

Atorvastatin with or without an Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia

Eli M. Roth, M.D., James M. McKenney, Pharm.D., Corinne Hanotin, M.D., Gaëlle Asset, M.Sc., and Evan A. Stein, M.D., Ph.D.

Kerginaldo Paulo Torres

Depto de Farmacologia - UFRN, Departamento de Clínica Médica - Universidade Potiguar, Rio Grande do Norte - Brasil

Esse artigo despertou bastante interesse principalmente entre os que lidam com a aterosclerose, em decorrência da apresentação dos resultados do estudo em fase 2 de uma nova molécula identificada por REGN727/SAR236553 abreviadamente SAR236553. Essa molécula é um anticorpo contra uma proteína chamada de PCSK9 (Proteína Convertase Subtilisin/Kexin 9), que por sua vez é responsável em reduzir a capacidade de retirar LDL da circulação, pois ao se ligar aos receptores de LDL, aumentam a sua degradação. Em consequência da ação desse anticorpo, se estabelece bloqueio do efeito da PCSK9, promovendo aumento da disponibilidade dos receptores de LDL e consequentemente redução dos níveis de LDL Colesterol no sangue.

Trata-se de um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 92 pacientes de 20 localidades nos Estados Unidos, que tiveram os níveis de colesterol LDL de 100 mg/dl ou mais, após serem tratados com 10 mg de atorvastatina, durante pelo menos 7 semanas, após o que foram randomizados para tratamento com atorvastatina associado ou não à SAR236553. Foram utilizados 3 grupos de pacientes, Um que recebeu 80 mg de atorvastatina diariamente mais SAR236553 uma vez a cada 2 semanas, outro grupo usou 10 mg de atorvastatina diariamente mais o anticorpo uma vez a cada duas semanas e o terceiro grupo recebeu 80 mg de atorvastatina mais placebo uma vez a cada 2 semanas. Todos os pacientes foram acompanhados por mais 8 semanas após cessarem os medicamentos.

Os pacientes elegíveis incluíram homens e mulheres de 18 a 75 anos de idade com hipercolesterolemia primária que tinham um nível de colesterol LDL de 100 mg/dl ou superior no fim do tratamento prévio com atorvastatina. Os critérios de exclusão foram diabetes tipo 1 e 2 tratados com insulina, ou pacientes em uso de hipoglicemiantes orais porém mal controlados, Insuficiência hepática com níveis de transaminases maiores que duas vezes o limite superior da normalidade, triglicérides maior do que 350 mg por decilitro, ou qualquer outro evento ou procedimento cardiovascular ou cerebrovascular nos 6 últimos meses antes da triagem.

Todos os pacientes foram instruídos para adesão ao longo do estudo, de um estilo de vida e dieta adequados conforme

orientado pelo National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III.

Os pacientes selecionados foram divididos aleatoriamente, em uma proporção de 1:1:1, a receber 80 mg de atorvastatina por dia, mais SAR236553 uma vez a cada 2 semanas, ou 10 mg de atorvastatina diária mais SAR236553 uma vez a cada 2 semanas, ou ainda 80 mg de atorvastatina por dia, mais placebo uma vez a cada 2 semanas. Tanto o anticorpo como o placebo foram administrados por via subcutânea na zona abdominal a cada 2 semanas. O SAR236553 foi preparado na concentração de 150 mg por mililitro. Depois de terminada a fase de tratamento ativo (Semana 8), atorvastatina e o anticorpo foram suspensos e feito acompanhamento por mais 8 semanas.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração percentual do nível de colesterol LDL comparado com a condição basal. Os desfechos secundários incluíram as variações absolutas do início até a 8ª semana dos níveis de colesterol LDL, colesterol total, HDL colesterol, triglicérides, colesterol não-HDL, e a razão entre apolipoproteína B e apolipoproteína A1. As alterações percentuais do início até a 8ª semana dos níveis de colesterol total, colesterol HDL, triglicérides, colesterol não-HDL, apolipoproteína B, apolipoproteína A1, e lipoproteína a (Lpa), as proporções de pacientes que alcançaram níveis de colesterol LDL menor que 100 mg por decilitro e inferior a 70 mg por decilitro na 8ª semana, e os efeitos colaterais do SAR236553.

A segurança do SAR236553 foi avaliada por meio de exame clínico, notificação de eventos adversos, eletrocardiograma, medição dos sinais vitais, e testes de laboratório que incluía testes hematológicos, testes de função hepática e medição dos níveis de creatinquinase. Anticorpos anti-SAR236553 foram testados na condição basal, e nas semanas 4, 8, 12 e 16.

