

# Nuovi farmaci disponibili per la riduzione dei livelli di colesterolo

Se è vero che statine e ezetimibe sono risorse fondamentali per la prevenzione del danno vascolare, gli ultimi anni hanno visto affiancarsi a questi, altri farmaci di nuova concezione, estremamente innovativi sia per la loro natura che per i bersagli della loro azione

**Anna Nelva**

*Specialista in Endocrinologia - Biella - Consigliere Nazionale AME - Coordinatrice Commissione Lipidologia & Metabolismo*

**P**er la riduzione del colesterolo finalizzata alla riduzione del rischio cardiovascolare i farmaci di prima scelta ormai da tempo sono le statine, frutto delle ricerche della seconda metà del 900. Queste molecole agiscono come potenti inibitori competitivi di un enzima chiave della sintesi del colesterolo, HMGCoA-reduttasi, riuscendo così a ridurre la sintesi epatica del colesterolo. Questo induce un'aumentata espressione del recettore per Ldl (Ldl-R) sulla superficie degli epatociti e un aumento dell'estrazione di colesterolo Ldl (Ldl-C) dal sangue; si riducono così i livelli di Ldl-C e di altre lipoproteine contenenti apoB, comprese le particelle ricche di trigliceridi. Alle statine abbiamo imparato ad associare ezetimibe che agisce invece inibendo l'assorbimento del colesterolo (assunto con l'alimentazione o proveniente dalla bile) a livello della mucosa intestinale, interferendo con Niemann Pick C1-like receptor<sup>1</sup>. Se è vero che statine e ezetimibe restano due risorse fondamentali per la riduzione del colesterolo e la prevenzione del danno vascolare, gli ultimi anni hanno però visto affiancarsi a questi ulteriori farmaci di nuova concezione, estremamente innovativi sia per la loro natura che per i bersagli della loro azione<sup>1</sup>.

## ► Farmaci attivi su Pcsk9

Una prima svolta si è avuta all'inizio degli anni 2000 dopo la prima segnalazione che mutazioni con guadagno di funzione di Pcsk9 erano associate a una forma di ipercolesterolemia familiare monogenica autosomica dominante<sup>2</sup>. Pcsk9 è risultato essere un importantissimo fattore capace di modulare l'espressione del recettore per le Ldl (Ldl-R): presente in circolo, si lega a Ldl-R sulla superficie degli epatociti e ne promuove la degradazione all'interno del fegato. Dopo queste scoperte si è arrivati già nel 2010 ai primi studi su soggetti umani di una nuova classe di farmaci, gli inibitori di Pcsk9, e più recentemente a inclisiran.

## ► Inibitori di Pcsk9

Sono anticorpi monoclonali che legandosi in modo specifico alla proteina Pcsk9 circolante ne impediscono il legame con il recettore per le Ldl, e di conseguenza evitano la degradazione di Ldl-R mediata da Pcsk9. Oggi abbiamo ormai familiarità con alirocumab e evolocumab, autorizzati nel 2015 da Ema e Fda. Hanno dimostrato di ridurre Ldl-C circa del 60%, con differenze dipendenti dai dosaggi. In combinazione con statine ad alta intensità o alla massima

dose tollerata hanno ridotto Ldl-C del 46-73% più del placebo e del 30% più di ezetimibe. Per il loro meccanismo d'azione questi farmaci sono efficaci in tutti i pazienti capaci di esprimere Ldl-R a livello nel fegato, compresi quelli con ipercolesterolemia familiare eterozigote e, anche se in misura minore, in quelli con ipercolesterolemia familiare omozigote con residua espressione di Ldl-R. In particolare evolocumab è stato testato nelle ipercolesterolemie familiari omozigote, dimostrando un'efficacia legata al grado di residua attività di Ldl-R.

Sono risultati in grado anche di ridurre i livelli di Tg e aumentare quelli di Hdl-C e ApoA-1, in funzione del dosaggio e, a differenza delle statine, determinare una diminuzione di Lp(a) del 25-30% circa.

Oltre alla riduzione dei livelli di colesterolo hanno portato a una diminuzione del rischio di recidive di eventi cardiovascolari in pazienti già in terapia con statine; fra i pazienti affetti da patologia coronarica l'aggiunta di una terapia rivolta a Pcsk9 ha ottenuto una regressione significativa della placca coronarica.

L'entità della riduzione del rischio cardiovascolare appare in linea con la riduzione di Ldl-C ottenuta dalla terapia<sup>3</sup>.

► **Prescrizione** (da Aifa): sono soggetti a limitazioni prescrittive, che prevedono la compilazione di una scheda su registro Aifa on line da parte di specialista di centri accreditati del Ssn (cardiologi, internisti, endocrinologi, neurologi).

