

LOMITAPIDE PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA

A cura del Dott. L. Iannone e del Dott. C. Liparoto

INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è un disordine solitamente monogenico del metabolismo lipidico che si presenta in due forme: eterozigote (HeFH) ed omozigote (HoFH). Entrambe le forme sono caratterizzate da livelli molto alti di lipoproteine a bassa densità (LDL) in genere da due a quattro volte il limite superiore della norma nell' HeFH e da cinque a 20 volte nell'HoFH^{1,2}. L'HeFH colpisce circa 1 su 200 individui ed è solitamente causata da una singola mutazione con perdita di funzione nel gene che codifica per il recettore delle LDL (LDLR), di una proteina correlata all'apolipoproteina-B (apo-B) od alla *pro-protein convertase subtilisin kexin 9* (PCSK9). L'HeFH è associata a caratteristici segni fisici e patologia cardiovascolare aterosclerotica (CVD) e di solito risponde bene al trattamento farmacologico con statine. Al contrario l'HoFH, con una prevalenza nella popolazione generale di circa 1 su 300.000 individui²⁻⁴, è nella maggior parte dei pazienti causata da mutazioni *loss of function* di entrambe le copie dei geni LDLR, APOB o PCSK9. Questa carenza metabolica, tra le altre, causa depositi di colesterolo a livello tendineo per l'estremo incremento dei livelli di colesterolo totale e LDL (LDL-C), che predispongono, come detto, anche a prematura CVD aterosclerotica, con possibile insorgenza di infarto miocardico e morte. La patologia è suddivisa in vari livelli di gravità a seconda della mutazione sottostante, con mutazioni *null*-LDLR che causano il fenotipo più grave con scarsa risposta al trattamento. I farmaci tradizionali per l'ipercolesterolemia, come le statine, l'ezetimibe, la niacina, i fibrati e le resine potrebbero avere una certa efficacia nella gestione dell'HoFH e dovrebbero essere inizialmente utilizzati in aggiunta ad una dieta a basso contenuto di grassi. È stato recentemente approvato, per il trattamento di pazienti con HoFH, un anticorpo monoclonale diretto contro PCSK9, l'evolocumab che sembra però funzionare solo in quei pazienti con almeno un difetto nell'allele LDLR che codifica per un recettore che mantiene una minima attività residua³. Perciò, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per l'ipercolesterolemia sono solo parzialmente efficaci nei pazienti con HoFH in quanto richiedono un recettore LDL parzialmente funzionante per avere effetto. Pertanto, i cardini della terapia in questi pazienti è l'aderenza ad una dieta a basso contenuto di grassi ed una regolare aferesi di LDL o plasmafèresi, tipicamente effettuata settimanalmente o bisettimanalmente¹. Negli ultimi anni, 2 nuovi farmaci, lomitapide e mipomersen, sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* per ridurre i livelli di LDL-C inibendo la produzione di VLDL. In questo articolo ci si focalizzerà sulla lomitapide.

LOMITAPIDE

La Lomitapide (Juxtapid® o Lojuxta®) è una piccola molecola di benzimidazolo sviluppata come farmaco orfano per il trattamento dell'HoFH. Si tratta di un inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP), una proteina intracellulare di trasporto dei lipidi che si trova nel lume del reticolo endoplasmatico ed è responsabile del legame e del movimento dei lipidi attraverso le membrane. Tale proteina svolge un ruolo nell'assemblaggio dell'apo-B che contiene le lipoproteine nel fegato e nell'intestino. L'inibizione dell'MTP riduce la liberazione di lipoproteine e di conseguenza le concentrazioni circolanti di lipidi, inclusi colesterolo e trigliceridi. La lomitapide è indicata in aggiunta ad una dieta a basso contenuto di grassi ed altri agenti ipolipidemizzanti, con o senza aferesi delle LDL, come trattamento per la gestione dell'HoFH. I criteri necessari per la prescrizione del farmaco includono livelli di LDL-C > 10,3 mmol/L o non trattato, LDL-C trattato > 5,2 mmol/L ed uno tra: xantomi cutanei o tendinei, malattia cardiovascolare clinicamente evidente e presenza di FH in entrambi i genitori o DNA di conferma di 2 alleli mutanti in geni associati a FH. Questo farmaco viene somministrato per via orale alla dose iniziale di 5 mg die. Il dosaggio può essere aumentato, in base all'efficacia ed alla tollerabilità, ad una dose giornaliera massima di 60mg^{5,6}. La biodisponibilità orale del farmaco è stimata in circa il 7%, suggerendo un elevato metabolismo di primo passaggio. Raggiunge la concentrazione sierica massima circa 6 ore dopo l'ingestione. In circolo è prevalentemente legata alle proteine (99,5%). La sua emivita di eliminazione è di 39,7 ore, con circa un terzo escreto per via renale ed il restante attraverso eliminazione fecale. Nessun metabolita del farmaco è biologicamente attivo. Il farmaco è controindicato in soggetti con insufficienza epatica moderata o grave, mentre nei pazienti insufficienza renale cronica terminale la dose massima non deve superare i 40 mg. La lomitapide è un inibitore del citocromo P450 (CYP) 3A4 e perciò la co-somministrazione con altri inibitori del CYP3A4 è controindicata, inoltre l'utilizzo di inibitori deboli del CYP3A4 limita la dose massima a 30 mg/die⁵.

