# Anticorpos monoclonais anti PCSK9

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca[1], Maria Cristina de Oliveira Izar[1]

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(4):18-22
RSCESP (72594)-2146

Inibição da PCSK9 constitui um dos mais promissores avanços para o tratamento da hipercolesterolemia nos últimos anos. Esta pró-proteína convertase ao interagir com a LDL e seu receptor hepático determina a degradação do receptor. Por meio de anticorpos monoclonais, esta ação é inibida na corrente circulatória e, desta forma, o receptor após captar a LDL pode ser reciclado muitas vezes, permitindo eficiente redução do LDL-colesterol. Estes fármacos se mostraram surpreendentemente bem tolerados, com perfil de segurança similar ao placebo e produziram reduções no LDL-C ao redor de 60%, independentemente de terapia prévia com outros hipolipemiantes como estatinas ou ezetimiba. Além disso, reduzem também a lipoproteína Lp (a), uma ação que não se observa com as estatinas. Estudos prospectivos destinados ao exame do impacto em desfechos cardiovasculares estão atualmente em curso e poderão ampliar as indicações hoje previstas, como seu uso para hipercolesterolemias primárias graves ou intolerância a estatinas.

**Descritores:** anticorpos monoclonais, hipercolesterolemia, hipolipemiantes, lipoproteínas LDL, pró-proteína convertases.

## Anti-PCSK9 monoclonal antibodies

Inhibition of PCSK9 constitutes one of the most promising advances for the treatment of hypercholesterolemia in the last years. This proprotein convertase interacts with LDL and its receptor determining degradation of the receptor. Through the use of monoclonal antibodies, this effect is inhibited in the bloodstream, and thus, after the LDL capture, the receptor can be recycled many times, promoting an effective LDL-C decrease. Surprisingly, these drugs showed safety profile similar to placebo and were very well tolerated, achieving LDL-C lowering around 60%, beyond previous therapies with statins or ezetimibe. In addition, these drugs also decrease lipoprotein Lp (a), an effect not observed with statins. Prospective studies aimed to evaluate the impact of treatment on cardiovascular events are currently ongoing and they may increase the possible indications recognized today, such as severe primary hypercholesterolemias or statin intolerance.

**Descriptors:** hypercholesterolemia, hypolipidemic agents, ipoproteins, LDL, monoclonal antibodies, proprotein convertases.

*[1] Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.*
*Endereço para correspondência:*
*Francisco Antonio Helfenstein Fonseca. Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular. Disciplina de Cardiologia. Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. Rua Pedro de Toledo, nº 276. Vila Clementino. São Paulo - SP. Brasil. CEP: 04039-030.*
*E-mail: fahfonseca@terra.com.br*

## Descoberta da PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type* 9)

Há aproximadamente 50 anos, um importante conceito foi estabelecido a partir da descoberta de que muitas proteínas, hormônios e enzimas são inicialmente secretadas como precursores inativos que se transformam em moléculas ativas a partir de proteólise[1]. Por outro lado, a conversão de um precursor secretório inativo em produto ativo é catalisada por um grupo especial de proteases denominadas proproteínas convertases. Durante os anos 90, oito propoteínas convertases foram descobertas e os substratos destas enzimas incluíram hormônios, fatores de crescimento, fatores de transcrição e receptores[2]. Estas enzimas possuem diferente papel fisiológico, promovendo ativação ou inativação de substâncias, algumas destas envolvendo o sistema cardiovascular. De fato, o último membro desta família de proproteínas convertases foi descrito em 2003 e denominado PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin kexin* 9).

Experimentalmente, foi descrito que a PCSK9 é abundantemente expressa no fígado e muito menos no intestino delgado, rins ou sistema nervoso central[3].

Após a descoberta da relação entre a PCSK9 e níveis de LDL-colesterol, uma intensa busca de mutações com ganho ou perda de função foi deflagrada, no intuito de se avaliar a segurança e perspectivas de tratamento da hipercolesterolemia[4,5]. Várias mutações da PCSK9 foram sendo descritas em associação com níveis variados de LDL-colesterol, incluindo uma variante associada à expressiva perda de função e níveis extremamente baixos de LDL-colesterol (~15 mg/dL) se mostrou compatível com vida saudável, renovando o interesse nesta proteína.

