

NOTIZIE DALL'EAS 2020**EAS 2020****MANUELA CASULA**

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Nel mese di ottobre 2020, in un innovativo formato virtuale reso necessario dalla recente pandemia, si è tenuto l'88esimo meeting annuale dell'European Atherosclerosis Society (EAS). Tra gli argomenti discussi durante il congresso, le più recenti evidenze dagli studi sui farmaci ipolipemizzanti e le basi molecolari dei disordini del metabolismo lipidico.

Quanto sono diverse - o simili - le linee guida sui lipidi europee e statunitensi?

Una delle sessioni congiunte, tra EAS e NLA (National Lipid Association), ha analizzato somiglianze e differenze delle più recenti versioni europea e americana delle linee guida per la prevenzione cardiovascolare attraverso il controllo lipidico. La via europea è fortemente basata sulle evidenze che sostengono il ruolo causale delle lipoproteine a bassa densità (LDL) nella malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). I dati da studi osservazionali e genetici, così come da studi controllati randomizzati, hanno dimostrato che la relazione tra LDL e ASCVD è continua e causale

in tutto il range di livelli di colesterolo LDL (c-LDL). Inoltre, negli studi clinici è stata riscontrata una correlazione dose-risposta costante tra l'abbassamento del c-LDL e il beneficio clinico, che si estende fino ai livelli di c-LDL molto bassi raggiunti con gli inibitori di PCSK9, senza alcun apparente compromesso tra sicurezza ed efficacia. Queste evidenze hanno fornito un quadro scientifico per la definizione degli obiettivi terapeutici di c-LDL, e gli studi con gli inibitori di PCSK9 hanno supportato l'abbassamento degli obiettivi di c-LDL a livelli più stringenti nelle linee guida ESC EAS 2019. Le evidenze scientifiche supportano un approccio pragmatico: gli individui a più alto rischio e con i più alti livelli di c-LDL, nonostante la terapia con statine, meritano chiaramente l'aggiunta di un secondo agente ipolipemizzante. Infine, sebbene attualmente non ci siano obiettivi di trattamento per i trigliceridi e il colesterolo HDL, il rischio residuo associato è integrato negli obiettivi secondari previsti per colesterolo non HDL e apolipoproteina B.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: manuela.casula@unimi.it

D'altra parte, nel 2015, la NLA ha raccomandato una gestione della dislipidemia centrata sul paziente, con obiettivi mirati a garantire che l'intensità del trattamento rispecchi il rischio assoluto. Nelle linee guida ACC/AHA del 2018, i pazienti ad alto rischio sono stati ulteriormente classificati come a rischio molto alto, in base alla presenza di ASCVD; ulteriori "potenziatori del rischio" includevano, tra gli altri fattori, la lipoproteina(a) >50 mg/dL. Ciò ha consentito alle linee guida di introdurre soglie di c-LDL per l'aggiunta di una terapia non statinica, ezetimibe prima e inibitore del PCSK9 poi. Entrambe le linee guida europee e statunitensi concordano sugli obiettivi chiave: colesterolo LDL e colesterolo non HDL. Sebbene la terminologia possa differire, entrambi hanno una strategia coerente per considerare la terapia aggiuntiva alle statine nei pazienti a rischio alto e molto alto. Inoltre, entrambe concordano sul fatto che non ci sono problemi di sicurezza per quanto riguarda i livelli di c-LDL molto bassi. Le linee guida europee, tuttavia, hanno abbassato ulteriormente l'obiettivo del c-LDL nei pazienti a rischio molto alto, in particolare quelli con eventi cardiovascolari ricorrenti.

LIB003, nuovo farmaco anti-PCSK9: risultati dell'estensione del trial di fase 2

Il nuovo composto anti-PCSK9 LIB003 riduce sostanzialmente i livelli di c-LDL nell'arco di 52 settimane in pazienti che già assumono statine alla massima dose tollerata, come dimostrano i risultati dell'estensione di uno studio in aperto. LIB003, che combina un dominio legante la proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) con l'albumina sierica umana in un agente terapeutico di fusione ricombinante, ha un'elevata affinità di legame

per PCSK9 e agisce in modo simile agli anticorpi monoclonali per bloccare l'interazione tra PCSK9 e il recettore LDL.

I dati presentati lo scorso anno all'EAS 2019 hanno mostrato che la dose di 300 mg somministrata ogni 4 settimane a pazienti già trattati con statine alla massima dose tollerata ha ridotto i livelli di c-LDL di oltre il 70% e i livelli di PCSK9 di oltre l'80% rispetto al placebo. Lo studio di fase 2 randomizzato di 12 settimane, che ha confrontato tre dosaggi del composto, ha anche mostrato che non c'erano ulteriori guadagni con 350 mg di LIB003, e quindi la dose di 300 mg è stata portata avanti in un'estensione in aperto. Lo studio ha coinvolto 32 pazienti dell'analisi precedente e ha dimostrato che, a 52 settimane, LIB003 era associato a riduzioni rilevanti dei livelli di c-LDL del 64% e dei livelli di PCSK9 di oltre l'80%. Ci sono state anche riduzioni sostanziali di altri lipidi, tra cui la lipoproteina(a) e l'apolipoproteina B. LIB003 era ben tollerato e non ha mostrato segni clinici o di laboratorio avversi inaspettati o significativi, con lievi reazioni nel sito di iniezione e anticorpi antifarmaco solo in due pazienti. Sono in corso studi di fase 3 più ampi e più lunghi con LIB003 300 mg iniettati ogni 4 settimane per valutare appieno la sicurezza e l'efficacia di questo nuovo approccio terapeutico.

