

ANTICORPI ANTI PCSK9: PRIME EVIDENZE CLINICHE

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

INTRODUZIONE

Elevati livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) sono associati ad un aumento lineare del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. Attraverso un trattamento farmacologico mirato alla riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo, si cerca di garantire una migliore gestione delle malattie cardiovascolari (1). Le statine sono ad oggi la terapia di prima linea per l'abbassamento dei livelli plasmatici di LDL-C. Nonostante ciò, come indicato dagli studi EUROASPIRE I, II, III e IV, l'utilizzo di tali farmaci rimane modesto superando di appena il 50% nelle categorie ad altissimo rischio (pregresso infarto del miocardio acuto). In particolare, lo studio EUROASPIRE IV dimostra come fra i soggetti in prevenzione secondaria, circa l'85% assuma una statina. Di questi, il 58% presenta livelli di LDL <100mg/dl e solo il 21% raggiunge il livello di LDL<70mg/dl. Appare quindi evidente come ancora pochi siano i pazienti in terapia con statine che raggiungono un target terapeutico adeguato e le ragioni di questo fenomeno vanno ricercate in una scarsa aderenza alla terapia da parte dei pazienti, nel ricorso improprio a statine di insufficiente potenza terapeutica o impiegate a bassi dosaggi rispetto ai livelli di LDL-C e nella comparsa di effetti collaterali. Da questi dati emerge la necessità di terapie diverse da quella statinica, che con meccanismi d'azione differenti, possano contribuire al raggiungimento del valore target di LDL-C (< 70mg/ dl³) stabilito dalle linee guida internazionali.

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

L'ipercolesterolemia familiare è sostenuta principalmente da un'alterazione del gene che codifica per il recettore delle LDL. In una percentuale più bassa di casi l'alterazione è sostenuta da una mutazione dei geni che codificano per la proteina ApoB. L'identificazione di un terzo gene coinvolto, codificante per la pro-proteina Convertasi Subtilisina Kexina-9 (PCSK-9), ha generato un'intensa ricerca su PCSK-9, proteina chiave per l'attività del recettore LDL (LDLR). PCSK9 è una proteina appartenente alla famiglia delle subtilisine, che agisce legandosi alla regione EGF-A (fattore di crescita epidermico A) del LDL-R dando origine ad un complesso costituito da PCSK9-LDLR-LDL (3). Tale complesso è successivamente internalizzato attraverso endocitosi mediata da clatrina e poi indirizzato al lisosoma dove LDL-R e LDL-C verranno degradati. PCSK9 dunque promuove la degradazione del recettore LDL, impedendone la sua riespressione sulla superficie cellulare (in particolare degli epatociti). Considerando ciò, la ricerca farmacologica ha portato allo sviluppo di diverse strategie volte a contrastare l'attività di PCSK9. L'approccio più promettente è rappresentato dagli anticorpi monoclonali (mAbs), la cui azione si traduce in una maggiore espressione del LDL-R a livello epatico e in un

conseguente effetto ipolipemizzante ascrivibile prevalentemente ad una riduzione della colesterolemia LDL ma che si esplica anche con una riduzione dei livelli di lipoproteina (a) e di trigliceridi.