Evidenciou-se que a PCSK9 atua como uma enzima que degrada o receptor da LDL; desta forma, o bloqueio desta ação (perda de função) se associa a aumento da expressão dos receptores da LDL, permitindo que estes possam captar a LDL, possibilitando a eliminação do colesterol pela via biliar hepática e sendo reciclados para novamente serem ancorados na membrana do hepatócito.

Atualmente, está bem estabelecida a forte relação entre os níveis de LDL-colesterol e a doença coronária, estimando-se que um terço da população adulta hoje tenha indicação para o uso de estatinas. Entretanto, é também reconhecido que parte dos pacientes continua a desenvolver desfechos cardiovasculares, a despeito do uso de doses efetivas de estatinas, além de parcela intolerante a este fármaco ou que possui níveis basais de LDL-colesterol muito elevados que não são controlados apenas por estes fármacos[6].

## Biologia celular da PCSK9

O gene que codifica a PCSK9 humana de 22 Kb está localizado no braço curto do cromossomo Ip32 e contém 12 exons e 11 introns[7]. A PCSK9 humana possui sequência similar em vários outros mamíferos vertebrados, como macacos, ratos, camundongos, mas não é encontrada em alguns vertebrados herbívoros, como os bovinos, bem como na maioria dos invertebrados. Assim, parece que sua expressão foi deletada para algumas espécies vegetarianas[8].

A PCSK9 possui alvo bem definido na fisiologia cardiovascular, o receptor da LDL. A subunidade catalítica da PCSK9 se liga ao fator de crescimento epidérmico - A (EGF-A), como também em outros membros da família de receptores de lipoproteínas, como o VLDLR, receptor da apolipoproteina E (ApoER2) e receptor da lipoproteína relacionado com a proteína 1 (LRP1)[9].

Habitualmente, o complexo formado pelo receptor da LDL com a LDL é direcionado para endossomas que dissociam o receptor da LDL, que é novamente direcionado para a superfície do hepatócito para captar mais LDL, enquanto a lipoproteína é degradada por lisossomas e o conteúdo de colesterol armazenado ou excretado pela árvore biliar[8]. Todo o processo de transporte, degradação e direcionamentos envolvendo o complexo PCSK9, receptor da LDL e LDL, envolve várias interações com proteínas (proteína X, ApoB, sec24a) e ainda não está plenamente elucidado. Além de efeitos sobre outros receptores de lipoproteínas, a PCSK9 também pode apresentar outras ações. Foi sugerido que a inibição da PCSK9 seja benéfica na redução dos níveis de colesterol, mas devido ao fato de que certas viroses utilizam os receptores de lipoproteínas como via de entrada celular, sua inibição poderia aumentar a expressão de receptores e aumentar a infectividade por alguns vírus, como o do resfriado comum, hepatite ou do sarcoma vírus[10].

Outro ponto de interesse é a possível participação da PCSK9 no aumento da degradação de algumas proteínas ao nível do complexo de Golgi. Entre estas, a enzima-1 de clivagem da proteína precursora da aspartil protease beta-secretase beta-amiloide (BACE-1), relacionada com a doença de Alzheimer, e degradação do canal epitelial de sódio (ENaC), importante no controle da pressão arterial. Mas são observações que requerem confirmação[11,12].

A expressão da PCSK9 parece influenciada por uma variedade de fatores nucleares, incluindo PPAR-alfa ou SRBP-2 (*sterol regulatory element binding protein* 2) e, portanto, pode ser influenciada por terapias com estatinas ou fibratos.

A utilização de modelos *knockout* da PCSK9 evidenciou que a deleção completa de seu gene mostra, em análise de lipidômica, marcante redução de esfingomielina e ceramida, que são marcadores de risco coronário[8,13].

A PCSK9 é principalmente expressa no fígado, intestino delgado, rins e pâncreas, mas embora não expressa no tecido adiposo, parece regular a expressão de receptores neste tecido. Assim, em teoria, a inibição da PCSK9 poderia influenciar a captação de gordura pela musculatura esquelética, coração e pelo próprio tecido adiposo. De

fato, em modelo experimental, maior captação de VLDL e quilomicrons foi descrita, acarretando acúmulo de gordura visceral[14]. Entretanto, estes modelos expressam muito a VLDL e em humanos não foi evidenciada propensão para obesidade ou esteatose hepática, e não é esperado que a inibição da PCSK9 por anticorpos monoclonais resulte neste tipo de eventos adversos.

