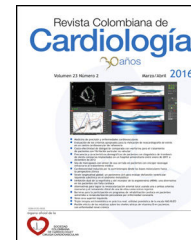




SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Estudios clínicos con inhibidores de la PCSK9



Rafael Campo

Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia

Recibido el 8 de mayo de 2017; aceptado el 25 de agosto de 2017

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

iPCSK9;  
Prevención  
secundaria;  
Hipercolesterolemia  
familiar;  
Intolerancia a  
estatinas

### KEYWORDS

PCSK9 inhibitors;  
Secondary  
prevention;  
Familial hypercholes-  
terolemia;  
Statin intolerance

**Resumen** Los inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) constituyen una herramienta terapéutica novedosa para el selecto grupo de pacientes de muy alto riesgo en quienes no se han alcanzado las metas de colesterol LDL. Han demostrado tener efecto hipolipemiante potente y buen perfil de seguridad. Se confía en que su uso se traduzca en beneficio para los pacientes al disminuir su riesgo cardiovascular.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Clinical studies with PCSK9 inhibitors

**Abstract** Proprotein convertase subtilisin kexin 9 enzyme inhibitors are a novel therapeutic tool for the select group of very high risk patients who have not achieved LDL cholesterol goals. They have proven to have a powerful hypolipidemic effect and a good safety profile. Their use is expected to benefit patients by reducing their cardiovascular risk.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9), son una fiel muestra del desarrollo acelerado de nuevas terapias creadas a partir de los descubrimientos de la genética. En 2003, los doctores Abifadel, Boileau y Seidah, en Francia y Canadá, determinaron que mutaciones en el gen de la PCSK9 se relacionaban

con casos de hipercolesterolemia familiar (HF) autosómica dominante<sup>1</sup>. A partir de este momento comenzó una carrera maratónica para desarrollar un fármaco con blanco terapéutico sobre la PCSK9 teniendo en cuenta su papel relevante en el metabolismo del colesterol.

Se han generado tratamientos en los que se utiliza ARN de interferencia y anticuerpos monoclonales, y al momento están en desarrollo diversas moléculas por parte de varias

Correo electrónico: [rafaelcampot@gmail.com](mailto:rafaelcampot@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.019>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

casas farmacéuticas. En esta revisión se hará referencia al alirocumab y al evolocumab, por tratarse de moléculas que han completado estudios fase III y han sido aprobados por múltiples agencias de medicamentos internacionales. El bococizumab, otro anticuerpo monoclonal, fue suspendido por menor eficacia relacionada con inmunogenicidad<sup>2</sup>.

## Evidencia clínica

Posterior al año 2003, se logró determinar con precisión la proteína relacionada con el gen de la PCSK9 y se realizaron múltiples pruebas para determinar su papel en el metabolismo del colesterol. Se documentó mayor número de casos asociados con mutaciones de ganancia de función de PCSK9, incluidos grupos de hipercolesterolemia familiar (HF) de Canadá, Noruega, España y otras regiones.

En 2004, a partir de participantes con hipercolesterolemia del *Dallas Heart Study*<sup>3</sup>, se documentaron dos mutaciones sin sentido (Y142X - C679X) presentes en el 40% de los afroamericanos participantes, hecho que llevó al descubrimiento del concepto de pérdida de función de la PCSK9. En los años posteriores se realizaron evaluaciones para revisar la importancia clínica de la PCSK9. En participantes del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), se realizó secuenciación de la PCSK9 y se encontró que 2,6% de 3.363 afroamericanos, portaban mutaciones (Y142X - C679X) correspondientes a pérdida de la función, con niveles de cLDL 28% menores que el grupo control y con 88% de reducción de eventos coronarios en los 15 años de observación<sup>4</sup>. Se obtuvieron resultados similares de estudios en población caucásica con mutaciones de pérdida de la función y modelos murinos con mutaciones inducidas de supresión de PCSK9<sup>5</sup>. Con todo lo anterior, se confirmó la importancia clínica de la PCSK9 y el gran interés en obtener una medicación que produjera su bloqueo.

