

■ LIPIDOLOGIA

Il controllo delle LDL passa dagli inibitori del PCSK9

Una nuova classe di farmaci sperimentali, chiamati "inibitori del PCSK9", si sta affacciando sulla scena terapeutica per il trattamento dell'ipercolesterolemia LDL, lasciando intravedere la possibilità di migliorare significativamente la cura di diverse popolazioni di pazienti, in particolare quelli ad elevato rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia primaria, quelli con ipercolesterolemia familiare eterozigote e pazienti intolleranti alle statine.

Al congresso annuale della Società Europea di Cardiologia (Barcellona, 30 agosto - 3 settembre 2014) sono stati presentati i risultati di quattro studi pilota condotti con un rappresentante di questa nuova classe di farmaci, alirocumab (ricerca Regeneron in sviluppo congiunto con Sanofi), risultati che hanno destato grande interesse nella comunità scientifica.

► Un anticorpo monoclonale ipolipemizzante

Alirocumab è un anticorpo monoclonale sperimentale completamente umano che individua e blocca la PCSK9. Quest'ultima è una proteina secreta dalle cellule del

fegato che riduce la disponibilità di recettori LDL sugli epatociti e di conseguenza fa aumentare i livelli di colesterolo LDL nel sangue. La PCSK9 è nota per la sua azione determinante sui livelli di LDL circolante; si lega ai recettori LDL causando la degradazione, riducendone il numero sulla superficie degli epatociti e impedendo quindi la rimozione dell'eccesso di colesterolo LDL dal sangue.

L'inibizione della PCSK9 è emersa

quindi come potenziale strategia per la riduzione del colesterolo LDL tramite protezione dalla degradazione del suo recettore e, quindi, aumentando la disponibilità di recettori LDL. Alirocumab, tramite inibizione della PCSK9, permette di aumentare il numero di recettori LDL sugli epatociti, riducendo così i livelli di colesterolo LDL.

► Dati clinici: ODYSSEY LONG TERM

Alirocumab viene valutato in un ampio programma di ricerca denominato ODYSSEY che prevede di includere più di 23.500 pazienti in 14 studi clinici volti a testare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del farmaco sia come monoterapia, sia in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti.

Gli studi presentati al congresso ESC di Barcellona hanno tutti raggiunto l'endpoint primario.

Il trial in doppio cieco "ODYSSEY LONG TERM" ha incluso 2.341 pazienti con ipercolesterolemia ad alto rischio cardiovascolare e pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote non adeguatamente controllati con terapia ipolipemizzante. Alirocumab, somministrato tramite iniezione sottocutanea ogni due settimane alla dose di 150 mg, è stato confrontato con placebo. Tutti i pazienti ricevevano la massima dose tollerata di statine ed altri eventuali ipolipemizzanti, quindi si trattava di pazienti già sottoposti al migliore trattamento disponibile. Rispetto al placebo, alirocumab ha determinato



dopo 24 settimane una riduzione altamente significativa dei livelli di LDL del 61% ($p < 0.0001$) (figura 1) e tale differenza si è mantenuta anche a 52 settimane. L'81% dei pazienti trattati con alirocumab ha raggiunto il target pre-specificato di LDL (70 mg/dL o 100 mg/dL in relazione al livello basale di rischio cardiovasco-

lare) rispetto al 9% di pazienti a target nel gruppo placebo ($p < 0.0001$). Una analisi post-hoc (non pre-specificata) ha calcolato che il tasso di eventi cardiovascolari maggiori registrati tra i pazienti inclusi nello studio era pari all'1.4% per i trattati con alirocumab versus 3% per i pazienti del gruppo placebo, corrispondente a una riduzione del 54% ($p < 0.01$).

lemia familiare eterozigote, tutti in trattamento con statine alla massima dose tollerata ed eventuali altri ipolipemizzanti. Nonostante la terapia attuata, i livelli basali di LDL erano pari a 145 mg/dL (FH I) e 134 mg/dL (FH II). Dopo 24 settimane di trattamento, nel trial FH I i pazienti che avevano ricevuto alirocumab presentavano una riduzione delle LDL dal basale del 48.8%, rispetto a un aumento del 9.1% del gruppo placebo (differenza del 57.9%, $p < 0.0001$); nel trial FH II si è osservata rispettivamente una riduzione del 48.7% verso un aumento del 2.8% (differenza del 51.4%, $p < 0.0001$). A 52 settimane, la riduzione delle LDL dal basale era pari al 47% nel FH I e al 50% nel FH II, rispetto a un aumento nel gruppo placebo pari al 9% e all'8% rispettivamente.

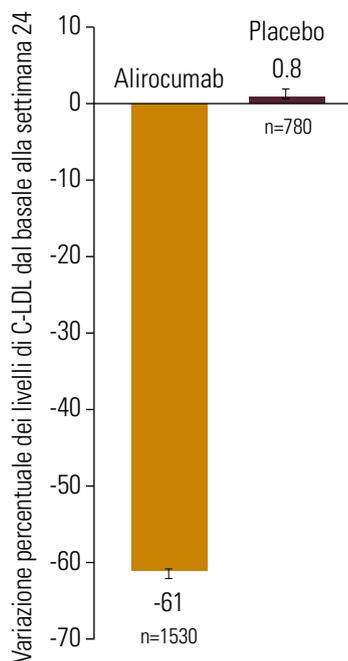
Degli altri studi del programma di ricerca clinica su alirocumab attualmente in corso, il più ampio e rilevante è lo studio ODYSSEY OUTCOMES, previsto su 18mila pazienti con l'obiettivo di valutare l'effetto del farmaco sul verificarsi di eventi cardiovascolari.

Tra alcuni mesi, Sanofi e Regeneron presenteranno alle autorità regolatorie europee e americane domanda per la registrazione della nuova molecola.

Figura 1

**ODYSSEY LONG TERM:
variazione dei livelli di C-LDL
con alirocumab vs terapia
standard + placebo**

*Endpoint primario: variazione
percentuale dei livelli di C-LDL
dal basale alla settimana 24*



Tutti i pazienti erano in terapia con la dose massima tollerata di statine ± altri ipolipemizzanti

**▶ ODYSSEY COMBO II,
ODYSSEY FH I e FH II**

Negli altri tre studi presentati all'ESC - ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY FH I e ODYSSEY FH II - i pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di alirocumab di 75 mg sottocute ogni due settimane, incrementata a 150 mg se necessario per raggiungere i livelli pre-specificati di LDL.

Il trial ODYSSEY COMBO II, in doppio cieco, ha confrontato alirocumab versus ezetimibe 10 mg/die in 720 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare che avevano una inadeguata riduzione delle LDL nonostante fossero tutti trattati con una dose massima di statine. Dopo 24 settimane, la riduzione delle LDL rispetto al basale è stata del 50.6% nel gruppo alirocumab e del 20.7% nel gruppo ezetimibe, pari a una differenza del 29.8% ($p < 0.0001$). A 52 settimane la riduzione delle LDL dal basale era rispettivamente del 50% e del 18%, con una differenza del 32% a favore di alirocumab ($p < 0.0001$).

Gli studi ODYSSEY FH I e FH II, di confronto in doppio cieco alirocumab vs. placebo, hanno arruolato un totale di 738 pazienti con ipercolesterolo-



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone un video di approfondimento sull'argomento