► **Somministrazione:** la somministrazione è sottocute, ogni due settimane o una volta al mese, a dosi diverse.

► **Eventi avversi:** lievi e relativamente non frequenti, soprattutto prurito nel sito di iniezione e sintomi similinfluenzali.

#### ► **Inclisiran**

Dobbiamo alle recenti scoperte sulla regolazione genica lo sviluppo, negli ultimi anni, di nuove categorie di farmaci che utilizzano questi meccanismi. In particolare per quanto riguarda il colesterolo è stato possibile sfruttare l'Rna interference (Rna-i): si tratta di un processo cellulare naturale che silenzia l'espressione genica promuovendo la degradazione del mRNA in maniera sequenza-specifica per controllare la produzione di proteine.

Inclisiran è appunto un siRna (small interfering Rna), che inibisce la sintesi di Pcsk9 attivando una via naturale di silenziamento selettivo dell'espressione genica. La molecola è stata legata a una N-acetil-galattosamina triantennaria, che ne permette l'aumentata adesione alla membrana cellulare degli epatociti con specificità di azione.

Negli epatociti riduce contemporaneamente i livelli di Pcsk9 sia intra che extra-cellulari. Questo permette un'aumentata espressione del recettore per Ldl (Ldl-R) sulla superficie degli epatociti portando così a una sostanziale e protratta diminuzione di Ldl-C. Somministrato sc ogni 6 mesi, ha dimostrato di determinare una riduzione dei valori di Ldl-C di cir-

ca il 50%, simile a quella ottenuta con anticorpi monoclonali anti-Pcsk9, riducendo anche colesterolo totale, non Hdl-C e apoB, trigliceridi e lipoproteina(a); osservato inoltre un aumento dei livelli di Hdl-C.

Sono in corso studi per valutare l'efficacia di inclisiran rispetto agli outcome cardiovascolari, con dati preliminari che sembrerebbero confermare l'atteso effetto favorevole<sup>3</sup>.

► **Prescrizione (da Aifa):** come per gli inibitori di Pcsk9 inclisiran è soggetto a limitazioni prescrittive, che prevedono la compilazione di una scheda su registro Aifa on line da parte di specialista di centri accreditati del Ssn (cardiologi, internisti, endocrinologi, neurologi).

► **Somministrazione** (da scheda tecnica): 284 mg di inclisiran somministrati come una singola iniezione sottocutanea: all'inizio, poi a 3 mesi, successivamente ogni 6 mesi. Inclisiran è destinato alla somministrazione da parte di un operatore sanitario.

► **Eventi avversi:** nei trial erano generalmente simili fra il gruppo inclisiran e il gruppo placebo; solo gli eventi avversi nel sito di iniezione erano più frequenti con inclisiran (8.2% vs 1.8%). Tali reazioni erano comunque di solito lievi o moderate, non persistenti e non richiedevano interventi.

**Indicazioni autorizzate e rimborsate Ssn per alirocumab, evolocumab, inclisiran** (da Aifa)

- in prevenzione primaria in pazienti di età  $\leq 80$  aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di Ldl-C  $\geq 130$  mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o a ezetimibe
- in prevenzione secondaria in pazienti di età  $\leq 80$  aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di Ldl-C

$\geq 70$  mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di C-Ldl in caso di lma recente (ultimi 12 mesi) o eventi Cv multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine (vedere successivamente la definizione di intolleranza) e/o all'ezetimibe.

**Evolocumab** ha indicazione e possibilità di fornitura a carico del Ssn anche nell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

#### ► **Acido bempedoico**

È un farmaco orale approvato da Ema nel 2020 sia in mono-terapia, alla dose di 180 mg una volta al giorno, che in associazione con ezetimibe (180mg/10mg). Riduce la sintesi del colesterolo inibendo l'enzima Atp-citrato liasi, attivo a monte del bersaglio delle statine. La conseguente sovra-regolazione dei recettori per le Ldl, come per le statine, determina un'aumentata captazione di Ldl da parte delle cellule epatiche con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di C-Ldl. È in realtà un profarmaco e necessita di un'attivazione ad opera di un enzima che non è presente nel tessuto muscolare: rispetto alle statine ha quindi il vantaggio di non determinare miopatia. 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. Un altro studio di fase 3 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. Associando bempedoico 180 mg a ezetimibe 10 mg e atorvastatina 20 mg si arriva a riduzioni di Ldl-C del 60.5%. Negli studi di fase 3 si è osservata anche una diminuzione significativa di Pcr<sup>4</sup>. Nel 2023 sono stati pubblicati i dati dello studio Clear Outcomes, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, su pazienti che non potevano o non volevano assumere statine per intolleranza ed erano affetti da patologia cardiovascolare oppure ad alto rischio. In questo studio la terapia con acido bempedoico è risultata associata a un più basso rischio di eventi cardiovascolari maggiori<sup>5</sup>.