Como herramienta terapéutica se eligieron inicialmente los anticuerpos monoclonales (AcSM), que corresponden a los iPCSK9, y comenzó la evaluación clínica de evolocumab y alirocumab en los programas PROFICIO y ODISSEY, respectivamente, los cuales se analizan a continuación.

## Evolocumab

Los estudios se iniciaron en 2009 y fue el primer medicamento en evaluarse<sup>6</sup>. Demostró una reducción en el cLDL del 80% y un aumento en dos veces los receptores de LDL en monos y en ratas. Los ensayos siguientes demostraron una alta afinidad por su blanco. Se cuenta con dos ensayos fase I en los que se encontró una reducción de hasta 75% en los niveles de cLDL en voluntarios sanos comparado con el grupo control<sup>7</sup>.

Se han desarrollado cuatro estudios fase II para evaluar el comportamiento en condiciones clínicas específicas y la relación de eficacia según dosis<sup>8</sup>. El estudio LAPLACE-TIMI57 evaluó la dosis subcutánea a administrar y el esquema entre cada 2 - 4 semanas; se observó reducción del cLDL entre 50-65%<sup>9</sup>.

El efecto del evolocumab se exploró como monoterapia dentro del esquema de terapias no estatínicas en el estudio GAUSS con población de pacientes con intolerancia a las estatinas; se utilizó con dosis de 420 mg mensual de forma

subcutánea encontrándose reducción de cLDL en 50 - 60%; la disminución del cLDL incrementó al 65% con la adición de ezetimibe<sup>10</sup>.

El estudio MENDEL evaluó también el evolocumab como monoterapia en población de hipercolesterolemia común<sup>11</sup> y demostró una reducción significativa en los niveles de cLDL.

Se completó la evaluación con el estudio RUTHERFORD en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe), usando únicamente dosis mensuales y terapia de base con estatinas a las dosis máximas con o sin ezetimibe. Se demostró reducción del cLDL en 55% y una disminución significativa adicional en los niveles de lipoproteína (a)<sup>12</sup>.

Se siguió con los estudios fase III con un total de 14 ensayos dentro del programa PROFICIO (programa para reducir el cLDL y los eventos cardiovasculares mediante la inhibición del PCSK9 en diferentes poblaciones) por su sigla en inglés.

Entre tanto, en el LAPLACE-2, se estudió el efecto según categorías basales de cLDL y según grupo de intensidad de las estatinas. Los mejores resultados se lograron con la combinación de estatinas de alta intensidad, lográndose una disminución del 75% en el cLDL con respuesta similar cuando se administró cada 2 o 4 semanas<sup>13</sup>.

El estudio MENDEL-2, incluyó pacientes de bajo riesgo por Framingham y cLDL entre 100 - 190 mg/dL y obtuvo una reducción del 57% y del 40% en el cLDL respecto a placebo y a ezetimibe, respectivamente<sup>14</sup>.

En el grupo de intolerantes a las estatinas, se evaluó evolocumab contra ezetimibe en los GAUSS-2 y 3, estudios en los que se incluyeron pacientes con atorvastatina 20 mg, seguido de un período de lavado y asignación cruzada, de tal manera que los pacientes que desarrollaron efectos adversos con las estatinas y no con el placebo, se asignaron a evolocumab *versus* ezetimibe, demostrándose una disminución del 53% en el cLDL *versus* 17%, respectivamente<sup>15,16</sup>.

El estudio RUTHERFORD-2 incluyó 329 pacientes y consolidó el efecto sobre la reducción del cLDL en la población con HFHe<sup>17</sup>. El estudio TESLA B incluyó 50 pacientes mayores de 12 años, homocigotos-heterocigotos compuestos y observó una reducción del 31% en el cLDL; no se obtuvo respuesta en los que tenían mutaciones de alelo nulo sin función residual del receptor, y se concluyó que estaría indicado principalmente en el grupo de pacientes heterocigotos compuestos o con mutaciones de alelo defectuoso<sup>18</sup>.