STUDI DI FASE I

Per valutare la sua sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica sono stati disegnati vari studi di fase I, il più significativo tra essi è stato uno studio controllato con placebo, somministrando dosi crescenti di 10, 25, 50 e 100 mg o placebo in 36 pazienti moderatamente ipercolesterolemici (NCT01760187). Tutti i soggetti nelle coorti con dosaggi di 10, 25 e 50 mg completato lo studio, la coorte con di 100 mg è stata interrotta all'ottavo giorno di somministrazione per l'insorgenza di eventi avversi gastrointestinali. I risultati dello studio hanno dimostrato come la diminuzione dell'LDL-C fosse dose dipendente, con il massimo effetto evidenziato nei giorni 8 e 11 di somministrazione. Le riduzioni dell'LDL-C sono state del circa 30% con 10 mg, 55% con 25 mg, 70% con 50 mg, e 85% con 100 mg (fino all'interruzione della somministrazione).

STUDI DI FASE II

Successivamente sono stati disegnati studi di fase II in varie popolazioni di pazienti dislipidemici utilizzando lomitapide in dosi varie da 2,5 a 10 mg in monoterapia od in combinazione con altri farmaci come ezetimibe, atorvastatina e fenofibrato. In totale, nei 460 pazienti coinvolti negli studi di fase II, il farmaco ha ridotto i livelli di colesterolo LDL in media di circa il 35% rispetto al basale in monoterapia e di circa il 66% dal basale in combinazione con l'atorvastatina. Anche i livelli di trigliceridi sono risultati ridotti fino al 50 % e vi è stata una perdita di peso di circa il 3%, rispetto al basale⁸. Un altro studio di fase II della durata di 8 settimane, ha reclutato 157 pazienti con ipercolesterolemia ad alto rischio cardiovascolare, ed ha comparato la lomitapide 5, 10 e 20 mg in monoterapia e lomitapide 5 e 10 mg in associazione con atorvastatina 20 mg o atorvastatina da sola contro placebo (NCT00474240)⁹. La maggiore riduzione del 50% delle LDL-C è stata osservata nel gruppo trattato con 10 mg di lomitapide in associazione con atorvastatina, nel gruppo in monoterapia al dosaggio di 10 mg con una riduzione media, rispetto al basale, delle LDL-C del 37%. Un altro studio, di fase II, della durata di 12 settimane, randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato lomitapide in monoterapia rispetto alla combinazione con ezetimibe 10 mg in soggetti con ipercolesterolemia ed alto rischio cardiovascolare (NCT00405067)¹⁰. Entrambi i gruppi hanno ricevuto la lomitapide con una dose di 5 mg, che è stata successivamente aumentata di 5 mg ogni 4 settimane fino ad una dose massima di 15 mg. La terapia di combinazione ha ridotto del 46,2% le LDL-C, mentre la monoterapia ha ridotto sempre le LDL-C del 29,9% entrambi a 12 settimane dall'inizio del trattamento. L'evento avverso più segnalato è stato l'aumento transitorio delle transaminasi nel 18% dei pazienti trattati con lomitapide. Un altro studio di fase II dalla durata di 8 settimane randomizzato, in doppio cieco, ha valutato la terapia di associazione con lomitapide e atorvastatina 20 mg rispetto a lomitapide in monoterapia reclutando 44 pazienti con ipercolesterolemia moderata (NCT00690443)¹¹. La terapia di combinazione ha portato ad una riduzione delle LDL-C del 49,9% rispetto alla riduzione di 39,6% con atorvastatina in monoterapia.