ALIROCUMAB

Alirocumab è un anticorpo monoclonale anti-PCSK9 di derivazione completamente umana, è stato approvato come trattamento di seconda linea dell'ipercolesterolemia nell'adulto. Uno studio, su 183 pazienti già in terapia con atorvastatina (10, 20 e 40mg) ha valutato se l'aggiunta di alirocumab alle statine potesse ulteriormente ridurre i livelli di LDL-C (4). Si è osservata una riduzione di LDL-C pari a 39,6%, 64,2% e 72,4% rispettivamente con 50, 100 e 150mg 2 volte al mese e del 43,2% e 47,7% con 200 e 300mg 1 volta al mese, rispetto al 5,1% del placebo. Pertanto nei pazienti, i cui livelli di LDL-C permangono elevati nonostante trattamento con statine ad elevati dosaggi, si possono ottenere benefici dall'aggiunta di alirocumab. In uno studio *ODYSSEY MONO*, di fase III, randomizzato in doppio cieco, condotto su 103 pazienti con ipercolesterolemia e con uno score di cardiovascolare compreso tra 1% e 5%, alirocumab è stato confrontato con ezetimibe (5). Alirocumab è stato somministrato alla dose di 75mg 1 volta ogni 2 settimane sottocute, aumentato a 150mg 1 volta ogni 2 settimane nei soggetti che non raggiungevano un LDL-C < 100mg/dl alla dodicesima settimana. Dopo 12 settimane di trattamento con alirocumab, alla dose di 75mg, sono state osservate riduzioni del 53,2% rispetto al 20,4% dei soggetti trattati con ezetimibe. Dopo 24 settimane, i soggetti in trattamento con alirocumab hanno avuto una riduzione di LDL-C pari al 54,1% rispetto al 17,2% dei soggetti trattati con ezetimibe. Alirocumab ha dimostrato tollerabilità e sicurezza paragonabili ad ezetimibe. Nello studio *ODYSSEY LONG TERM* di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sono stati trattati 2341 pazienti ad alto rischio cardiovascolare con terapia ipolipemizzante massimale (6). Di questi, 1553 sono stati sottoposti a trattamento con 150mg di alirocumab ogni 2 settimane e 788 hanno invece ricevuto placebo. A fronte di effetti collaterali sovrapponibili al placebo, alirocumab ha dimostrato un promettente profilo di efficacia. In un'analisi post-hoc, il tasso di eventi avversi cardiovascolari maggiori (cardiopatía ischemica, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico o angina instabile) è stato del 48% più basso tra i pazienti che hanno ricevuto alirocumab rispetto ai riceventi placebo. Studi specifici su ipercolesterolemia familiare sono stati *ODYSSEY FH I* e *ODYSSEY FH II*, nei quali è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di alirocumab in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigoti che non raggiungevano i livelli desiderabili di LDL-C dopo terapia con statine alla massima dose tollerata (7). In tali studi sono stati randomizzati 735 pazienti, di cui 490 hanno ricevuto ogni 2 settimane 75mg di alirocumab sottocute e 245 hanno invece assunto placebo. In entrambi gli studi il trattamento con l'anticorpo monoclonale ha mostrato un raggiungimento del target terapeutico nel 72% e 81% dei soggetti, mentre le corrispondenti percentuali nei gruppi di controllo sono risultate del 2% e 11%. Il trial *ODYSSEY COMBO I* ha arruolato 316 pazienti trattati per 52 settimane con alirocumab 75mg ogni 2 settimane o placebo. La dose è stata raddoppiata nel corso del trial se i livelli di LDL-C erano ≥ 70 mg/dl (8).

Alla ventiquattresima settimana il valore di LDL-C era ridotto del 48.2% nei pazienti trattati con alirocumab mentre del 2,3% in quelli trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi è stata sovrapponibile nei due gruppi analizzati. In *ODYSSEY COMBO II* sono stati reclutati 720 pazienti con elevati livelli di LDL-C nonostante terapia con la massima dose tollerata di statina (9). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, un primo gruppo di 241 pazienti è stato trattato con ezetimibe alla dose di 10mg e un gruppo sperimentale di 479 pazienti trattati con alirocumab 75/150mg ogni due settimane per 104 settimane. Alla ventiquattresima settimana è stata osservata una riduzione del 51% dei livelli di LDL-C nei pazienti trattati con alirocumab rispetto ad una riduzione del 30% in pazienti trattati con ezetimibe; mentre la percentuale di pazienti con livelli di LDL-C < 70mg/dl è risultata essere pari al 77% e al 46% rispettivamente, con il 60% dei pazienti trattati con alirocumab aventi livelli di LDL-C < al 50mg/dL.