PCSK9 foi descrita como altamente expressa em células beta-pancreáticas e, em estudos experimentais, foi observado que os animais *knockout* para a PCSK9 expressam mais receptores da LDL nas células beta-pancreáticas e são intolerantes para a glicose[15]. Entretanto, ainda não foi demonstrado que a maior expressão de receptores da LDL e inibição da PCSK9 em humanos afete a função das células beta-pancreáticas.

Com o potencial benefício da perda de função da PCSK9, um grande desenvolvimento de inibidores desta proteína foi observado, e dois anticorpos monoclonais (mAB) para inibição da PCSK9 estão em adiantado programa de desenvolvimento pela Sanofi/Regeneron e Amgen. Resultados iniciais com estes fármacos foram muito promissores e serão descritos a seguir. Esta experiência inicial não foi associada com eventos adversos como aumento de casos de diabetes, elevação de glicemia ou agravamento de viroses, embora a exposição a estes anticorpos monoclonais na presença de infecções virais ativas ainda precise de maior evidência de segurança.

## Papel da PCSK9 na homeostasia lipídica

A maior parte do colesterol transportado pelas LDL é removida da circulação através da captação hepática mediada pelos receptores da LDL por meio de endocitose. Após sua dissociação da LDL, o receptor da LDL pode ser reutilizado até 150 vezes para novamente captar LDL na membrana celular do hepatócito[16]. Este aspecto parece crucial para se compreender como uma pequena redução na degradação do receptor devido à menor expressão da PCSK9 pode modificar expressivamente os níveis de LDL-colesterol (como observado com a utilização de inibidores da PCSK9 nos estudos clínicos). Além disso, condições associadas com a redução no colesterol intracelular (como o uso de estatinas) levam a aumento do SREBP-2, o que determina maior expressão do receptor da LDL, possibilitando maior captação de LDL da circulação.

Ocorre que em paralelo o aumento da SREBP-2 também aumenta a expressão da PCSK9, induzindo maior degradação do receptor da LDL, um efeito destinado à manutenção da homeostasia do colesterol para se prevenir excesso em sua captação da circulação. Nesta condição, a utilização de inibidores da PCSK9 atua sinergicamente, possibilitando grande efetividade na redução do LDL, mesmo na presença de terapia máxima com estatinas, o que pode corrigir valores excessivamente elevados de LDL-colesterol como ocorre em hipercolesterolemias graves como na hipercolesterolemia familiar.

A PCSK9 também é expressa no intestino delgado, onde tem papel na absorção de colesterol[17]. A PCSK9 aumenta a absorção de colesterol por meio da maior expressão dos transportadores NPC1L1 e CD36, e ainda reduz a atividade da HMG-CoA redutase e a síntese de colesterol[18]. A utilização de anticorpo monoclonal para inibição da PCSK9 em humanos também se acompanha de redução nos níveis de triglicérides[19].

Em modelos experimentais de aterosclerose, envolvendo dieta rica em colesterol na presença de animais *knockout* para apoE ou para o receptor da LDL, a inativação da PCSK9 reduziu a aterosclerose no primeiro modelo, mas não no segundo, sugerindo que o mecanismo fundamental da proteção antiaterosclerótica parece mediado pela maior expressão do receptor de LDL[20].

A base moderna da aterosclerose é a inflamação e alguns estudos examinaram o papel da PCSK9 em marcadores inflamatórios. De forma interessante, a administração de lipopolisacáride em camundongos levou a aumento da expressão da PCSK9, redução de receptores da LDL hepáticos e aumento no LDL-colesterol[21]. Além disso, com o uso de RNA de interferência sobre a PCSK9 em macrófagos humanos, evidenciou-se atenuação da degradação do inibidor do fator nuclear kappa beta (IkB-alfa) e da translocação do fator nuclear Kappa beta (NF-kB), reduzindo a expressão de genes inflamatórios[22]. Estes dados experimentais iniciais sugerem que o bloqueio da PCSK9 possa contribuir para menor atividade inflamatória e, portanto, proteção antiaterosclerótica.