STUDIO DI FASE III

Per valutarne l'efficacia clinica è stato condotto uno studio di fase III con un unico gruppo, *open-label*, per valutare l'efficacia della lomitapide assunta per 26 settimane in 29 pazienti con HoFH, con endpoint primario la variazione percentuale di LDL-C rispetto al basale. Il farmaco è stato somministrato aumentando la dose da 5 mg fino a 60 mg, con *follow-up* per valutarne la sicurezza fino alla 78^a settimana (NCT00730236). I risultati dello studio hanno riportato una riduzione media del colesterolo LDL del 50% rispetto al basale alla dose mediana di 40 mg. Riduzioni consistenti rispetto ai valori iniziali sono state evidenziate anche per gli endpoint secondari (colesterolo totale: -46%, apo-B: -49%, trigliceridi: -45%). Effetti avversi gastrointestinali si sono verificati nella maggior parte dei partecipanti, gli enzimi epatici sono aumentati in dieci pazienti e

quattro di loro hanno avuto aumenti superiori a cinque volte il limite superiore della norma¹². Diciannove dei 23 pazienti che hanno completato lo studio pivotal di 78 settimane (NCT00730236) sono stati arruolati in uno studio di estensione a lungo termine (NCT00943306). Durante lo studio i pazienti hanno continuato ad assumere la terapia ipolipemizzante (farmaci orali ed aferesi) ed a seguire le linee guida dietetiche delineate nello studio NCT00730236 (integratori di vitamina E ed acidi grassi). Le modificazioni della dose di lomitapide sono state consentite, ma hanno seguito una progressione predefinita (partendo da 5 mg e proseguendo fino a 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg e 80 mg). Sei pazienti (31,6%) erano in aferesi all'inizio dello studio di estensione, 13 (68,4%) assumevano ezetimibe, mentre 16 pazienti (84,2%) erano in terapia con statine. I pazienti sono stati valutati ogni 12 settimane. L'outcome primario di efficacia era rappresentato dalla variazione percentuale del colesterolo LDL alla settimana 126 rispetto al basale (cioè la settimana 0 nello studio NCT00730236), mentre gli outcome secondari includevano colesterolo totale, *apo-B*, trigliceridi, colesterolo lipoproteico non ad alta densità (non HDL-C), colesterolo lipoproteico a densità molto bassa (VLDL-C), lipoproteina (a), colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C) ed apolipoproteina A1 (*apo-A1*), valutati ad ogni time point fino alla settimana 126. Gli esiti di sicurezza, invece, includevano eventi avversi e misurazioni di laboratorio (inclusi il test di funzionalità epatica e la percentuale di grasso epatico). Per quanto riguarda i risultati di efficacia (Tabella 1), è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dei livelli di LDL-C dal basale alla settimana 126; tuttavia, i valori di LDL-C rilevati alla settimana 126 erano superiori rispetto a quelli riscontrati alla settimana 78 (inizio dello studio di estensione). In merito agli endpoint secondari e terziari, è stata riscontrata una diminuzione statisticamente significativa del colesterolo totale, *apo-B*, trigliceridi, non-HDL-C, VLDL-C, HDL-C ed *apo A1*, mentre i livelli della lipoproteina (a) sono aumentati in modo significativo alla settimana 126 rispetto al basale. Infine, dal basale alla settimana 126, è stato osservato un aumento di alanina aminotransferasi (30,2 U/L contro 59,4 U/L), di aspartato aminotransferasi (26,9 U/L contro 47,4 U/L) e della percentuale di grasso epatico (0,8% contro 10,2%). Nel corso dello studio è stato rilevato un decesso (5.3%), si è verificato un ritiro (5.3%) in seguito alla comparsa di un evento avverso, e 14 pazienti (73,7%) hanno manifestato almeno un effetto indesiderato. Gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea, nausea, influenza, angina pectoris, vomito, gastroenterite e nasofaringite¹³.