EVOLOCUMAB

Evolocumab rappresenta un'ulteriore molecola biologica, approvata dalla FDA per il trattamento di adulti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e omozigote, o con malattia cardiovascolare aterosclerotica, che necessitano di riduzioni di LDL-C. Nello studio *DESCARTES* sono stati reclutati 901 pazienti con LDL-C >75mg/dl caratterizzati da diversi livelli di rischio cardiovascolare (10). I pazienti sono stati randomizzati in diversi gruppi. Nello specifico, lo studio prevedeva i seguenti gruppi: 1) sola dieta ipocolesterolemizzante; 2) dieta associata ad atorvastatina 10mg; 3) dieta associata ad atorvastatina 80mg; 4) dieta associata ad atorvastatina 80mg e ezetimibe 10mg. Ciascun gruppo è stato trattato in aggiunta con placebo o con evolocumab alla dose di 420mg una volta al mese. Si è osservato una riduzione dei livelli di LDL-C in ciascun gruppo e altresì una riduzione significativa dei livelli di ApoB, di colesterolo non HDL, dei trigliceridi e della lipoproteina(a). Gli effetti collaterali più frequenti sono stati: rinofaringiti e infezioni del tratto respiratorio superiore. Il trattamento per 12 settimane con evolocumab di 614 soggetti ipercolesterolemici non trattati con statine (studio *MENDEL-2*) ha mostrato una riduzione dei livelli di LDL-C di circa il 55-57%. L'incidenza di eventi avversi e anomalie nei parametri di laboratorio è risultata comparabile tra i gruppi (11). Lo studio *LA PLACE-2* della durata di 12 settimane, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di evolocumab in 2067 pazienti ipercolesterolemici. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere statine a dose medio-alta (atorvastatina 10/80mg, rosuvastatina 5/40mg, simvastatina alla dose fissa di 40mg) (12). A questa terapia è stato aggiunto ezetimibe alla dose di 10 mg o placebo, oppure evolocumab a due dosaggi differenti: 140 ogni 2 settimane oppure 420mg ogni 4 settimane. In tutti i gruppi di trattamento con evolocumab sono state osservate riduzioni significative dei livelli plasmatici di LDL-C rispetto ai gruppi trattati con placebo (riduzioni dal 63% al 75% rispetto a riduzioni dal 19% al 32% osservate nei gruppi trattati con ezetimibe). Gli effetti collaterali sono risultati sovrapponibili in tutti i gruppi e i più comuni sono stati: cefalea, dolore lombare, mialgia. I risultati

dello studio LA PLACE-2 dimostrano come il trattamento con evolocumab in aggiunta alla terapia con statine riduca notevolmente i valori di LDL-C, indipendentemente dal tipo e dalla dose di statina utilizzata.

Lo studio *EBBINGHAUS* è uno studio neurocognitivo nel quale si sono valutati gli effetti di evolocumab sulla memoria e, più in generale, sulle funzioni cognitive (13). I ricercatori non hanno trovato differenze significative in termini di performance cognitive tra i soggetti trattati con evolocumab e i controlli, trattati con placebo. Il *FOURIER* trial è uno studio che ha valutato l'effetto di evolocumab su endpoint clinici (14). Lo studio ha arruolato oltre 27.000 pazienti con rischio CV molto alto, e già in terapia con statine, in associazione o meno a ezetimibe. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere evolocumab a due dosaggi differenti: 140mg ogni 2 settimane o 420 mg/mese, oppure placebo. I criteri di inclusione prevedevano un livello di LDL-C ≥ 70 mg/dL. Il valore mediano di LDL-C al basale era di 92 mg/dL, valore che al termine dello studio si è abbassato sino a 30 mg/dL con una riduzione media del 59% nel gruppo evolucomab. A un follow-up mediano di 2,2 anni si è verificata una riduzione complessiva dell'endpoint primario, costituito da un composito di infarto miocardico, ictus, ospedalizzazione per angina, rivascolarizzazione coronarica o morte per cause cardiovascolari, pari al 15%. Il gruppo trattato con evolocumab ha mostrato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari non-fatali rispetto al gruppo placebo. Tuttavia con evolocumab non ha effetti significativi né su mortalità globale né sulla mortalità CV.