El estudio TAUSSIG está en curso e incluirá 300 pacientes con HF grave, con seguimiento a 5 años. Un reporte preliminar con 8 participantes homocigotos muestra reducción del 14-16% en el cLDL, con base en el mecanismo genético de la enfermedad descrito en el estudio TESLA B<sup>19</sup>.

El estudio DESCARTES incluyó pacientes con diferentes dosis de estatina y en combinación con ezetimibe. Los estudios THOMAS-1 y 2 evaluaron los escenarios de hiperlipidemia primaria o mixta, mientras que el YUKAWA-2, revisó el efecto de la medicación en población japonesa<sup>20,21</sup>.

De otra parte, el estudio a largo plazo OSLER, de etiqueta abierta, incluyó pacientes que habían completado los estudios fase II y III. Fueron asignados aleatoriamente a evolocumab 420 mg mensuales (OSLER-1) o 140 mg cada 2 semanas (OSLER-2). Incluyó 4.465 pacientes y se observó una reducción del 61% en el cLDL respecto a la terapia estándar<sup>22</sup>. Recientemente se publicó la extensión del OSLER-1 a 4 años, en la que se demostró la seguridad del fármaco, reducción sostenida del cLDL en el tiempo y el no

desarrollo de anticuerpos neutralizantes, un tema importante aplicado a los anticuerpos monoclonales<sup>23</sup>.

El estudio GLAGOV realizado con ultrasonido intravascular (IVUS), mostró resultados muy alentadores en el efecto de regresión de placa; un grupo recibió estatinas y evolocumab comparado con estatinas y placebo de evolocumab y se demostró un cambio significativo en el porcentaje del volumen del ateroma respecto a las estatinas<sup>24</sup>.

Los primeros resultados de desenlaces clínicos se conocieron con el estudio FOURIER<sup>25</sup>, que incluyó 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y permanecieron con LDL mayor de 70 mg/dl bajo un tratamiento hipolipemiante de alta calidad. El 81% de los pacientes tenían historial de infarto de miocardio, el 19% de evento cerebrovascular y el 13% de enfermedad arterial periférica sintomática. La tasa de uso de estatinas de alta intensidad fue del 69% y el cLDL basal al momento de la aleatorización fue de 92 mg/dL. Los pacientes recibieron en ambos brazos estatinas, ezetimibe (5% de los individuos) y evolocumab en un brazo o placebo de evolocumab en el otro. La media de seguimiento fue de 26 meses. El grupo que recibió evolocumab alcanzó un descenso del 59% en el cLDL, lográndose una media en el cLDL de 30 mg/dL. El punto final primario correspondió a un combinado de muerte cardiovascular, infarto miocárdico, ataque cerebrovascular (ACV), hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. El punto final secundario era un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACV. Se encontró una reducción relativa del riesgo (RRR) en el punto final primario del 15% y del 20% en el secundario. En el punto final secundario la RRR fue del 16% en el primer año y del 25% al final del estudio. El efecto benéfico se observó a partir de los seis meses y se mantuvo progresivamente en el tiempo. La reducción de eventos fue consistente en todos los grupos, incluyendo los que de forma basal tenían un cLDL más bajo. No se encontró diferencia significativa en mortalidad cardiovascular ni en mortalidad de cualquier causa. La terapia demostró ser bien tolerada, sin eventos adversos significativos respecto al placebo. No se desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Los datos del estudio FOURIER reafirman la consideración del cLDL como factor de causalidad en aterosclerosis y apoyan la teoría de cuanto más bajo, mejor. El subgrupo de pacientes que de base tenían niveles más bajos de cLDL y que al final tenían los niveles más reducidos, fue el de mayor beneficio. Los resultados invitan a un uso más extendido de las estatinas de alta potencia asociadas a ezetimibe si se requiere. El hecho de no encontrar diferencias en mortalidad puede estar condicionado al corto tiempo de observación (media de seguimiento de 2,2 años). Adicionalmente, se excluyó la población con eventos cardiovasculares recientes en las 4 semanas previas a la evaluación; este es un grupo con mayor riesgo, en el que pudiera verse más beneficio. Las características de base de la población mostraban que el estudio iba enfocado al manejo integral de la enfermedad aterosclerótica incluyendo pacientes con enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular, lo que a su vez la hace más heterogénea y con menor posibilidad para encontrar desenlaces como mortalidad. Se espera el comportamiento con su uso a lo largo del tiempo.