TABELLA 1. VARIAZIONI ENDPOINT PRIMARI, SECONDARI E TERZIARI DAL BASALE ALLA SETTIMANA 126

Endpoint	Time point	Valore osservato (mg/dl)	Variazione osservata (mg/dl)	Variazione percentuale (%)
Endpoint primari di efficacia				
<i>LDL-C</i>	Settimana 0	355.6 (127.1)	Non applicabile	Non applicabile
	Settimana 78	162.1 (63.0)	-193.6 (111.1)	-50.8 (19.8)
	Settimana 126	188.8 (120.3)	-166.8(110.3)	-45.5 (31.4)
Endpoint secondari di efficacia				
<i>Colesterolo totale</i>	Settimana 0	456.8 (151.9)	Non applicabile	Non applicabile
	Settimana 78	228.3 (72.3)	-228.5(135.2)	-46.2 (18.8)
	Settimana 126	252.9 (131.9)	-203.9 (126.3)	-43.2 (25.4)
<i>Apo-B</i>	Settimana 0	278.2 (90.6)	Non applicabile	Non applicabile
	Settimana 78	118.9 (46.5)	-159.3 (81.4)	-54.9 (17.0)
	Settimana 126	125.3 (73.9)	-152.9 (82.4)	-53.6 (23.7)
<i>Trigliceridi</i>	Settimana 0	109.7 (49.0)	Non applicabile	Non applicabile
	Settimana 78	58.4 (43.4)	-51.3 (49.3)	-44.7 (33.9)
	Settimana 126	65.9 (55.2)	-43.7 (50.5)	-37.5 (42.5)
<i>Non- HDL-C</i>	Settimana 0	412.0 (149.0)	Non applicabile	Non applicabile
	Settimana 78	186.1 (69.4)	-225.9 (131.1)	-51.0 (19.3)
	Settimana 126	211.5 (128.2)	-200.5 (124.4)	-47.1 (27.8)
<i>VLDL-C</i>	Settimana 0	21.9 (9.8)	Non applicabile	Non applicabile
	Settimana 78	11.8 (8.7)	-10.1 (9.9)	-44.2 (34.4)
	Settimana 126	13.2 (11.2)	-8.7 (10.4)	-36.8 (43.9)
<i>Lipoproteina (a)</i>	Settimana 0	92.0 (76.2)	Non applicabile	Non applicabile
	Settimana 78	86.6 (56.9)	-10.2 (51.3)	-4.9 (36.2)
	Settimana 126	101.1 (69.0)	4.3 (36.0)	5.5 (43.6)
Endpoint terziari di efficacia				
<i>HDL-C</i>	Settimana 0	44.9 (11.1)	Non applicabile	Non applicabile
	Settimana 78	42.2 (12.0)	-2.6 (8.1)	-5.6 (20.2)
	Settimana 126	41.4 (13.3)	-3.4 (8.2)	-8.3 (19.3)
<i>Apo-A1</i>	Settimana 0	118.5 (30.3)	Non applicabile	Non applicabile
	Settimana 78	111.5 (26.7)	-7.0 (18.5)	-4.4 (15.3)
	Settimana 126	99.8 (24.6)	-18.7 (19.6)	-14.0 (17.7)

STUDI POST-MARKETING

Uno studio retrospettivo su 15 pazienti con HoFH geneticamente confermata, trattati con lomitapide a dosi compresse tra 5 e 60 mg (media 19 ± 13 mg/die), ha dimostrato una riduzione del colesterolo LDL del $68,2 \pm 24,8\%$ rispetto al basale. Sebbene il 53,3% dei pazienti abbia avuto effetti collaterali gastrointestinali, nessun paziente ha dovuto interrompere il trattamento per AEs¹⁴. La somministrazione di lomitapide in due fratelli con mutazione eterozigote del LDLR, refrattari ad altri trattamenti, ha portato ad una riduzione delle LDL-C del 45% e dell'87%, sebbene in uno dei due sia stata necessaria una riduzione della dose a causa dell'insorgenza di effetti collaterali gastrointestinali intollerabili, con una conseguente riduzione finale di LDL-C di circa il 45%¹⁵. In uno studio giapponese di 9 pazienti con HoFH, il trattamento con lomitapide somministrata a dosi compresse tra 5 e 40 mg ha comportato una riduzione del colesterolo LDL del 42%

rispetto al basale dopo 26 settimane di follow-up, con una riduzione prolungata del 38% in 8 su 9 pazienti in seguito a follow-up di 56 settimane. Gli effetti collaterali gastrointestinali si sono verificati nel 90% dei pazienti, mentre in tre pazienti è stato evidenziato un aumento degli enzimi epatici. Inoltre il grasso epatico è risultato aumentato dal 3,2% (IC 95% 0,1-15,7%) al basale al 15,6% (IC 95% 2,1-38,8%) a 26 settimane e del 12,7% (IC 95% 3,6-40,2%) a 56 settimane¹⁶.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Gli eventi avversi più comunemente segnalati sono stati gastrointestinali, con un'incidenza fino al 90%. Circa il 30% dei pazienti ha riportato diarrea, nausea, vomito o dispepsia ed un numero leggermente inferiore del 20% ha riferito disagio addominale, gonfiore, stitichezza e flatulenza¹⁴. Livelli elevati di aminotransferasi epatica sono comuni e sono stati riportati in circa il 30% dei pazienti e sono risultati generalmente transitori e reversibili con la sospensione del farmaco. Pertanto è raccomandato il controllo dei livelli di ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina totale. La lomitapide può alterare l'assorbimento di vitamina E e degli acidi grassi essenziali, a tal proposito, sono raccomandati l'integrazione giornaliera con 400 UI di vitamina E, 200 mg di acido linoleico, 110 mg di acido eicosapentanoico e 210 mg di acido alfa lipoico. L'effetto avverso più grave riscontrato è stato l'accumulo di trigliceridi epatici, che potrebbe portare a steatoepatite o fibrosi epatica. È probabile che questo accumulo sia correlato al meccanismo di azione intrinseco del farmaco, tuttavia risonanze magnetiche (MRI) eseguite quattro settimane dopo la sospensione del farmaco in uno studio di fase II hanno mostrato una rapida reversibilità del fenomeno^{12,14}. Infine, uno studio condotto sui possibili effetti del trattamento sull'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma ha concluso che il farmaco non esercita alcun effetto sulla ripolarizzazione cardiaca¹⁷.

