

ABBASSARE LA COLESTEROLEMIA PER RIDURRE GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI: IL RUOLO DEI NUOVI INIBITORI DI PCSK9

A. Zambon

**Dipartimento di Medicina – DIMED,
Università degli Studi di Padova.**

Esiste la necessità clinica di nuovi farmaci per la gestione delle ipercolesterolemie severe nell'ambito del rischio cardiovascolare sia perché esistono pazienti con difetti genetici del metabolismo del colesterolo, la cui colesterolemia non può a priori essere ottimizzata dalle opportunità terapeutiche attualmente a nostra disposizione, a causa di livelli basali di colesterolemia estremi, sia perché esistono pazienti ad alto rischio cardiovascolare che necessitano di ridurre la colesterolemia sotto valori target estremamente ambiziosi, sia, infine, perché numerosi pazienti, per i quali la terapia standard sarebbe adeguata per raggiungere questi target, non sono però in grado di tollerarla.

Anche in condizioni terapeutiche "ottimali" può, tuttavia, accadere che la terapia massimale con statine, eventualmente associate ad altri farmaci (ezetimibe, resine a scambio ionico, fibrati, ecc.), non consenta comunque il raggiungimento del target. Questa situazione si verifica principalmente in soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare, la cui prevalenza è tradizionalmente stimata essere di circa 1/500 soggetti per la forma eterozigote e 1/1.000.000 per la forma omozigote. Questi dati sono stati tuttavia recentemente sottoposti a rivalutazione, a seguito di più attente campagne di screening e grazie alla possibilità di utilizzare tecniche di genotipizzazione più precise e meno costose, per cui si stima che la reale prevalenza della forma eterozigote possa essere di 1/200-300 (più probabile), mentre quella della forma omozigote di 1/300.000-400.000¹. Altri pazienti per i quali il raggiungimento del target terapeutico può costituire un problema rilevante sono quelli intolleranti alla terapia con statine. Si presume che questa problematica coinvolga una percentuale affatto trascurabile di pazienti in terapia con statine: probabilmente tra il 5 ed il 10%².

Per tutti questi soggetti, che rappresentano tradizionalmente una quota rilevante della percentuale di insuccesso terapeutico delle statine, si stanno attualmente prospettando nuovi orizzonti terapeutici, grazie alla messa a punto

di farmaci in grado di agire tramite meccanismi d'azione diversi rispetto a quelli delle statine.

I nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti

Quattro classi di nuovi efficaci agenti che riducono i livelli di LDL-C sono attualmente in fase avanzata di sviluppo. Nei soggetti a rischio cardiovascolare elevato, o molto elevato, questi nuovi farmaci sono utilizzati in associazione alla terapia ipolipemizzante massimale attualmente disponibile. Per una di queste classi, gli inibitori della proteina PCSK9, sono in corso estesi studi di efficacia con endpoint clinici cardiovascolari su alcune decine di migliaia di pazienti a rischio cardiovascolare elevato. I risultati di questi trial dovrebbero essere disponibili entro due-tre anni.