Finalmente, el estudio EBBINGHAUS<sup>26</sup> analizó una población del estudio FOURIER con cLDL muy bajo y demostró que

no hay deterioro cognitivo significativo con el uso de evolocumab, incluso en aquellos con cLDL menor de 25 mg/dL. Es preciso hacer seguimiento a otros estudios de seguridad respecto a este tema.

## Alirocumab

El otro inhibidor de la PCSK9 ampliamente evaluado de manera subcutánea, es el alirocumab. Sus estudios fase I incluyeron la administración tanto subcutánea como endovenosa y demostraron una disminución del 65% en los niveles de cLDL, dosis dependiente. Similar efecto se observó en un tercer estudio que incluía pacientes tratados con dieta o con atorvastatina<sup>27</sup>.

Se dispone de tres ensayos en fase II en los cuales se evaluó la dosis óptima con la medicación. Los esquemas incluyeron hasta 300 mg subcutáneos mensuales, mostrando mejor comportamiento con la dosis subcutánea de 150 mg cada 2 semanas. No hubo diferencia importante en el efecto respecto al uso de estatinas a diferentes dosis. También se incluyó el comportamiento en pacientes con HFHe<sup>28-31</sup>.

El grupo de estudios fase III se encuentra dentro del programa ODYSSEY y tiene la finalidad de evaluar la eficacia y la seguridad. Dispone de un total de 16 estudios que evalúan los escenarios de HFHe, alto riesgo cardiovascular por enfermedad aterosclerótica o múltiples factores de riesgo e intolerancia a estatinas. Incluye el uso de dosis de 75 mg subcutáneos cada 2 semanas con titulación según respuesta o 150 mg subcutáneos cada 2 semanas<sup>32</sup>.

En el estudio CHOICE I se encontró una reducción del 52% en los niveles de cLDL en la población de pacientes sin uso previo de estatinas y del 59% en quienes se prescribieron estatinas a la mayor dosis tolerable<sup>33</sup>.

Los estudios COMBO I y II con 1.036 individuos, cLDL mayor de 70 mg/dL y alto riesgo cardiovascular, demostraron un descenso del 50% en el cLDL comparado con el 2% del placebo en el COMBO I y el 20% en el COMBO II, que recibió ezetimibe<sup>34</sup>.

El ensayo OPTIONS-I contempló doblar la dosis de atorvastatina sobre la base de inicio de 20 y 40 mg, la adición de ezetimibe, el cambio de atorvastatina a rosuvastatina o la adición de alirocumab. El mejor resultado fue con la adición del iPCSK9, encontrando un descenso de 44 y 54% respectivamente, según la dosis basal de estatina<sup>35</sup>.

El OPTIONS-II utilizó metodología similar a la del OPTIONS-I pero empleó rosuvastatina como medicación de base. Los hallazgos mostraron reducción del cLDL de manera similar tanto en el grupo al que se adicionó ezetimibe como en el grupo que dobló la dosis de rosuvastatina<sup>36,37</sup>.

Los resultados del MONO, muestran un ámbito nuevo para análisis, y es el escenario de riesgo moderado sin uso de estatinas. Se revisó el comportamiento de monoterapias con alirocumab y ezetimibe, con demostración de una reducción del 47% en el cLDL con el primero y 16% con el segundo<sup>38</sup>.