BOCOCIZUMAB

Bococizumab è anch'esso un potenziale trattamento terapeutico in grado di regolare i livelli epatici del recettore delle LDL e l'omeostasi del colesterolo attraverso inibizione di PCSK9. In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, bococizumab è stato somministrato per 24 settimane a diversi dosaggi (50mg ,100mg e 150mg sottocute ogni 2 settimane e 200mg e 300mg sottocute ogni mese) in pazienti ipercolesterolemici in terapia con statine e LDL-C ≥ 80 mg/dl (15). I risultati hanno mostrato come il trattamento con bococizumab riduca i livelli di LDL-C rispetto ai pazienti trattati con placebo, in modo dose dipendente e con un effetto più marcato in seguito a somministrazioni ogni due settimane. Inoltre, il trattamento è risultato ben tollerato, gli eventi avversi sono stati rari e per la maggior parte di intensità lieve. Nel complesso l'incidenza e la gravità degli eventi avversi sono risultate paragonabili tra i gruppi placebo e quelli in trattamento, in particolare si sono osservate di frequente reazioni a livello del sito di iniezione. Gli studi SPIRE-1 e SPIRE-2 inizialmente avviati per valutare lo sviluppo clinico del farmaco, sono stati successivamente sospesi dall'azienda farmaceutica Pfizer, sulla base dell'evidenza di un'attenuazione progressiva degli effetti ipolipemizzanti, conseguenti ad un'aumentata formazione di anticorpi anti-bococizumab (16). Negli studi è stata riportata una variabilità individuale più elevata del previsto nella risposta a bococizumab.

In termini di protezione cardiovascolare, i risultati combinati dei due studi su larga scala hanno dimostrato che bococizumab rispetto al placebo ha fornito una riduzione non significativa (HR, 0,88; $p = 0,08$) nell'outcome cardiovascolare composito, costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus.

CONCLUSIONI

Un gruppo di ricercatori ha esaminato l'efficacia e la sicurezza degli anticorpi anti-PCSK-9, attraverso una meta-analisi di 20 studi randomizzati controllati, condotti su pazienti ipercolesterolemici (17). Dai risultati pubblicati (più di 67000 pazienti inclusi), si evidenzia come il trattamento con anticorpi anti-PCSK9 sia ben tollerato e migliori gli outcomes cardiovascolari, tuttavia non è stato riscontrato alcun beneficio globale in termini di mortalità cardiovascolare e mortalità globale, benché, sia stato evidenziato come il follow-up medio (< 3anni) possa rappresentare un fattore di confondimento per trarre conclusioni definitive.

Sebbene gli anticorpi anti PCSK9 rappresentino un approccio molto promettente, grazie al loro meccanismo d'azione, per il trattamento di pazienti ad alto rischio cardiovascolare con elevate concentrazioni plasmatiche di LDL-C, i dati ad oggi disponibili sono contrastanti, come riportato dalla recente meta-analisi Cochrane spracitata. Gli studi condotti hanno evidenziato la capacità degli anticorpi anti-PCSK9 di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari ma non sono state segnalate differenze significative sulla mortalità globale; inoltre, si evidenzia come i dati analizzati non siano sufficienti per confermare una superiorità verso altri trattamenti (es. statine) e identificano la necessità di definire meglio gli aspetti di sicurezza. Pertanto, sono necessari ulteriori studi che valutino l'efficacia e la sicurezza degli anticorpi anti-PCSK9 a lungo termine e per singola molecola.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi F., Cuomo V., et al.; Farmacologia: Principi di base e applicazioni terapeutiche III edizione 2016;
2. Z.Reiner, G. De Backer, Z.Fras et al.; Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries- Findings from the EUROASPIRE IV survey.2016;
- 3.Farnier M, et al.; PCSK9: From discovery to therapeutic applications. Arch Cardiovasc Dis. 2014;
4. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. J Am Coll Cardiol 2012;
5. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. Int J Cardiol 2014;
6. 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;
7. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and II: 78-week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2015;
8. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J 2015;
9. 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;
- 10.Iom Dj, Hala T, Bolognese M, et al.; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo- controller trial of evolucumab in Hyperlipidemia. N Engl J Med 2014;
- 11.Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolucumab. J Am Coll Cardiol. 2014;
12. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al.; LAPLACE-2 Investigators. Effects of evolucumab 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;
- 13.Robert P. Giuliano, M.D., Francois Mach, et al., for the EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolucumab. N Engl J Med 2017;
- 14.Sabatine MS et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. New Engl J Med 2017.
- 15.Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, et al.; Results of bocacizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. The American Journal of cardiology 2015;
- 16.Ridker PM, Amarenco P, Brunell R, et al. Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Investigators. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: rationale and design of the studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) lipid lowering and SPIRE cardiovascular outcomes trials. Am Heart J. 2016;
- 17.Schmidt AF, Pearce LS et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2017.