- 1) Un primo approccio utilizzato consiste nell'impiego dell'oligonucleotide anti-senso mipomersen, che agisce riducendo la sintesi epatica di apolipoproteina B attraverso la degradazione del suo mRNA, con conseguente riduzione dell'assemblaggio e della produzione di tutte le lipoproteine aterogene. Nei soggetti FH eterozigoti con CHD in terapia con la massima dose tollerata di statine, mipomersen ha ridotto il colesterolo LDL del 28%, la Lp(a) del 21% e l'apoB del 26%³. Mipomersen è stato approvato dalla FDA americana solo per il trattamento dei pazienti FH omozigoti, anche alla luce dei frequenti e rilevanti effetti collaterali, che includono steatosi epatica, reazioni infiammatorie al sito di iniezione e sintomi simil-influenzali.
- 2) Il secondo agente, lomitapide, inibisce la proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP), interferendo nell'assemblaggio epatico e nella secrezione delle VLDL, dal momento che questa proteina è fondamentale per il trasferimento dei trigliceridi sull'apolipoproteina B. Nei soggetti con FH omozigote in sola dieta, la riduzione massima ottenuta con lomitapide è stata del 51% per il colesterolo LDL, del 79% per il colesterolo VLDL, del 65% per i trigliceridi, del 56% per l'apolipoproteina B e del 15% per Lp(a); tuttavia, sono frequenti steatosi epatica ed effetti collaterali gastrointestinali³.
- 3) Una terza classe di farmaci in corso di studio è rappresentata dagli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP): anacetrapib ed evacetrapib riducono lo scambio e/o il trasferimento degli esteri del colesterolo dalle HDL alle lipoproteine contenenti apoB (chilomicroni, VLDL, LDL) ed il trasferimento in senso opposto di trigliceridi da queste ultime alle HDL. I trials con evacetrapib sono stati sospesi nell'autunno 2015 per mancanza di risultati clinici evidenti sugli eventi cardiovascolari. Anacetrapib, ad oggi l'unico inibitore della CETP con studi su end point clinici tuttora in corso, abbassa il colesterolo LDL e la Lp(a) fino al 40% se aggiunto al trattamento con statine in soggetti senza FH, e aumenta i livelli di colesterolo HDL del 140%.
- 4) La classe di nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti più promettente ed in fase avanzata di studio sull'uomo è rappresentata dagli anticorpi monoclonali contro la proteina PCSK9 (Proteina Convertasi Subtilisin/Kexin tipo 9). PCSK9 è essenziale nel determinare il destino biologico del recettore delle LDL (LDLR). Prodotta dagli epatociti (ma anche da altri organi quali intestino, rene, sistema nervoso centrale) e secreta in circolo, PCSK9 si lega al

complesso lipoproteina LDL-recettore sulla superficie degli epatociti. Agganciata al recettore LDL, una volta internalizzata nell'epatocita, ne impedisce il riciclo intracellulare favorendone la degradazione e riducendo così il numero di recettori presenti sulla membrana cellulare. L'anticorpo monoclonale, interagendo in circolo con PCSK9, ne impedisce il legame al complesso LDL-recettore favorendo il riciclo (invece della degradazione) di quest'ultimo sulla superficie degli epatociti. Più recettori per LDL sulla superficie cellulare saranno perciò disponibili per il legame con le lipoproteine. Gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 riducono il colesterolo LDL fino al 60-70% e Lp(a) fino al 20% in soggetti eterozigoti FH⁴ trattati con statine.

Gli inibitori di PCSK9

PCSK9 rappresenta l'acronimo di Proteina di Conversione Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9), fisiologicamente coinvolta nella degradazione dei recettori epatici per il colesterolo LDL (LDL-R), facilitandone il trasporto verso i lisosomi dove vengono digeriti, determinando quindi una minore captazione di LDL-C all'interno del fegato. Una mutazione gain-of-function (che quindi ne aumenta l'attività fisiologica) di PCSK9 è una delle cause genetiche di ipercolesterolemia familiare autosomica dominante. Di contro, una mutazione loss-of-function (che ne riduce l'attività fisiologica) è associata a bassi livelli di LDL-C e ad una riduzione degli eventi coronarici, senza evidenza di effetti dannosi sulla salute. Sono stati proposti diversi approcci terapeutici per l'inibizione di PCSK9, e tra questi ricordiamo: l'inibizione della sintesi della proteina mediante silenziamento genico con oligonucleotidi antisense o piccoli RNA interferenti la sintesi (siRNA); l'inibizione del legame di PCSK9 con LDL-CR attraverso anticorpi monoclonali (mAbs), piccoli peptidi o adnectins; e il blocco dei processi auto-catalitici di PCSK9 mediante l'utilizzo di piccole molecole inibitrici^{4,5}.

Alcuni anticorpi monoclonali sono in fase avanzata di sviluppo clinico e saranno disponibili sul mercato italiano verosimilmente entro estate-autunno 2016. Quelli attualmente in fase più avanzata sono Alirocumab (Sanofi/Regeneron), Evolocumab (Amgen) e Bococizumab (Pfizer).

