

NUOVE PROSPETTIVE NELLA TERAPIA FARMACOLOGICA IPOCOLESTEROLEMIZZANTE

Coordinatore
 Vincenzo Toscano
Editors
 Marco Caputo & Renato Cozzi

INTRODUZIONE

Le dislipidemie sono fra i fattori di rischio più comuni e rilevanti per la patologia aterosclerotica cardio-vascolare (ASCVD) (1). Le evidenze da studi genetici, epidemiologici, di randomizzazione mendeliana, oltre che studi randomizzati e controllati di terapie volte a ridurre il colesterolo LDL (LDL-C), dimostrano una **forte associazione lineare, dose-dipendente, fra LDL-C e rischio di ASCVD**, permettendo di identificarlo come fattore causale. Inoltre, si è evidenziata la **possibilità di ridurre il rischio di ASCVD in proporzione a grado e durata della riduzione di LDL-C** (1,2).

È stato dimostrato che statine, ezetimibe, inibitori di PCSK9 e resine sequestranti gli acidi biliari sono in grado di diminuire i livelli di LDL-C e contemporaneamente ridurre il tasso di eventi CV.

I più utilizzati nella terapia dell'ipercolesterolemia sono attualmente statine e ezetimibe, a cui si sono aggiunti negli scorsi anni gli **inibitori di PCSK9**, evolocumab e alirocumab. Questi ultimi, potenti e ben tollerati, sono indicati:

- **in prevenzione primaria:** in pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista (in aggiunta alla dieta e in associazione con altre terapie ipolipemizzanti o in mono-terapia), che non raggiungono gli obiettivi di LDL-C con la dose massima tollerata di statine oppure nei casi di intolleranza o controindicazioni a queste ultime; il solo evolocumab. in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti, anche in adulti e adolescenti ≥ 12 anni affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote;
- **in prevenzione secondaria:** in pazienti con ASCVD accertata per ridurre il rischio CV riducendo i livelli di LDL-C, in aggiunta alla correzione degli altri fattori di rischio, in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti, oppure in mono-terapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in presenza di intolleranza alle statine o di controindicazioni all'uso delle stesse.

Nell'ipercolesterolemia familiare omozigote (in cui statine e ezetimibe sono solo minimamente efficaci e gli inibitori di PCSK9 hanno efficacia parziale) finora erano disponibili:

- **aferesi** extra-corporea, in grado di rimuovere le particelle aterogene LDL;
- **lomitapide**, piccola molecola a somministrazione orale che inibisce MTP (*microsomal TG transfer protein*), proteina che serve ad assemblare le lipoproteine contenenti apoB, come chilomicroni, VLDL e LDL;
- **mipomersen**, oligonucleotide anti-senso che inibisce la sintesi di apo B-10, da somministrare sottocute settimanalmente, approvato negli USA ma non in Europa.

Entrambi questi farmaci sono molto costosi e con importanti effetti collaterali:

- lomitapide: disturbi gastro-enterici, steatosi epatica, aumento delle transaminasi;
- mipomersen: alti tassi di reazioni locali nei siti di iniezione, rialzo delle transaminasi, steatosi epatica, sintomi simil-influenzali.

Sono quindi necessari farmaci con rapporto rischio-beneficio più favorevole e più accessibili (2).

NOVITÀ TERAPEUTICHE PER LA RIDUZIONE FARMACOLOGICA DI LDL-C.

Acido bempedoico

È un farmaco **orale** recentemente approvato da EMA, in mono-terapia e in associazione con ezetimibe, per il trattamento degli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote e non familiare o dislipidemia mista.

Meccanismo di azione: inibizione epatica dell'enzima ATP-citrato liasi, coinvolto nel processo di sintesi del colesterolo a monte del bersaglio delle statine.

Risultati: in uno studio clinico di fase 3 in 269 pazienti già in terapia con ezetimibe 10 mg/die, nel braccio di somministrazione di acido bempedoico (180 mg/die) si osservava dopo 12 settimane una riduzione del 23.5% dei valori di LDL-C rispetto al basale, mentre nei pazienti che assumevano ezetimibe + *placebo* si verificava un aumento del 5%.



Un altro studio di fase 3 (4) che ha coinvolto 382 pazienti che assumevano la dose massima tollerata di statina, ha evidenziato dopo 3 mesi che il valore di LDL-C era ridotto del 36.2% nei pazienti che oltre alla statina assumevano acido bempedoico 180 mg + ezetimibe 10 mg in associazione fissa, del 23.2% con solo ezetimibe, del 17.2% con solo acido bempedoico, mentre risultava aumentato dell'1.8 % con *placebo*. Negli studi di fase 3 si è osservata anche una diminuzione significativa della PCR (3).