Na análise estatística, partiu-se do suposto de que 5% dos pacientes não seriam capazes de serem avaliados para o desfecho primário, estimando-se que 30 pacientes em cada grupo de tratamento, daria ao estudo um poder de 95% para detectar uma diferença de 20% no desfecho primário entre os pacientes do grupo de 80 mg de atorvastatina mais placebo

e o grupo dos que usariam 80 mg de atorvastatina mais SAR236553, com um desvio padrão de 20%, e o teste t com nível de significância de 0,05. O estudo foi portanto concebido para incluir 90 pacientes submetidos à randomização.

Os resultados de eficácia primária e secundária foram analisados num modelo "intention-to-treat", que incluiu todos os pacientes que se submeteram a randomização. Uma análise de covariância (ANCOVA) foi usado, com os dados finais do grupo tratamento e os correspondentes valores basais como covariáveis. Para o modelo ANCOVA, o que grupo recebeu 80 mg de atorvastatina mais SAR236553 foi comparado com o grupo que recebeu 80 mg de atorvastatina e placebo, e o intervalo de confiança de 95% foi considerado. Embora comparações formais com o grupo que recebeu 10 mg de atorvastatina mais SAR236553 não tenha sido planejada, foram realizadas análise post hoc para fins descritivos.

Foram triados 214 pacientes, dos quais 92 preencheram os critérios de inclusão e não apresentavam condições especificados como critérios de exclusão. 30 pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receberem 80 mg de atorvastatina diárias, mais SAR236553 uma vez a cada duas semanas, 31 foram alocados para receberem 10 mg de atorvastatina diária, mais SAR236553 mais uma vez a cada duas semanas, e para 31 pacientes foi administrado 80 mg de atorvastatina por dia e placebo uma vez a cada duas semanas. Dos 92 pacientes no estudo, 80 (87%) completaram o período de 8 semanas de tratamento duplo-cego. Quatro pacientes não foram incluídos na análise de intenção-de-tratar, por não terem disponível a dosagem de colesterol LDL basal. Após 8 semanas de tratamento, a redução percentual nos níveis de colesterol LDL em relação a condição basal foi de $73,2 \pm 3,5$, para os pacientes que receberam 80 mg de atorvastatina mais SAR236553 em comparação com a redução de $17,3 \pm 3,5$ para aqueles que usaram 80 mg de atorvastatina e placebo, tendo uma diferença média entre os dois grupos de $55,9 \pm 4,9$ pontos percentuais; $P < 0,001$. A redução percentual média no grupo tratado após 8 semanas com 10 mg de atorvastatina, mais SAR236553 foi de $66,2 \pm 3,5$. Todos os pacientes dos grupos que receberam SAR236553, atingiram uma redução de LDL colesterol, alcançando meta inferior a 100 mg/dl, em comparação com apenas 52% no grupo que usou 80 mg de atorvastatina mais placebo, que alcançaram o nível de colesterol LDL inferior a 100 mg por decilitro. Uma tendência semelhante foi observada para o nível de colesterol LDL alvo inferior a 70 mg por decilitro: 90% do grupo que recebeu 80 mg de atorvastatina mais SAR236553 e 97% do grupo que recebeu 10 mg de atorvastatina mais SAR236553, atingiram a

meta em comparação com apenas 17% do grupo que recebeu 80 mg de atorvastatina placebo. As alterações nos níveis de apolipoproteína B, colesterol não-HDL e colesterol total foram semelhantes as alterações observadas com LDL colesterol. Um aumento modesto nos níveis de colesterol HDL foi observada em pacientes tratados com 80 mg de atorvastatina mais SAR236553, em comparação com aqueles tratados com 80 mg de atorvastatina mais placebo. Não foram observadas alterações significativas nos níveis de apolipoproteína A1 de qualquer um dos três grupos de estudo. Os níveis medianos de Lpa foram substancialmente reduzidos, em 31,0%, nos pacientes que receberam 80 mg de atorvastatina mais SAR236553, comparado com uma redução de somente 2,7% no grupo que recebeu 80 mg de atorvastatina mais placebo. Os resultados das medições laboratoriais dos níveis lipídicos obtidos nas semanas 12 e 16 (Período de follow-up) são consistentes com aqueles que seriam esperados após a retirada de medicamentos hipolipemiantes depois de 8 semanas. Não ocorreram alterações significativas nos dosagens de glicose ou hemoglobina glicada em qualquer um dos grupos de tratamento. Um grande aumento na concentração total de PCSK9 foi observada com a administração de SAR236553 devido à depuração mais lenta do complexo SAR236553 / PCSK9 na circulação. Em contraste, houve uma acentuada redução na concentração de PCSK9 livre nos grupos que fizeram uso de SAR236553.