Inibitori di PCSK9 nel trattamento dell'Ipercolesterolemia Familiare (FH)

I pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) sono più numerosi di quanto precedentemente stimato (prevalenza 1/200, in Italia 250-300.000 pazienti), marcatamente sotto-diagnosticati (4-5% degli HeFH sono propriamente diagnosticati in Italia), sotto-trattati (solo 1 su 5-10 pazienti a target per LDL-C), e caratterizzati da un rischio CV elevato o molto elevato. La diagnosi di HeFH si può fare in base a criteri semplici (DLCN criteria) implementabili negli ambulatori di medicina generale e specialistica; l'indagine genetica, in ogni caso, è suggerita nel sospetto di FH⁶. La terapia ipolipemizzante, che prevede l'utilizzo delle statine ad elevata efficacia a dosi massimali tollerate, in associazione con ezetimibe, deve essere iniziata il più precocemente possibile, e possibilmente già in età adolescenziale.

L'efficacia sui livelli di LDL-C degli anticorpi monoclonali anti PCSK9,

utilizzati in associazione alla terapia massimale con statina ± ezetimibe, in pazienti con HeFH è stata valutata in studi specifici inclusi nei più ampi programmi ODYSSEY per alirocumab e PROFICIO per evolocumab. Ambedue i programmi, ODYSSEY e PROFICIO, includono numerosi studi di fase 3 volti a valutare l'efficacia di alirocumab ed evolocumab in un ampio spettro di popolazioni con fabbisogni clinici non soddisfatti dalle attuali opzioni terapeutiche: tra le popolazioni ad elevato rischio CV con unmet clinical needs figurano i pazienti con HeFH.

Evolocumab è stato valutato in pazienti HeFH negli studi RUTHEFORD⁷ e RUTHERFORD-2⁸: In particolare lo studio RUTHERFORD-2, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, ha valutato 331 pazienti di età tra 18 ed 80 anni, con HeFH, reclutati in 39 centri in Australia, Asia, Europa, Nord America e Sud Africa, in terapia ipolipemizzante stabile da almeno 4 settimane e con LDL-C ≥ 100 mg/dl (2.6 mmol/L). I pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi di trattamento: evolocumab sottocute 140 mg ogni 2 settimane, evolocumab 420 mg una volta al mese, corrispondenti placebo. Lo studio è durato 12 settimane. Tutti i pazienti hanno continuato la terapia ipolipemizzante in atto al momento della randomizzazione. Confrontato con il gruppo placebo, evolocumab sia in mono che in bi-somministrazione mensile è risultato ben tollerato (eventi avversi non differenti vs. placebo) ed ha ridotto alla dodicesima settimana il colesterolo LDL di un ulteriore 60-65% rispetto alla terapia ipolipemizzante con statina ± ezetimibe. Il 70-80% dei pazienti con HeFH in evolocumab ha raggiunto un LDL-C < 70 mg/dl, consono con il target ideale per il loro rischio cardiovascolare; solo il 2% circa dei pazienti HeFH in placebo (terapia ipolipemizzante con statina ± ezetimibe) ha raggiunto tali risultati.

L'efficacia e la sicurezza di alirocumab in pazienti con HeFH non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante con statina ± ezetimibe sono state valutate negli studi ODYSSEY FH I ed FH II⁹, e nello studio ODYSSEY HIGH FH in pazienti con HeFH severa, presentato nel 2014 in occasione del meeting annuale dell'American Heart Association. Gli studi FH I ed FH II, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, hanno valutato complessivamente 735 pazienti con diagnosi clinica e/o genetica di HeFH, di età media 52-53 anni, con LDL-C ≥ 100 mg/dl (in assenza di storia pregressa di CVD), o LDL-C ≥ 70 mg/dl (in presenza di storia pregressa di CVD), nonostante più dell'80% dei pazienti fosse trattato con dosi elevate di statine ad alta efficacia ed il 60-67% ricevesse in associazione ezetimibe. I pazienti sono stati randomizzati ad alirocumab sottocute 75 mg due volte al mese, titolabile a 150 mg due volte al mese in base ai livelli di LDL-C misurati all'ottava settimana. Le analisi di efficacia su LDL-C e sicurezza sono state effettuate alla cinquantaquattresima settimana. Confrontato con il gruppo placebo, alirocumab in bi-somministrazione mensile è risultato ben tollerato (eventi avversi non differenti vs. placebo) ed ha ridotto il colesterolo LDL di un ulteriore 50-55% rispetto alla terapia ipolipemizzante massimale con statina ± ezetimibe. Il 72-80% dei pazienti HeFH in alirocumab ha raggiunto il target indicato per il loro rischio cardiovascolare; meno del 15% dei pazienti HeFH in placebo (terapia massimale ipolipemizzante con statina ± ezetimibe) ha raggiunto tali risultati. Lo studio ODYSSEY HIGH FH ha preso in considerazione 107 pazienti cinquantenni con una forma grave di HeFH caratterizzata da LDL-C ≥ 160