Inclisiran

Meccanismo di azione: piccola molecola di RNA che inibisce la sintesi di PCSK9 (grazie a un legame con l'mRNA precursore della proteina, ne induce la degradazione attivando una via naturale di silenziamento selettivo dell'espressione genica). Riduce contemporaneamente i livelli di PCSK9 sia intra- che extra-cellulari, causando una sostanziale e protratta diminuzione di LDL-C. La molecola è stata legata a una N-acetil-galattosamina sintetica, che ne permette l'aumentata adesione alla membrana cellulare degli epatociti con specificità di azione.

Risultati: sono stati pubblicati i risultati di 3 RCT per valutare gli effetti di inclisiran sui livelli di LDL-C in pazienti adulti con LDL-C elevato nonostante il trattamento con la dose massima tollerata di statina, con o senza terapia ipolipemizzante addizionale ma non con terapia con anticorpi anti-PCSK9 (5,6):

- ORION-9 (condotto in 8 paesi, 46 sedi): 482 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e LDL-C \geq 100 mg/dL;
- ORION-10 (condotto in USA): 1561 pazienti con ASCVD e LDL-C \geq 70 mg/dL;
- ORION-11 (condotto in Europa e Sud Africa): 1617 pazienti con ASCVD e LDL-C \geq 70 mg/dL oppure con un equivalente di rischio di patologia CV (diabete tipo 2, ipercolesterolemia familiare oppure rischio a 10 anni di eventi CV \geq 20% calcolato con il punteggio di Framingham o un equivalente) e LDL-C \geq 100 mg/dL.

In tutti e tre gli studi i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere inclisiran 284 mg o *placebo*, **somministrati sottocute** nei giorni 1, 90, e poi **ogni sei mesi** (ai giorni 270 e 450) fino a completare un periodo di 540 giorni (18 mesi). La tabella riassume i dati principali dei tre studi. Risultavano migliorati rispetto al *placebo* ($P < 0.001$) oltre a LDL-C anche colesterolo totale, non HDL-C e apoB, trigliceridi e lipoproteina (a) ed erano aumentati i livelli di HDL-C.

	ORION-9	ORION-10	ORION-11
LDL-C basale (\pm DS)	153.1 \pm 54.0 mg/dL	104.7 \pm 38.3 mg/dL	105.5 \pm 39.1 mg/dL
Delta% LDL-C al giorno 510 vs basale			
<i>Placebo</i>	+8.2%	+1%	+4%
Inclisiran	-39.7%	-51.3%	-45.8%
Delta LDL-C al giorno 510 vs basale			
<i>Placebo</i>	+9.9 mg/dL	-2.1 mg/dL	+1 mg/dL
Inclisiran	-59.0 mg/dL	-56.2 mg/dL	-50.9 mg/dL
Delta% PCSK9 al giorno 510 vs basale			
<i>Placebo</i>	+17.7%	+13.5%	+15.6%
Inclisiran	60.7%	-69.8%	-63.6%

Eventi avversi: erano generalmente simili fra il gruppo inclisiran e il gruppo *placebo*, mentre gli eventi avversi nel sito di iniezione erano più frequenti con inclisiran. Tali reazioni erano in genere lievi o moderate, non persistenti e non richiedevano interventi.

COMMENTO

Inclisiran, somministrato sc ogni 6 mesi, determina riduzione dei valori di LDL-C di circa il 50%, con un accettabile profilo di sicurezza. La riduzione di LDL-C risulta simile a quella ottenuta con anticorpi monoclonali anti-PCSK9, ma la somministrazione due volte all'anno potrebbe migliorare l'aderenza al trattamento. È attualmente in corso uno studio per gli esiti CV (7).

BIBLIOGRAFIA

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [2020, 41: 111-88](#).
2. Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-lowering agents. Targets Beyond PCSK9. *Circ Res* [2019, 124: 386-404](#).
3. Ballantyne CM, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* [2018, 277: 195-203](#).
4. Ballantyne CM, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* [2020, 27: 593-603](#).
5. Ray KK, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* [2020, 382: 1507-19](#).
6. Raal FJ, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* [2020, 382: 1520-30](#).
7. Stoekenbroek RM, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol* [2018, 14: 433-42](#).