El estudio CHOICE II, analizó el comportamiento en 231 pacientes con diagnóstico de intolerancia a estatinas comparando alirocumab *versus* placebo, encontrándose una reducción del 56% en el cLDL con el iPCSK9<sup>33</sup>. En este mismo ámbito de la intolerancia a las estatinas, se diseñó el estudio ODYSSEY ALTERNATIVE, en el que se aleatorizaron 314 personas en tres grupos: alirocumab a dosis de 75 mg cada

2 semanas, ezetimibe 10 mg/día o atorvastatina 20 mg/día. El alirocumab presentó una reducción del 45% en el cLDL contra un 15% con ezetimibe. Hubo menor presentación de síntomas musculares cuando se comparó con atorvastatina, sin diferencia significativa cuando se hizo con ezetimibe<sup>39</sup>.

El comportamiento del alirocumab en pacientes con HFHe se analizó en los estudios ODYSSEY FH I y FH II con 486 y 249 participantes, respectivamente. El descenso del cLDL fue del 48%, de manera similar en los dos estudios, mientras que en el grupo placebo tuvo un leve incremento<sup>40</sup>. 105 pacientes con HFHe y niveles de cLDL por encima de 160 mg/dL a pesar de estatinas de alta intensidad, fueron tratados con alirocumab evidenciándose una reducción del 46% en el cLDL<sup>41</sup>. El estudio OLE (Open Label Extension), se encuentra en curso y contempla a los pacientes que completaron los estudios previos con la idea de hacer un seguimiento en el perfil de seguridad, principalmente.

Por su parte, el estudio ODYSSEY LONG TERM incluyó 2.341 individuos de alto riesgo cardiovascular, que permanecieron con cLDL mayor de 70 g/dL a pesar de ser tratados con las dosis más altas tolerables de estatinas de alta intensidad y otros hipolipemiantes. Se aleatorizaron a 150 mg subcutáneos de alirocumab dos veces por semana durante 78 semanas y el otro grupo a placebo de alirocumab. La reducción de cLDL fue del 62% con alirocumab en contraste con 1% para el grupo placebo. Un análisis post-hoc mostró una disminución significativa de eventos cardiovasculares<sup>42</sup>.

El ODYSSEY OUTCOMES es un estudio específico, diseñado para evaluar desenlaces clínicos en pacientes con síndrome coronario agudo. En la actualidad está en curso y sus resultados se prevén para comienzos de 2018.

## Bococizumab

A diferencia de los dos ACsM mencionados anteriormente, que son "totalmente" humanos y de cuarta generación, el bococizumab es un anticuerpo humanizado con un fracción pequeña de composición murina en su estructura y es considerado de tercera generación. En los estudios SPIRE I y II, se demostraron anticuerpos neutralizantes como indicador de inmunogenicidad. Esto conlleva un efecto no duradero en su capacidad de disminuir los niveles de cLDL y por consiguiente menor eficacia. Debido a estos hallazgos, los estudios fueron suspendidos antes de tiempo.

Aunque la reducción de cLDL con los ACsM indica que corresponden a un mecanismo de clase, es importante tener en cuenta la composición de dichos anticuerpos, de tal manera que aseguren un control sostenido en el tiempo<sup>2</sup>.

## Inclisiran

Recientemente se presentaron los resultados del estudio fase II, ORION-1, con inclisiran, molécula que corresponde a un antiPCSK9 cuyo mecanismo de acción está fundamentado en el RNA de interferencia y que inhibe finalmente la producción proteica de PCSK9 con la ventaja de administrarse cada 3-6 meses. En este ensayo se evaluó la dosis más adecuada de la medicación en pacientes con enfermedad coronaria (69%), diabetes (24%), HF (5%) y prevención primaria (13%). 73% de los pacientes tomaban estatinas y 31% ezetimibe. La mayor reducción se encontró con la dosis de

300 mg cada tres meses y se demostró una disminución del 52% en el cLDL<sup>43</sup>.

