

PCSK9: i risultati dei trial

PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-type 9) è stata recentemente indicata come un importante regolatore dei livelli sierici di colesterolo LDL in quanto, legandosi a un sito specifico del recettore per le LDL, altera la via normale seguita dal recettore causandone la degradazione. Sono state valutate diverse strategie per abbassare i livelli sierici di colesterolo LDL interferendo con l'attività di PCSK9. Gli anticorpi monoclonali sono i candidati più promettenti e sono in fase avanzata di sviluppo clinico (REGN727/SAR23653, AMG 145 e RN316). Questi agenti sono somministrati per via sottocutanea o endovenosa e hanno già dimostrato effetti positivi, soprattutto su colesterolo LDL e apolipoproteina B (apo B) in combinazione con le statine.

Gli studi di fase I

I primi studi clinici di fase I sono stati condotti da Regeneron Pharmaceuticals, Inc/Sanofi SA su REGN727/SAR23653, denominato alirocumab. Sono stati effettuati tre studi, di cui due a dose singola in volontari sani e uno a dosi multiple in soggetti con ipercolesterolemia. Tutti questi studi suggeriscono che alirocumab da solo o in combinazione con statine ha un potente effetto sulla riduzione dei livelli di LDL.

AMG 145, chiamato evolocumab, in studio da Amgen, è un altro anticorpo monoclonale umano contro PCSK9. In studi di fase I, evolocumab ha ridotto significativamente i livelli di LDL fino al 64% con una dose ≥ 21 mg e fino all'81% con dosi ripetute ≥ 35 mg una volta alla settimana sia in soggetti sani sia in pazienti ipercolesterolemici trattati con statine, compresi quelli con HeFH (ipercolesterolemia familiare eterozigote) o quelli che assumono già le massime dosi di atorvastatina o rosuvastatina.

Gli studi di fase II

Negli studi di fase II alirocumab ed evolocumab hanno dimostrato una riduzione dei livelli di LDL significativa e dose-correlata. Il pri-

mo studio di fase II con alirocumab era in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato e controllato con placebo, in 183 pazienti con livelli di colesterolo LDL ≥ 100 mg/dl e in atorvastatina da oltre 6 settimane. Sono stati studiati alirocumab 50, 100 o 150 mg ogni 2 settimane (Q2W) o alirocumab 200 o 300 mg ogni 4 settimane (Q4W) per 12 settimane. Alirocumab ha dimostrato una chiara relazione dose-risposta e, in aggiunta ad atorvastatina, l'inibizione di PCSK9 riduceva ulteriormente i livelli di LDL del 40-72%.

Il secondo studio di fase II era multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, su 92 pazienti con livelli di LDL ≥ 100 mg/dl dopo trattamento con atorvastatina per almeno 7 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a 8 settimane di trattamento con atorvastatina 10 o 80 mg al giorno, più alirocumab o placebo Q2W. L'aggiunta di alirocumab ad atorvastatina comportava una riduzione significativamente maggiore del colesterolo LDL rispetto a quello ottenuto con 80 mg di atorvastatina da sola.

Gli studi di fase II su evolocumab includono RUTHERFORD, MENDEL, GAUSS, LAPLACE-TIMI 57, OSLER-1 e TESLA.

Il trial *Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD)* ha testato l'efficacia e la sicurezza di evolocumab in pazienti con HeFH. I pazienti sono stati randomizzati a evolocumab 350 mg, 420 mg o placebo Q4W. Dopo 12 settimane, i pazienti trattati con evolocumab mostravano una riduzione del 43-55% dei livelli di LDL, contro l'1% dei pazienti trattati con placebo.

Il trial *Monoclonal Antibody against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Patients Currently not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels (MENDEL)* ha testato l'efficacia di evolocumab in monoterapia nei pazienti con ipercolesterolemia. In questo studio, 406 pazienti con livelli di colesterolo LDL di 100-190 mg/dl sono stati randomizzati a placebo o a 70, 105 o 140 mg di evolocumab Q2W, 280, 350 o 420 mg di evolocumab Q4W, o ezetimibe 10 mg/die. Evolocumab riduceva significativamente le concentrazioni di LDL a 12 settimane in tutti i gruppi di dosaggio.

Il trial *LDL-C Assessment with PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy-Thrombolysis in Myocar-*

CARE

Costi dell'assistenza e risorse economiche

Direttore Responsabile
Giovanni Luca De Fiore

Redazione

Antonio Federici (editor in chief)
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano
Mara Losi, Maurizio Marceca

Stampa

Ti Printing srl - Roma

Progetto grafico ed impaginazione
Doppiosegno - Roma

Fotografie: ©2015Photos.com
©2015Dreamstime.com

Registrazione del Tribunale di Roma
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999
Periodicità bimestrale.
Finito di stampare settembre 2015

Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma

E-mail: info@careonline.it
Internet://www.careonline.it

Abbonamenti 2015

Individuale: euro 90,00
Istituzionale: euro 120,00

L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati relativi agli abbonati e la possibilità di richiedere gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a:
Il Pensiero Scientifico Editore
Ufficio Promozione
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma
(legge 675/96 tutela dati personali)

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.

La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale.

dial Infarction 57 (LAPLACE-TIMI 57) ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di evolocumab in aggiunta a una dose stabile di statine nei pazienti con ipercolesterolemia in uno studio *dose-ranging*. In totale, 631 pazienti con ipercolesterolemia sono stati randomizzati a placebo o 70, 105 o 140 mg di evolocumab Q2W, o 280, 350 o 420 mg di evolocumab Q4W. Dopo 12 settimane, i livelli medi di colesterolo LDL erano ridotti in modo dose-dipendente.

