



## RECOMMENDED ARTICLE OF THE MONTH

### Comment on “*Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*”

#### Comentário a «Evolocumab e eventos clínicos em doentes com doenças cardiovasculares (estudo FOURIER)»

Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., Sever P.S., Pedersen TR. FOURIER Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713–22. doi:10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17.

#### Abstract

**Background:** Evolocumab is a monoclonal antibody that inhibits proprotein convertase subtilisin–kexin type 9 (PCSK9) and lowers low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels by approximately 60%. Whether it prevents cardiovascular events is uncertain.

**Methods:** We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving 27,564 patients with atherosclerotic cardiovascular disease and LDL cholesterol levels of 70 mg per deciliter (1.8 mmol per liter) or higher who were receiving statin therapy. Patients were randomly assigned to receive evolocumab (either 140 mg every 2 weeks or 420 mg monthly) or matching placebo as subcutaneous injections. The primary efficacy end point was the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization. The key secondary efficacy end point was the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke. The median duration of follow-up was 2.2 years.

**Results:** At 48 weeks, the least-squares mean percentage reduction in LDL cholesterol levels with evolocumab, as compared with placebo, was 59%, from a median baseline value of 92 mg per deciliter (2.4 mmol per liter) to 30 mg per deciliter (0.78 mmol per liter) ( $P < 0.001$ ).

Relative to placebo, evolocumab treatment significantly reduced the risk of the primary end point (1344 patients [9.8%] vs. 1563 patients [11.3%]; hazard ratio, 0.85; 95% confidence interval [CI], 0.79 to 0.92;  $P < 0.001$ ) and the key secondary end point (816 [5.9%] vs. 1013 [7.4%]; hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.73 to 0.88;  $P < 0.001$ ). The results were consistent across key subgroups, including the subgroup of patients in the lowest quartile for baseline LDL cholesterol levels (median, 74 mg per deciliter [1.9 mmol per liter]). There was no significant difference between the study groups with regard to adverse events (including new-onset diabetes and neurocognitive events), with the exception of injection-site reactions, which were more common with evolocumab (2.1% vs. 1.6%).

**Conclusions:** In our trial, inhibition of PCSK9 with evolocumab on a background of statin therapy lowered LDL cholesterol levels to a median of 30 mg per deciliter (0.78 mmol per liter) and reduced the risk of cardiovascular events. These findings show that patients with atherosclerotic cardiovascular disease benefit from lowering of LDL cholesterol levels below current targets. (Funded by Amgen; FOURIER ClinicalTrials.gov number, NCT01764633.)

#### Comment

##### «Esmagar» o colesterol-LDL com os inibidores PCSK9: *the lower the better*...

Desde que os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) surgiram, há várias dúvidas que pairam na comunidade médica: será que a redução marcada no valor de colesterol-lipoproteína de baixa densidade (C-LDL) com os novos inibidores de PCSK9 tem repercussões clínicas para além da redução do valor de C-LDL? Será que reduzem o número de eventos em doentes com manifestações prévias de doença aterosclerótica? Será que, depois do estudo IMPROVE-IT, temos aqui mais um argumento para manter o conceito que começou com os estudos com estatinas «*the lower the better*»? Será que estes fármacos comprovam a sua segurança num estudo de grandes dimensões? Será que reduzem a mortalidade?

Foram estas algumas das dúvidas que levaram a um estudo conduzido por Marc Sabatine e outros investigadores: estudo FOURIER.

Desde a descoberta, em 2003, de que uma mutação no gene que codifica a PCSK9 provocava uma doença

autossômica dominante que se caracterizava por uma hipercolesterolemia grave, que se seguiram várias iniciativas de investigação desta via de inibição das PCSK9. Os resultados de estudos clínicos com os primeiros inibidores mostraram reduções no valor de C-LDL, na ordem dos 60%, mas com a vantagem de serem aditivos aos das estatinas, e sem efeitos secundários relevantes, tal como a miopatia<sup>1,2</sup>.