## Anticorpos monoclonais anti-PCSK9

A perspectiva de se aumentar a expressão de receptores da LDL e de outras lipoproteínas com a inibição da PCSK9 levou ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais. O primeiro destes anticorpos foi testado em macacos cinomolgos e resultou em redução de 80% nos níveis de LDL-colesterol[23]. A seguir, vários anticorpos monoclonais foram desenvolvidos, envolvendo diversas companhias farmacêuticas, como Amgen, Sanofi-Aventis/Regeneron, Pfizer, Merck, Novartis e Genentech.

Os primeiros resultados em humanos obtidos com o produto AMG145 injetado IV ou subcutâneo mostraram reduções no LDL-colesterol em 64% *versus* placebo[24]. O sucesso e segurança iniciais com os anticorpos monoclonais humanos levou a um extenso programa de desenvolvimento de estudos clínicos, em adiantado estágio por pelo menos dois destes anticorpos monoclonais, o da Amgen (AMG145 ou evolocumab) e da Sanofi/Regeneron (SAR236553/REGN727 ou alirocumab).

Os principais estudos envolvendo o evolocumab incluíram os resultados do anticorpo monoclonal em monoterapia (Mendel)[25], em pacientes intolerantes a estatinas (Gauss)[26], em terapia combinada (Laplace)[27] ou envolvendo

a segurança e efetividade em longo prazo (Descartes)[28]. Estes estudos envolveram o uso de 140 mg do evolocumab administrado por via subcutânea a cada duas semanas ou de 420 mg a cada quatro semanas, com resultados muito favoráveis em relação à efetividade (50-65% de redução de LDL-colesterol), permitindo o alcance de metas em 90% dos pacientes ao lado de perfil de segurança similar ao placebo.

Com relação ao programa ODISSEY do alirocumab[29,30] nas doses de 75 ou 150 mg por via subcutânea a cada duas semanas, os resultados foram muito parecidos, mostrando perfil de segurança similar ao placebo e efetividade na redução do LDL-colesterol (reduções médias ao redor de 62% e alcance de meta < 70 mg/dL em aproximadamente 80% dos pacientes).

## Principais indicações e perspectivas futuras

Desde o surgimento das estatinas, não se tinha uma classe de hipolipemiantes tão efetiva e com perfil de segurança tão favorável. Assim, os inibidores da PCSK9 na forma de anticorpo monoclonal parecem uma alternativa segura e muito efetiva para pacientes que não possam ser controlados adequadamente com o uso de estatinas de forma isolada ou combinada com outros hipolipemiantes. Estudos de desfechos cardiovasculares atualmente em curso serão fundamentais para se examinar o uso destes medicamentos em pacientes com diferentes indicações clínicas, tanto na redução de desfechos cardiovasculares como na segurança em longo prazo (Figura 1).

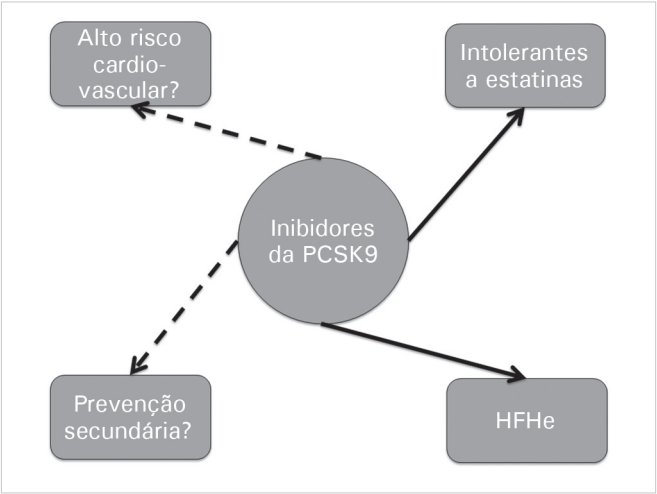


**Figura 1.** Possíveis indicações para os inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Para pacientes que não consigam atingir as metas lipídicas, principalmente para aqueles com hipercolesterolemia familiar forma heterozigótica (HFHe) ou para intolerantes a estatinas que não consigam atingir metas com os medicamentos disponíveis. Outras possíveis indicações seriam para pacientes de alto risco cardiovascular, como aqueles em prevenção secundária ou com múltiplos fatores de risco (linhas pontilhadas), indicações que dependem de resultados de estudos prospectivos de desfechos cardiovasculares atualmente em andamento.