## Perfil de seguridad

En las descripciones de los ensayos clínicos no hay diferencias en el comportamiento farmacocinético de alirocumab y evolocumab en pacientes con falla renal leve a moderada, ni hay datos de sujetos con deterioro severo de la función renal<sup>8</sup>. De forma global, los iPCSK9 no tienen efectos adversos mayores comparativamente contra el placebo, excepto los producidos sobre el sitio de inyección. Se ha demostrado baja tasa de discontinuación para ambos medicamentos y hasta el momento no se han reportado casos nuevos de diabetes. De acuerdo con el estudio EBBINGHAUS, no hay alteraciones en la función cognitiva comparado con el placebo, incluyendo el subgrupo con muy bajo cLDL. Se está a la espera de completar estudios de seguridad con alirocumab.

## Conclusiones

Con base en la evidencia disponible se considera que los iPCSK9 constituyen una medicación segura y potente en su efecto de disminución del cLDL y en el riesgo cardiovascular relacionado. Se precisa completar estudios próximos para ampliar la información en lo referente a desenlaces clínicos. No obstante, al momento actual constituyen una herramienta importante para el manejo de un grupo de individuos seleccionados, como aquellos con hipercolesterolemia familiar y de muy alto riesgo cardiovascular sin consecución de metas. Se continuará a la espera de los estudios de evaluación de nuevas moléculas y del seguimiento de eficacia/seguridad para los que ya cuentan con estudios fase III.

## Bibliografía

- Boileau C. The PCSK9 story. *CardioPulse Articles. Eur Heart J.* 2016;37:134–52.
- Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1527–39.
- Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;37:161–5. Epub 2005 Jan 16. Erratum in: *Nat Genet.* 2005; 37(3) 328.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264–72.
- Yadav K, Sharma M, Ferdinand KC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Present perspectives and future horizons. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26:853–62.
- Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:9820–5.
- Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, et al. Effects of AMG145 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;60:1888–98.



8. Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol.* 2017;9:76–91.
9. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet.* 2012;380:2007–17.
10. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA.* 2012;308:2497–506.
11. Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2012;380:1995–2006.
12. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012;126:2408–17.
13. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1870–82.
14. 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.
15. 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.
16. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs. ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:1580–90.
17. 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.* 2015;385:331–40.
18. 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.* 2015;385:341–50.
19. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody. AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2013;128:2113–20, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678>. Epub 2013 Sep 6.
20. DeDent R, Joshi R, Stephen Djedjios C, et al. Evolocumab lowers LDL-C safely and effectively when self-administered in the at-home setting. *Springerplus.* 2016;5:300. Published online 2016 Mar 9.
21. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, et al. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk—primary results from the phase 2 YUKAWA study. *Circ J.* 2014;78:1073–82.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500–9.
23. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol.* 2017;2:598–607.
24. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316:2373–84.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
26. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. EBBINGHAUS Investigators. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy—A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol.* 2017;40:59–65.
27. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012;366:1108–18.
28. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. 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;59:2344–53.
29. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2012;367:1891–900.
30. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9. REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:29–36.
31. Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future Cardiol.* 2014;10:183–99.
32. Roth E. Alirocumab for hyperlipidemia: ODYSSEY Phase III clinical trial results and US FDA approval indications. *Future Cardiology.* 2016;12:115–28.
33. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, et al. ODYSSEY CHOICE II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5, pii: e003421.
34. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, 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;14:121.
35. 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.
36. Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, 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;37:597–604.
37. 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.
38. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg H, et al. A 24-week study of alirocumab as monotherapy versus ezetimibe: the first phase 3 data of a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63, 12.S.
  39. 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.
  40. 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.
  41. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28:281–9.
  42. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–99.
  43. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376:1430–40.