O estudo FOURIER é um estudo que envolveu mais de 27 000 doentes com manifestações prévias de doença aterosclerótica e valores de C-LDL de 70 mg/dl ou superiores, em terapêutica com estatinas. Os doentes foram aleatorizados para receberem evolocumab (140 mg cada duas semanas, ou 420 mg por mês) ou placebo (em injeções subcutâneas), de forma duplamente cega. O *endpoint* primário era composto por mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável e revascularização coronária. Após uma duração média de 2,2 anos de seguimento, os doentes tratados com evolocumab tiveram menos eventos cardiovasculares, com uma redução relativa de 15% no *endpoint* primário e de 20% no *endpoint* secundário. Do ponto de vista da segurança, não se registaram diferenças significativas entre o grupo evolocumab e o grupo placebo, nomeadamente nos novos casos de diabetes, na deterioração neurocognitiva, ou na miopatia.

Isto chama-nos, mais uma vez, a atenção para os valores-alvo de C-LDL e para o desajuste relativo das recomendações europeias revistas em 2016<sup>3</sup>, que mantiveram o valor de C-LDL de 70 mg para os doentes de muito alto risco, apesar dos sinais de estudos prévios como IMPROVE-IT<sup>4</sup>, cujos resultados estariam de acordo com uma estratégia mais agressiva na redução do C-LDL, para além dos 70 mg/dl. Outro aspeto interessante neste estudo tem a ver com as características basais, com doentes muito jovens (média de 62 anos) e um terço dos doentes medicados com estatinas de moderada/baixa intensidade, apesar de serem doentes de muito elevado risco. Será que faz sentido continuarmos a usar estatinas com um efeito modesto na redução do C-LDL? A redução (esperada) de 60% do C-LDL *on top* do alcançado com estatinas, para valores médios de 30 mg/dl, também se revelou segura, muito embora tenhamos que ter aqui uma palavra de prudência dado o curto *follow-up* deste estudo. De qualquer modo, temos já alguma evidência que valores C-LDL muito baixos, por exemplo por polimorfismos genéticos da PCSK9, são perfeitamente seguros a longo prazo e levam a uma redução marcada do risco de eventos aterotrombóticos<sup>5</sup>.

Por outro lado, podemos também ver alguns pontos menos positivos na análise dos resultados deste estudo: não se verifica nenhum impacto na mortalidade com evolocumab, neste grupo de doentes de elevado risco em que 80% já tinham tido um enfarte prévio, e também a modesta redução de risco (em valor absoluto) que se observa no *endpoint* primário, ou seja, de apenas 1,5%.

Um aspeto que também merece a nossa reflexão é seguramente o preço destes novos fármacos, pois, neste momento, são incompatíveis com um uso mais generalizado e, por isso, são importantes dados de fármaco-economia e de custo-efetividade desta classe terapêutica.

De qualquer modo, após este estudo com evolocumab associado a estatinas, podemos afirmar que temos uma nova arma terapêutica, provando que para além de «esmagar» o C-LDL, também reduz eventos cardiovasculares, afirmando mais uma vez a máxima relativamente ao C-LDL: *the lower the better*...

## Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Everett BM, Smith RJ, Hiatt WR. Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors-The Clinical Benefit of Lipid Drugs. *N Engl J Med*. 2015;373:1588–91.
2. Doggrell SA, Lynch KA. Is there enough evidence with evolocumab and alirocumab (antibodies to proprotein convertase subtilisin-kexin type, PCSK9) on cardiovascular outcomes to use them widely? *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15:1671–5.
3. Alberico LC, Iqbal G, Guy DB, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37:2999–3058.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
5. Silva PM. Comentário a «Efeito da exposição a longo prazo a valores baixos do colesterol das LDL, começando cedo na vida, no risco de doença coronária – Uma análise aleatorizada mendeliana». *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013;32:279–80.

Marco Costa

Membro do Corpo Redatorial da Revista Portuguesa de Cardiologia, Portugal

E-mail address: marcocostacard@sapo.pt