No geral, os percentuais de pacientes que relataram pelo menos um evento adverso durante o estudo foram semelhantes nos dois grupos designados para receberem 80 mg de atorvastatina (cerca de 60%) e foram mais baixos no grupo designado para utilização de 10 mg de atorvastatina mais SAR236553 (45%). Cinco pacientes prematuramente descontinuaram o tratamento devido a pelo menos um evento adverso que ocorreu durante o estudo (Quatro no grupo que recebeu 80 mg de atorvastatina mais placebo e um no grupo que recebeu 80 mg de atorvastatina mais SAR236553). No paciente, que interrompeu o tratamento com 80 mg de atorvastatina mais SAR236553 foi observado uma reação de hipersensibilidade e erupção cutânea, que ocorreu 12 dias após a segunda injeção de SAR236553. A reação foi observada em ambos os braços do estudo, tendo respondido a tratamento com anti-histamínico. Houve um evento adverso grave de desidratação em um paciente que recebeu 80 mg de atorvastatina mais SAR236553, no entanto esse evento não foi atribuído estar relacionado com o tratamento, tendo o paciente se recuperado totalmente após tratamento com fluidos intravenosos. Não houve óbitos durante o estudo. Um paciente do grupo alocado para 80 mg

Artigo Comentado

de atorvastatina mais SAR236553, que tinha apresentado ligeira elevação das transaminases antes da randomização, teve um aumento transitório da aspartato aminotransferases para mais de três vezes o limite superior da normalidade, mas inferior a cinco vezes. Anticorpos contra SAR236553 foram detectados em baixo título, em 7 dos 56 pacientes nos grupos SAR236533 na 8ª semana.

Neste estudo, a combinação de 80 mg de atorvastatina mais SAR236553 resultou em significativa redução dos níveis de colesterol LDL, maior do que no grupo que recebeu 80 mg de atorvastatina mais placebo. Além disso, o dobro dos pacientes que receberam 80 mg de atorvastatina mais SAR236553 alcançaram a meta de colesterol LDL menor de 100mg/dl, e mais de cinco vezes atingiram os níveis alvo de menos de 70 mg/dl. Nenhum problema específico de segurança foi identificado.

Embora os resultados deste ensaio sejam preliminares, eles sugerem que a administração de SAR236553 com estatinas pode beneficiar pacientes nos quais o colesterol LDL não foi reduzido a níveis recomendados, seja por causa de uma inadequada resposta hipolipemiante com doses elevadas de estatinas isoladamente ou por causa de efeitos colaterais próprios das estatinas. Apesar da comparação de várias doses de estatinas combinadas com SAR236553 não ter sido o foco principal desse estudo, foi observado que a redução dos níveis de colesterol LDL obtidos com 80 mg de atorvastatina mais SAR236553 não diferem significativamente dos efeitos de 10 mg de atorvastatina mais SAR236553. Este achado sugere a possibilidade de que possa haver um limite para a regulação (up-regulation) da atividade do receptor de LDL colesterol. Esse estudo também suporta observações prévias sugerindo que os efeitos de inibidores da PCSK9 sobre os níveis de colesterol LDL não são sinérgicos quando adicionados a estatinas.

Encontrou-se uma redução consistente e bastante robusta de cerca de um terço da lipoproteína (a) quando foi adicionada SAR236553 tanto para a dose de 80 quanto para dose de 10 mg de atorvastatina. Este efeito já havia sido observado em outros estudos e embora o mecanismo subjacente a este efeito seja desconhecido, uma possível explicação é de que, com níveis muito baixo de LDL associada a apolipoproteína B, a apolipoproteína B componente da lipoproteína (a), torna-se mais acessível sendo rapidamente absorvido, dado a elevada "up-regulation" dos receptores de LDL. Alternativamente, baixos níveis de apolipoproteína B podem contribuir diretamente para a diminuição da síntese de lipoproteína (a). As reduções nos níveis médios de triglicérides foram maiores no grupo designado para 80 mg de atorvastatina mais SAR236553 do que no grupo de 80 mg de atorvastatina mais placebo, sugerindo que o efeito da atorvastatina nos níveis de triglicérides pode ser melhorado ligeiramente com SAR236553. Contudo, esses efeitos pode ter sido em função dos relativamente baixos valores basais dos triglicérides. Um pequeno aumento nos níveis de colesterol HDL foi observado em pacientes tratados com 80 mg de atorvastatina mais SAR236553 em comparação com os pacientes tratados com 80 mg de atorvastatina mais placebo. Esse resultado é também consistente com as alterações nos níveis de HDL colesterol observados em estudos anteriores.

Os pesquisadores desse estudo concluem que o tratamento, com 80 mg de atorvastatina mais SAR236553 esteve associado com reduções significativamente maiores nos níveis de colesterol LDL do que o tratamento com 80 mg de atorvastatina mais placebo e que maior número de pacientes que receberam SAR236553, atingiram a meta de LDL-colesterol menor de 100 e 70 mg por decilitro, comparativamente àqueles que não receberam o anticorpo SAR236553.