mg/dl rilevata in corso di terapia massimale con statina (nell'80% dei pazienti) associata ad ezetimibe (nel 27% dei pazienti). I valori basali di LDL-C erano >190 mg/dl in corso di terapia ipolipemizzante massimale. La somministrazione di alirocumab 150 mg due volte al mese in associazione alla terapia ipolipemizzante massimale ha portato, dopo 24 settimane, ad una ulteriore riduzione media dei livelli di LDL-C di 91 mg/dl (-50%) rispetto alla sola terapia ipolipemizzante con statina ± ezetimibe, con il 57% dei pazienti con una forma grave di HeFH a target per LDL-C <100 mg/dl, ed il 32% a target per livelli di LDL-C <70 mg/dl. Anche in questo studio alirocumab è risultato essere ben tollerato.

L'utilizzo degli anticorpi monoclonali anti PCSK9, evolocumab ed alirocumab, rappresenta un approccio terapeutico innovativo, caratterizzato da elevato profilo di sicurezza ed altamente efficace in associazione alla terapia massimale attualmente disponibile, con un 50-60% di ulteriore riduzione del LDL-C ed il raggiungimento del target di LDL-C nel 70-80% dei pazienti con HeFH. Tali risultati non sono mai stati raggiunti nei pazienti con HeFH da alcuna terapia ipolipemizzante sino ad oggi disponibile.

Inibitori di PCSK9 nel trattamento dei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare

Lo studio ODISSEY COMBO ha valutato l'efficacia di alirocumab su 720 soggetti ad alto rischio cardiovascolare già in trattamento massimale (o submassimale, quando parzialmente tollerato) con statina e confrontato con ezetimibe per un periodo di 104 settimane. Ancora una volta, la randomizzazione prevedeva l'assegnazione dei pazienti ad un trattamento con alirocumab 75 mg ogni 2 settimane + placebo orale oppure placebo iniettivo + ezetimibe 10 mg, con aumento della dose di Alirocumab a 150 mg alla dodicesima settimana se la colesterolemia LDL-C permaneva >70 mg/die. L'età media dei pazienti reclutati era 62 anni, dei quali il 90% aveva una coronaropatia su base ateromasica ed un LDL-C basale medio di 107 mg/dL. Alla ventiquattresima settimana Alirocumab aveva ridotto LDL-C del 50.6% vs. il 20.7% ottenuto da ezetimibe. Alla cinquantaduesima settimana, tale riduzione era confermata per entrambi i gruppi, con pari compliance alla terapia ¹⁰.

Lo studio LAPLACE-2 è invece uno studio complesso, della durata di 12 settimane, che ha coinvolto 2.067 soggetti.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere statine a dose medio/alta (atorvastatina 10/80 mg, rosuvastatina 5/40 mg, simvastatina a dose fissa di 40 mg). A questa terapia è stato aggiunto placebo oppure ezetimibe 10 mg, oppure ancora evolocumab a due diversi dosaggi: 140 mg ogni due settimane oppure 420 mg ogni 4 settimane. Alle settimane 10 e 12, nel gruppo trattato con statine a dose medio/alta, evolocumab rispetto al placebo ha ridotto i livelli di LDL-C dal 66% (95% CI, 58%-73%) al 75% (95% CI, 65%-84%) per quel che riguarda la dose di 140 mg ogni due settimane, e dal 63% (95% CI, 54%-71%) al 75% (95% CI, 67%-83%) per quel che riguarda il dosaggio di 420 mg ogni quattro settimane. Gli effetti collaterali sono stati riportati nel 36%, 40%, e 39% dei casi nel trattamento con evolocumab, ezetimibe e placebo rispettivamente, confermando la buona tollerabilità di evolocumab (gli effetti col-

lateralis più comuni sono stati: dolore lombare, artralgia, cefalea, spasmo muscolare, dolore alle estremità)¹¹.