► **Posizionamento nella terapia ipolipemizzante:** rappresenta un'opzione terapeutica sia nei pazienti intolleranti alla statina, che nei pazienti che non riescono a raggiungere l'obiettivo di Ldl-C in corso di statina alla massima dose tollerata e/o altre terapie ipolipemizzanti<sup>4</sup>.

► **Prescrizione** (da Aifa): prevista una scheda di prescrizione a cura dello specialista o del medico di medicina generale. Da solo o nella formulazione in combinazione con ezetimibe 10 mg può essere prescritto e rimborsato dal Ssn nei pazienti che secondo i criteri della Nota 13 dell'Aifa (Nb: diversi da quelli delle ultime linee guida) risultino a rischio moderato, alto o molto alto e che abbiano rispettivamente livelli di C-Ldl  $\leq 145$  mg/dl,  $\leq 125$  mg/dl o  $\leq 88$  mg/dl.

► **Eventi avversi e necessità di precauzioni** (da scheda tecnica): determina un aumento significativo della concentrazione di simvastatina; se cosomministrato con simvastatina la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg al giorno; segnalati aumenti di transaminasi sieriche (Ast e/o Alt) e di uricemia, gotta, anemia, aumenti di creatinina e Bun,

riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, colelitiasi.

### ► Evinacumab

La proteina angiopoietin-like 3 (Angptl3) svolge un ruolo importante nella regolazione del metabolismo delle lipoproteine, attraverso l'inibizione della lipoprotein-lipasi e della lipasi endoteliale. Evinacumab è un anticorpo monoclonale che inibendo Angptl3 determina un rimodellamento delle lipoproteine a densità molto bassa (Vldl) portando a una ridotta produzione di Ldl e a un maggior numero di remnant delle Vldl; questi possono essere captati dal fegato in modo indipendente da Ldl-R C<sup>6</sup>. Si ottiene così una riduzione dei livelli di Ldl-C e anche una riduzione della trigliceridemia fino all'80% (per questo ultimo aspetto con risposta altamente variabile e genotipo-dipendente, in quanto l'effetto del farmaco dipende dall'attività della lipoproteinlipasi, che nella chilomicronemia familiare è inattiva). Evinacumab è risultato efficace sia nell'ipercolesterolemia familiare omozigote<sup>7</sup> che in pazienti con ipercolesterolemia refrattaria, da causa indeterminata, con e senza HeFH, indipendentemente dall'attività di Ldl-R<sup>8</sup>.

► **Indicazioni rimborsabili** (da Aifa): nel 2023 in Italia è stata approvata la rimborsabilità di evinacumab in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (Ldl-C) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) con mutazione null/null e/o che non risultino a target di Ldl-C dopo il trattamento con evolocumab oppure non risultino a target di Ldl-C o non abbiano tollerato il trattamento con lomitapide.

► **Somministrazione** (da scheda tecnica): 15 mg/kg somministrati per infusione endovenosa nell'arco

di 60 minuti una volta al mese (ogni 4 settimane).

► **Eventi avversi** (da scheda tecnica): le reazioni avverse più frequenti sono nasofaringite (13.7%), malattia simil-influenzale (7.7%), capogiro (6.0%), dolore dorsale (5.1%) e nausea (5.1%). La reazione avversa più grave è l'anafilassi (0.9%).

### ► Conclusioni

Una adeguata gestione dei livelli di colesterolo allo scopo di ridurre il rischio cardiovascolare è oggi una necessità condivisa e vincolante, secondo le raccomandazioni delle linee guida più recenti<sup>9</sup>. Le nuove opzioni farmacologiche sono quindi un'importante supporto per poter offrire a tutti i nostri pazienti cure appropriate e sicure.

### 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. Abifadel M, Varret M. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34(2):154-6. doi: 10.1038/ng1161. PMID: 12730697.
3. Schonck WAM, et al. Long-Term Efficacy and Tolerability of PCSK9 Targeted Therapy: A Review of the Literature. *Drugs* 2024; 165:178. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-01995-9>
4. Di Fusco SA, et al. ANMCO Expert opinion: Posizionamento terapeutico dell'acido bempedoico nel trattamento dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2023; 24(6): 490-498. doi: 10.1714/4041.40210
5. Nissen SE, et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388(15): 1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
6. Adam RC, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs Ldl-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res* 2020; 61: 1271-86.
7. Raal FJ, et al; ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 711-20.
8. Rosenson RS, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 2307-19.
9. Visseren FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021;42 (34): 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.