CONCLUSIONI

La lomitapide è il primo inibitore MTP approvato per l'uso nei pazienti con HoFH ed i risultati finora ottenuti suggeriscono una relativa efficacia in questi pazienti. Tuttavia, bisogna stabilire la sicurezza e l'efficacia a lungo termine del trattamento e consolidare i dati già presenti del trattamento a breve termine, in quanto sussistono significative preoccupazioni soprattutto riguardo ad eventi avversi gastrointestinali ed epatici. Nonostante siano indispensabili altri studi a riguardo, questo farmaco potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica utile per ridurre i livelli di colesterolo in pazienti ipercolesterolemici refrattari ad altre terapie.

PUNTI CHIAVE

- *L'FH è un disordine solitamente monogenico del metabolismo lipidico che si presenta in due forme: eterozigote (HeFH) ed omozigote (HoFH)*
- *La lomitapide è una piccola molecola di benzimidazolo sviluppata come farmaco orfano per il trattamento dell'HoFH*
- *I primi studi in questa popolazione suggeriscono l'efficacia nel ridurre le LDL-C*
- *Gli eventi avversi più comuni di lomitapide sono gastrointestinali, con un'incidenza fino al 90%*
- *Sono necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia e la sicurezza a breve e lungo termine.*

BIBLIOGRAFIA

1. Cuchel, M. *et al.* Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* **35**, 2146–57 (2014).
2. Nordestgaard, B. G. *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.* **34**, 3478–90a (2013).
3. Raal, F. J. *et al.* Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* **385**, 341–50 (2015).
4. Cuchel, M., Blom, D. J. & Averna, M. R. Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atheroscler. Suppl.* **15**, 33–45 (2014).
5. Gouloze, S. C., Cohen, A. F. & Rissmann, R. Lomitapide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **80**, 179–181 (2015).
6. Davis, K. A. & Miyares, M. A. Lomitapide: A novel agent for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* **71**, 1001–8 (2014).
8. Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2017
9. AEGR-733 and Atorvastatin 20 mg vs. Monotherapy in Moderate Hypercholesterolemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00474240?cond=NCT00474240&rank=1>.
10. The Safety & Efficacy of Combination BMS-201038 (AEGR-733) & Ezetimibe vs. Monotherapy in Moderate Hypercholesterolemia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00405067?cond=NCT00405067&rank=1>.
11. Evaluate Safety and Efficacy of AEGR-733 and Atorvastatin vs Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00690443?cond=NCT00690443&rank=1>.
12. Cuchel, M. *et al.* Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* **381**, 40–46 (2013).
13. Abbreviated clinical study report: protocol AEGR-733-012. A phase III, long term, open label, follow on study of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor 'lomitapide' (AEGR-733) in patients with homozygous familial hypercholesterolemia [CONFIDENTIAL internal manufacturer's report]. Cambridge (MA): Aegerion Pharmaceuticals, Inc.; 2014 Mar 31.
14. D'Erasmus, L. *et al.* Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv. Ther.* **34**, 1200–1210 (2017).
15. Yahya, R., Mulder, M. T., Sijbrands, E. J. G., Williams, M. & Roeters van Lennep, J. E. Low-density lipoprotein receptor-negative compound heterozygous familial hypercholesterolemia: Two lifetime journeys of lipid-lowering therapy. *J. Clin. Lipidol.* **11**, 301–305 (2017).
16. Harada-Shiba, M. *et al.* Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb.* **24**, 402–411 (2017).
17. Darpo B., Ferber G., Zhou M., et al. Lomitapide at supratherapeutic plasma levels does not prolong the Qtc interval: results from a TQT study with moxifloxacin and ketoconazole. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* **18**, 577-89 (2013).