In un'analisi cumulativa di 4 studi di fase II che hanno coinvolto 1.300 soggetti, evolocumab ha inoltre ridotto del 29,5% e del 24,5% la lipoproteina(a) in 12 settimane al dosaggio di 140 mg ogni 2 settimane e di 420 mg ogni 4 settimane¹².

Nello studio Long-term safety, tolerability and efficacy of Alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients: first results from the ODYSSEY LONG TERM study, sono stati trattati 2.341 pazienti ad alto rischio cardiovascolare con terapia ipolipemizzante massimale. Di questi, 1.553 sono stati anche sottoposti a trattamento attivo con 150 mg di alirocumab ogni 2 settimane e 788 hanno invece assunto un placebo. A 52 settimane di trattamento, a fronte di effetti collaterali sovrapponibili al placebo, alirocumab ha dimostrato un promettente profilo di efficacia con un'evidente correlazione tra la riduzione dei livelli di colesterolemia LDL e la riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari¹³ che dovrà essere confermata nell'ambito di uno studio prospettico attualmente in corso. In un'analisi post-hoc l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari (morte per malattia coronaria, infarto miocardico non fatale, stroke ischemico fatale e non, o angina instabile richiedente ospedalizzazione) è stata inferiore con alirocumab che col placebo (1,7% vs. 3,3%; HR 0,52; 95% CI, 0,31 a 0,90; p<0,01).

Nello studio OSLER, 1.104 soggetti che avevano partecipato ad altri studi in cui erano stati usati vari dosaggi di evolocumab vs placebo (MENDEL, LAPLACE-TIMI 57, GAUSS, RUTHEFORD), sono stati randomizzati a ricevere terapia standard oppure evolocumab + terapia standard in aperto. Dopo un anno, i livelli di LDL-C si sono ridotti del 52,3% nei soggetti trattati con Evolocumab. Gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi sono stati dell'81,4% e del 7,1% nel gruppo evolocumab vs 73,1% e 6,3% nel gruppo in trattamento standard¹⁴.

Per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare con elevate concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL si stanno dunque prospettando nuove frontiere terapeutiche focalizzate sulla riduzione efficace di questo fattore di rischio, con conferme evidenti che il concetto di "The Lower is Better" è ancora corretto. Tra i nuovi farmaci, quelli più promettenti in termini di rapporto efficacia/sicurezza sono, senza dubbio, gli inibitori di PCSK9, il cui sviluppo di successo poggia su un solido razionale farmaco-biologico che li colloca in una posizione di evidente vantaggio per il raggiungimento di un successo terapeutico che l'insieme delle soluzioni attuali, per quanto consolidate, non è in grado di assicurare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45):3478-90

- 2) *Ahmad Z.* Statin intolerance. *Am J Cardiol* 2014; 113(10):1765-71
- 3) *Rader DJ, Kastelein JJ.* Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014; 129(9):1022-32
- 4) *Farnier M.* PCSK9: From discovery to therapeutic applications. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107:58-66
- 5) *Liu MH.* Antihyperlipidemic therapies targeting PCSK9: Novel therapeutic agents for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Int J Cardiol* 2015; 195:212-214
- 6) *Nordstgaard B, Chapman M, Humphries S, et al.* Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45):3478-90
- 7) *Raal FJ, 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
- 8) *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
- 9) *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 Nov 14; 36(43):2996-3003
- 10) *Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al.* ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36(19):1186-94
- 11) *Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, 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
- 12) *Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al.* Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1.300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(13):1278-88
- 13) *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(16):1489-99
- 14) *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 Apr 16; 372(16):1500-9