## Referências

1. Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. Science. 1967;157(3789):697-700. PMID: 4291105 DOI: http://dx.doi.org/10.1126/science.157.3789.697
2. Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(5):367-83. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/nrd3699
3. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmim SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(3):928-33. DOI: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0335507100
4. Cohen J, Pertsemilidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet. 2005;37(2):161-5. PMID: 15654334 DOI: http://dx.doi.org/10.1038/ng1509
5. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. Hum Mutat. 2009;30(4):520-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/humu.20882
6. Needham M, Mastaglia FL. Statin miotoxicity: a review of genetic susceptibility factors. Neuromuscul Disord. 2014;24(1):4-15. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2013.09.011
7. Seidah NG, Prat A. The proprotein convertases are potential targets in the treatment of dyslipidemia. J Mol Med. 2007;85(7):685-96. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00109-007-0172-7
8. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbitakay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. Circ Res. 2014;114(6):1022-36. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301621
9. Lo Surdo P, Bottomley MJ, Calzetta A, Settembre EC, Cirillo A, Pandt S, et al. Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH. EMBO Rep. 2011;12(12):1300-5. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/embor.2011.205
10. Finkelshtein D, Werman A, Novick D, Barak S, Rubistein M. LDL receptor and its family members serve as the cellular receptors for vesicular stomatitis virus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(18):7306-11. DOI: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1214441110
11. Jonas MC, Costantini C, Puglieli L. PCSK9 is required for the disposal of non-acetylated intermediates of the nascent membrane protein BACE1. EMBO Rep. 2008;9(9):916-22. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/embor.2008.132
12. Sharotri V, Collier DM, Olson DR, Zhou R, Snyder PM. Regulation of epitelial sodium channel trafficking by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). J Biol Chem. 2012;287(23):19266-74. DOI: http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.363382
13. Jänis MT, Tarasov K, Ta HX, Suoniemi M, Ekroos K, Hurme R, et al. Beyond LDL-C lowering: distinct molecular sphingolipids are good indicators of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) deficiency. Atherosclerosis. 2013;228(2):380-5. PMID: 23623011 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.029
14. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(36):15430-5. DOI: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0904944106
15. Mbikay M, Sirois F, Mayne J, Wang GS, Chen A, Dewpura T, et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities. FEBS Lett. 2010;584(4):701-6. PMID: 20026049 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2009.12.018
16. Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):1401-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.056
17. Le May C, Kourimate S, Langhi C, Chétiveaux M, Jarry A, Comera C, et al. Proprotein convertase subtilisin kesin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(5):684-90.

18. Levy E, Ben Djoudi Ouadda A, Spahis S, Sane AT, Garofalo C, Grenier É, et al. PCSC9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells. Atherosclerosis. 2013;227(2):297-306. PMID: 23422832 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.023
19. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. J Am Coll Cardiol. 2012;59(25):2344-53. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.007
20. Denis M, Marcinkiewicz J, Zaid A, Gauthier D, Poirier S, Lazure C, et al. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. Circulation. 2012;125(7):894-901. PMID: 22261195 DOI: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.057406
21. Feingold KR, Moser AH, Shigenaga JK, Patzek SM, Grunfeld C. Inflammation stimulates the expression of PCSK9. Biochem Biophys Res Commun. 2008;374(2):341-4. PMID: 18638454 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.07.023
22. Tang Z, Jiang L, Peng J, Ren Z, Wei D, Wu C, et al. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL, through inhibition of NF-kB activation in THP-1-derived macrophages. Int J Mol Med. 2012;30(4):931-8.
23. Chan JC, Piper DF, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutrailizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(24):9820-5. DOI: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0903849106
24. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, Smith BP, Gao B, Stolman DS, et al. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending--dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. J Am Coll Cardiol. 2012;60(15):1888-98. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.986
25. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al.; MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014;63(23):2531-40. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.018
26. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al.; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014;63(23):2541-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.019
27. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al.; LAPLACE-2 Investigators. 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(18):1870-82. PMID: 24825642 DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4030
28. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al.; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014;370(19):1809-19. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316222
29. Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, Jones PH, Du Y, Hanotin C, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab as Add-on Therapy in High--Cardiovascular-Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Atorvastatin (20 or 40 mg) or Rosuvastatin (10 or 20 mg): Design and Rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. Clin Cardiol. 2014;37(10):597-604.
30. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, Cariou B, Blom D, Kereiakes DJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. BMC Cardiovasc Disord. 2014;14(1):121. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-14-121