os grupos com placebo e com bococizumabe.<sup>7</sup>

- Temos atualmente evidências de que o tratamento com evolocumabe por até 52 semanas não influenciou os níveis plasmáticos de hormônios gonadais e o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), nem a concentração de vitamina E eritrocitária.<sup>10</sup> Esse achado é pertinente, pois o transporte de vitaminas e a esteroidogênese estão estreitamente ligados ao metabolismo do colesterol.
- É importante destacar que os dados disponíveis não indicam nenhum aumento do risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, seja com o alirocumabe ou com o evolocumabe, dado altamente relevante considerando-se a população-alvo de pacientes.<sup>11,12</sup>
- Por fim, anticorpos neutralizantes desses agentes não parecem constituir um problema, com evidências sugerindo que são transitórios e afetam 0,1% a 0,7% dos pacientes.<sup>5,6,13</sup>

Em última análise, aguardamos os resultados dos estudos de desfechos em andamento com o alirocumabe, o evolocumabe e o bococizumabe para uma avaliação completa da segurança e tolerabilidade em longo prazo desses novos agentes.

## PONTOS PRINCIPAIS

- No geral, os inibidores da PCSK9 foram bem tolerados em estudos clínicos
- Os principais efeitos colaterais associados a esses agentes são as reações no local da injeção, o que não é de admirar em um tratamento injetável
- Os perfis de tolerabilidade e segurança desses agentes até o momento apoiam a administração em longo prazo para condições crônicas como a hipercolesterolemia

## References

1. Stein EA, Giugliano RP, Koren MJ. Efficacy and safety of evolocumab (AMG 145), a fully human monoclonal antibody to PCSK9, in hyperlipidaemic patients on various background lipid therapies: pooled analysis of 1359 patients in four phase 2 trials. *Eur Heart J* 2014;**35**:2249-59.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD *et al*. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1500-9.
3. Robinson JG, Farnier M, Krempf M *et al*. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1489-99.
4. US Food and Drug Administration. FDA expands advice on statin risks. Available at <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm293330.htm>, accessed February 2015.
5. FDA Advisory Committee Briefing Document. Praluent™ (alirocumab). BLA 125559. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Meeting Date: June 9, 2015. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM449865.pdf>

5. FDA Advisory Committee Briefing Document. Praluent™ (alirocumab). BLA 125559. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Meeting Date: June 9, 2015. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM449865.pdf>
6. FDA Briefing Document. Repatha (evolocumab). Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC). Meeting Date: June 10, 2015. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM450072.pdf>
7. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A *et al.* Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015;**115**:1212-21.
8. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V *et al.* Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;**163**:40-51.
9. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L *et al.* Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;**13**:123.
10. Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML *et al.* Effects of evolocumab on vitamin E and steroid hormone levels: results from the 52-week, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled DESCARTES study. *Circ Res* 2015;**117**:731-41.
11. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG *et al.* Alirocumab effect on glycemic measures in patients without diabetes at baseline. *Circulation* 2015;**132**:A16863 (abstract).
12. Ginsberg HN, Farnier M, Robinson JG *et al.* Efficacy and safety of alirocumab: pooled analyses of 1048 individuals with diabetes mellitus from five placebo-controlled Phase 3 studies of at least 52 weeks duration. *Circulation* 2015;**132**:A17070 (abstract).
13. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G *et al.* ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;**36**:2996-3003.

## 6. Conclusões: possível papel da inibição da PCSK9 na redução do risco cardiovascular

---

No tratamento com uma estatina, mesmo quando intensivo, resta um elevado nível de risco cardiovascular residual. Esse risco decorre de fatores de risco modificáveis (como o perfil lipídico e a pressão arterial) e não modificáveis (como a idade e o gênero). As terapias combinadas com estatinas já são amplamente utilizadas em pacientes de alto risco para se atingir as metas de LDL, com a adição da ezetimiba e resinas, para reduzir ainda mais o colesterol LDL, e fibratos e óleos de peixe/ácidos graxos ômega-3 para reduzir os triglicérides. Embora as melhoras no tratamento do risco cardiovascular tenham reduzido o ônus da doença cardiovascular até certo ponto, os progressos futuros dependerão da implantação de novas estratégias terapêuticas capazes de avançar sobre esse risco residual. Fortes evidências associam a elevação dos níveis circulantes de lipoproteínas aterogênicas, especialmente o colesterol LDL, a um risco maior de resultados cardiovasculares adversos.

Evidências de estudos observacionais vinculam a menor atividade da PCSK9 a um nível mais baixo de colesterol LDL, juntamente com uma carga menor de aterosclerose e eventos cardiovasculares. Já sabemos que a administração de um inibidor da PCSK9 pode pelo menos deter o nível de colesterol LDL, mesmo que adicionado a uma terapia hipolipemiante à base de estatinas. Além disso, esses agentes parecem, ao menos com base nos estudos clínicos de curto prazo, ser suficientemente bem tolerados para fundamentar sua administração em longo prazo em pacientes com hipercolesterolemia. Dados iniciais de resultados cardiovasculares apresentados recentemente fornecem um indício intrigante quanto a uma possível melhora do prognóstico cardiovascular em longo prazo com esses agentes.

Estudos randomizados para a avaliação de desfechos cardiovasculares com esses agentes estão em andamento e, sem dúvida, outros virão em breve. Em princípio, qualquer paciente com alto risco cardiovascular devido à elevação do colesterol LDL poderia se beneficiar do tratamento com um inibidor da PCSK9, especialmente as pessoas com o fenótipo grave de hipercolesterolemia associado à hipercolesterolemia familiar (Quadro 6.1). A aprovação dos primeiros agentes da nova classe dos agentes biológicos relacionados à

PCSK9 pode representar uma dramática melhoria na nossa capacidade de levar os pacientes de alto risco às suas metas de colesterol LDL. Descobriremos nos próximos anos se a inibição farmacológica da PCSK9 será capaz de nos levar além da era das estatinas, como o próximo grande avanço no tratamento cardiovascular.

## **Quadro 6.1 Indivíduos de alto risco cardiovascular que provavelmente podem se beneficiar do tratamento com um inibidor da PCSK9**

---

- **Indivíduos com hipercolesterolemia familiar**
  - A exposição por toda a vida a níveis muito altos de colesterol LDL e outras lipoproteínas aterogênicas como a Lp(a) leva ao início precoce da doença cardiovascular
  - Baixa probabilidade de se atingir o controle ideal do colesterol LDL com as terapias atuais
- **Pessoas com intolerância a estatinas**
  - A intensidade do tratamento com estatinas pode ser limitada pelos efeitos colaterais
  - Problema da baixa adesão ao tratamento de redução do colesterol LDL nessa população
- **Pessoas com alto risco cardiovascular que não atingiram sua meta de colesterol LDL**
  - Necessidade urgente de controlar o colesterol LDL para prevenir um primeiro evento cardiovascular ou sua recorrência



**Para ter acesso a notícias atualizadas  
regularmente e à opinião de  
especialistas, registre-se no website**

**WWW.PCSK9FORUM.ORG**