Oltre a quelli descritti, Pfizer/Rinat RN316 (bococizumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti PCSK9, valutato in uno studio clinico di fase II in 136 pazienti ipercolesterolemici già in alte dosi di statina. Dati preliminari hanno dimostrato che, per i due dosaggi utilizzati, si è avuta una significativa riduzione dei livelli di LDL, del 46 e 56% rispettivamente.

Gli studi di fase III

Per quanto riguarda gli studi di fase III, alirocumab, sia in combinazione con altri agenti ipolipemizzanti che in monoterapia, è attualmente in fase di studio all'interno del programma di studi clinici ODYSSEY, che ha arruolato più di 24.000 pazienti in 14 studi di fase III. Il programma comprende pazienti con HeFH, pazienti con ipercolesterolemia e ad alto rischio CV, pazienti con intolleranza alle statine. Il dosaggio, nella maggior parte dei trial ODYSSEY, è di 75 mg Q2W, tranne che per i trial ODYSSEY LONG TERM e HIGH FH dove è di 150 mg Q2W. Ad oggi sono stati pubblicati i risultati di ODYSSEY MONO, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY LONG TERM e ODYSSEY OPTIONS I.

ODYSSEY MONO (n = 103) era uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli con controllo attivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di alirocumab in pazienti con ipercolesterolemia primaria e rischio CV moderato. I pazienti sono stati randomizzati a monoterapia con ezetimibe 10 mg o alirocumab. La riduzione media del colesterolo LDL a 24 settimane è stata del 47,2% con alirocumab contro 15,6% con ezetimibe.

I trial ODYSSEY COMBO I (n = 316) e COMBO II (n = 720) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di alirocumab in pazienti ad alto rischio CV con ipercolesterolemia non controllata con la dose massima tollerata di statine. In ODYSSEY COMBO I, la riduzione media di LDL dal basale alla settimana 24 è stata del 48,2% nel gruppo alirocumab contro il 2,3% nel gruppo placebo. In ODYSSEY COMBO II, dopo 24 settimane i pazienti nel braccio trattato con alirocumab raggiungevano una riduzione media di LDL del 50,6% rispetto al 20,7% per i pazienti trattati con ezetimibe.

Il trial ODYSSEY LONG TERM ha reso disponibili dati di efficacia a più lungo termine (78 settimane). Questo studio, nei pazienti ad alto rischio CV in terapia con la dose massima tollerata di statina, ha mostrato una riduzione del colesterolo LDL del 61,0% con alirocumab contro un aumento dello 0,8% con placebo, andamento costante per tutta la durata dello studio.

Il trial ODYSSEY OPTIONS I ha valutato l'efficacia e la sicurezza di alirocumab come terapia aggiuntiva ad atorvastatina in confron-

to a ezetimibe più atorvastatina, raddoppio della dose di atorvastatina o il passaggio da atorvastatina a rosuvastatina, in 355 pazienti ad alto rischio CV con ipercolesterolemia non controllata. L'aggiunta di alirocumab ad atorvastatina 20 o 40 mg riduceva i livelli di LDL del 44,1-54,0%, mentre l'aggiunta di ezetimibe portava a una riduzione del 20,5-22,6%, il raddoppio della dose di atorvastatina 5,0-4,8% e il passaggio a rosuvastatina 40 mg del 21,4%. Gli studi di fase 3 su evolocumab includono DESCARTES, MENDEL-2, GAUSS-2, LAPLACE-2, OSLER-2, RUTHERFORD-2 e TESLA Parte B. Questi trial a 12 settimane, randomizzati, controllati, su evolocumab in monoterapia o in combinazione in pazienti con iperlipidemia scarsamente controllata, intolleranza alle statine, ipercolesterolemia familiare omozigote o eterozigote, hanno complessivamente confermato l'efficacia e la sicurezza dell'anticorpo.

È importante sottolineare che nel trial *Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects (GAUSS-2)* evolocumab ha portato a una diminuzione delle LDL del 53-56% rispetto al basale, a fronte di una riduzione del 18% nel braccio con ezetimibe.

Il trial a lungo termine, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo *Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with placebo Study (DESCARTES)* ha confermato effetti ipolipemizzanti persistenti di evolocumab nel corso di un periodo di 1 anno. Lo studio ha incluso 901 pazienti con diversi livelli di rischio cardiovascolare che ricevevano una terapia ipolipemizzante, rilevando un'efficacia della riduzione del colesterolo LDL del 50,1% a 52 settimane.

Recentemente è stata pubblicata una metanalisi da Navarese et al., che ha aggregato i dati dei trial di fase II e fase III su alirocumab ed evolocumab. Lo studio mostra che l'uso di anticorpi diretti contro PCSK9, rispetto a placebo o a ezetimibe, è associato a un minor rischio di mortalità per tutte le cause e infarto del miocardio. I risultati dagli end point di efficacia hanno mostrato una riduzione complessiva del 47,49% del colesterolo LDL dall'inibizione di PCSK9, con una riduzione più ampia rispetto a placebo (-58,8%) che a ezetimibe (-36,2%).

Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano

Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

Ferdinand KC, Nasser SA. PCSK9 inhibition: discovery, current evidence, and potential effects on LDL-C and Lp(a). *Cardiovasc Drugs Ther* 2015 Jun 12 [Epub ahead of print].

Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40-51.

Wu NQ, Li S, Li JJ. Update of clinical trials of anti-PCSK9 antibodies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29: 159-169.