



Prof. Luigina Guasti : email: Luigina.guasti@uninsubria.it

Ruolo CFC : Responsabile Scientifico Regionale CFC Lombardia

Appartenenza: Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo, Varese

Titolo Novità in tema di terapia delle dislipidemie

Ormai da molti anni è evidente il ruolo del colesterolo nella formazione e progressione delle lesioni vascolari aterosclerotiche e nelle malattie vascolari. Sebbene le ultime linee guida dell'AHA/ACC del novembre 2013, costruite su dati ottenuti da studi e quindi sulla base della "evidence-based medicine" focalizzino l'attenzione della terapia delle dislipidemie prevalentemente sull'uso di statine, l'endpoint surrogato "colesterolo LDL" è solido ed è ben noto che la riduzione dell'LDL si associa a riduzione del rischio cardiovascolare, così come è acquisito che l'entità di riduzione di LDL debba essere di cospicua (dell'ordine del 30-50% quando la terapia necessaria sia considerata di moderata intensità, e più del 50% quando si debba intraprendere una terapia ad elevata intensità) (1).

Pertanto molto fermento dell'industria farmaceutica è volto allo studio di nuove molecole che possano abbassare i livelli di colesterolo, in particolare di colesterolo LDL, ed in grado di farlo con elevata efficacia. Data poi l'affermazione della terapia con statina, è importante che le nuove molecole siano testate anche in associazione a questa categoria di farmaci consolidata.

Numerose molecole si stanno affacciando nella terapia delle dislipidemie: RNA antisense per ApoB, mipomersen, inibitori di piccole molecole, lomitapide, farmaci che hanno come target PCSK9 (proteina convertasi subtilisin kexin 9). La ricerca farmacologica attualmente più avanzata dal punto di vista clinico è quella su PCSK9. Negli ultimi 10 anni infatti, steps chiave sono stati la scoperta di questa proteina e del ruolo di una sua mutazione (gain of function mutation) nel determinare una forma di ipercolesterolemia familiare FH nel 2003, la scoperta del fatto che una "loss of function mutation" fosse alla base di livelli bassissimi di LDL nella popolazione studiata e associata a riduzione della prevalenza di malattia coronarica nel 2006, per poi arrivare all'uso in fase 1 di anticorpi anti-PCSK9 nell'uomo con evidenza di riduzione dei livelli di LDL nel 2010, seguiti da studi di fase 2 e 3 (2). Sono anche in studio varie strategie in fase preclinica o comunque studi in fasi iniziali per ridurre l'attività di PCSK9 (siRNAs, small chemical inhibitors, adnectine) (3), oppure terapie di "genome editing" (4), oltre alla terapia con anticorpi monoclonali che invece, ormai, si sta affacciando alla realtà clinica quotidiana.

PCSK9 ha numerose attività indipendenti da LDL ma l'azione principale su cui si è focalizzata l'attenzione è l'effetto sulle LDL (2,3,5-7). Normalmente il fegato, mediante i recettori per l'LDL, sottrae queste molecole dal circolo, riducendone quindi i livelli ematici (emblematico è l'esempio di aterosclerosi accelerata nella FH in cui questa azione manca in tutto o in parte). PCSK9 mediante vie intracellulari o extracellulari è un elemento chiave nella degradazione dei recettori di LDL. Quando PCSK9 funziona meno (loss of function mutation) o è bloccato farmacologicamente ad es da anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9, i recettori per LDL vengono meno degradati e quindi restano più lungamente espressi sulla superficie epatica, continuando a svolgere l'azione sul metabolismo dell'LDL, riducendone i livelli circolanti. Il blocco della degradazione del recettore per LDL da parte di PCSK9 è particolarmente importante e sinergico con la statina sulla riduzione dei livelli circolanti di LDL, in quanto la sola terapia con statina, riducendo il colesterolo, ha un effetto omeostatico potenziante la degradazione del recettore stesso per LDL.

Attualmente, con anticorpi monoclonali, sono stati completati studi di fase 2 con alirocumab, evolucumab e bococizumab (3,7,8) e studi di fase 3 con alirocumab ed evolucumab (3,7,9-17). Negli studi si evidenzia una riduzione cospicua di LDL dal 30 a oltre il 70% dei valori di partenza. Si evidenzia inoltre un incremento di HDL e una riduzione di Lp(a), focalizzata in una pooled analysis di dati di pazienti trattati con varie modalità di somministrazione e di dosaggi con evolucumab, del 13.8-29.5% (18). Gli studi conclusi di fase 3, che ormai hanno trattato alcune migliaia di soggetti con anticorpi monoclonali, sono stati condotti con/senza statina, con/senza ezetimibe, in varie tipologie di soggetti (pazienti con eterozigosi per FH, pazienti intolleranti a statine, pazienti con vari livelli di rischio cardiovascolare) confermando i dati emersi in fase 2 sul profilo lipidico e di tollerabilità. Un primo dato da una post-hoc analisi evidenzia la riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo di pazienti ad alto rischio trattato con alirocumab oltre alla dose massima di statina tollerata rispetto al gruppo di controllo (15), ma gli studi mirati sugli outcomes cardiovascolari che sono in corso necessiteranno ancora di pochi mesi per darci i dati (attesi nel 2017 e 2018) (7) sugli endpoints clinici maggiori.

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
2. Seidah NG, Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014;114(6):1022-36.

3. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia: promises and emerging challenges. *Vascul Pharmacol.* 2014;62(2):103-11.
4. Ding Q, Strong A, Patel KM, Ng SL, Gosis BS, Regan SN, Cowan CA, Rader DJ, Musunuru K. Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. *Circ Res.* 2014;115(5):488-92.
5. Urban D1, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):1401-8.
6. Farnier M. PCSK9: From discovery to therapeutic Applications. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(1):58-66.
7. Marais AD, Kim JB, Wasserman SM, Lambert G. PCSK9 inhibition in LDL cholesterol reduction: Genetics and therapeutic implications of very low plasma lipoprotein levels. *Pharmacol Ther.* 2015;145C:58-66.
8. Ballantyne CM. Efficacy and Safety of Bococizumab (RN316/PF-04950615), a Monoclonal Antibody against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Statin-Treated Hypercholesterolemic Subjects: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study (NCT: 01592240) Am J Coll Cardiol Meeting, abstract 2014.
9. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(23):2531-40.
10. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. 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(23):2541-8
11. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; 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. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1809-19.
13. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; for the RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014; S0140-6736(14)61399-4.
14. Roth EM. A 24-week study of Alirocumab as monotherapy vs Ezetimibe: the first phase 3 data of PSCK9 inhibitor. J Am Coll Cardiol Meeting, abstract 2014

15. Cannon CP. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated daily statin: results from the odyssey combo study. European Society of Cardiology Meeting, abstract 2014
16. Lambert G, Chatelais M, Petrides F, Passard M, Thedrez A, Rye KA, Schwahn U, Gusarova V, Blom DJ, Sasiela W, Marais AD. Normalization of Low-Density Lipoprotein Receptor Expression in Receptor Defective Homozygous Familial Hypercholesterolemia by Inhibition of PCSK9 With Alirocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2299-300.
17. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; for the TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014: S0140-6736(14)61374-X.
18. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. 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.