Evinacumab nei soggetti con FH omozigote: il trial ELIPSE

Evinacumab sembra avere un effetto notevole sui livelli di c-LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) con poca o nessuna attività del recettore LDL, come suggerisce un'analisi post hoc dei dati dello studio di fase 3. Lo studio di fase 3 ELIPSE ha dimostrato che evinacumab, un anticorpo monoclonale umano inibitore dell'Angiopoietin-Like 3

(ANGPTL3), somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane, riduce i livelli di c-LDL nei pazienti con HoFH in media del 47%. Il trattamento, generalmente ben tollerato, è risultato efficace in circa un terzo dei pazienti con attività recettoriale LDL residua minima. In un'analisi post hoc, 10 pazienti con meno del 2% di attività funzionale del recettore LDL hanno sperimentato una riduzione ancora maggiore, del 72% rispetto al placebo. Evinacumab può quindi fornire un'opzione di trattamento efficace per i pazienti con HoFH che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi lipidici nonostante le molteplici terapie ipolipemizzanti disponibili, con o senza aferesi.

Efficacia di inclisiran in soggetti ad alto rischio: sottostudi dai trial ORION-9 e ORION-11

Inclisiran riduce in modo consistente i livelli di c-LDL in tutti i genotipi nell'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) e nei pazienti ad alto rischio in prevenzione primaria, secondo quanto emerso dagli ultimi dati del programma di sperimentazione clinica denominato ORION.

In un sottostudio di ORION-9, 293 pazienti con HeFH randomizzati a inclisiran, un nuovo siRNA (small-interfering RNA), o a placebo sono stati stratificati in base al numero di varianti associate a FH e quindi suddivisi in otto genotipi. Il grado di riduzione del c-LDL con inclisiran era simile in tutti i sottogruppi, variando dal 37% al 56%, e tra il 72% e l'82% dei pazienti ha raggiunto il proprio obiettivo di c-LDL con il farmaco.

ORION-11 ha confrontato l'impatto di inclisiran e placebo sui livelli di c-LDL in pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, nonostante fossero in terapia con la massima dose tollerata di statine. I dati su 203 pazienti in prevenzione primaria

hanno mostrato che inclisiran riduceva i livelli di c-LDL del 47% entro 510 giorni. Questi erano in linea con i risultati complessivi dello studio, presentati in precedenza, che mostravano una riduzione del 50% del c-LDL.

Il rapporto trigliceridi/apoB predice il rischio di pancreatite nei soggetti ipertrigliceridemicici

Calcolare il rapporto tra i livelli sierici di trigliceridi e apolipoproteina B può aiutare a individuare i pazienti con ipertrigliceridemia a basso rischio di sviluppare pancreatite ipertrigliceridemica (HTGP), e quindi a migliorare la gestione di questi soggetti, favorendo il monitoraggio di quelli a rischio più elevato. L'ipertrigliceridemia è una causa comune di pancreatite, con livelli di trigliceridi superiori a 2000 mg/dL fortemente correlati con lo sviluppo di questa complicanza. Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che anche moderati aumenti dei livelli di trigliceridi possono incrementare il rischio di pancreatite. Perciò, l'identificazione tempestiva dei pazienti più a rischio può consentire un intervento precoce e strategie preventive.

In una revisione delle cartelle cliniche dei pazienti presso la Mayo Clinic in un orizzonte temporale di 13 anni, il team di ricercatori ha identificato 58 soggetti che avevano livelli di trigliceridi superiore a 500 mg/dL al basale, di cui 20 avevano avuto un episodio di HTGP. Il rapporto trigliceridi/apolipoproteina B era un predittore indipendente di HTGP, con una sensibilità del 90% e una specificità di quasi il 74% con l'utilizzo del *cut off* di 10,6: valori inferiori corrispondevano a una probabilità di sviluppare HTGP di solo l'1,5%. Inoltre, sono state ulteriormente esaminate le cartelle di ogni singolo paziente per verificare che

i pazienti avessero avuto almeno un episodio documentato di pancreatite acuta per la quale erano stati ricoverati. I pazienti con HTGP avevano maggiori probabilità di essere donne (70% vs 39%; $p=0,027$), ed erano più giovani, con un'età media di 36,5 contro 51,0 anni ($p<0,001$). I livelli di trigliceridi erano nettamente più alti in quelli con HTGP (2332,0 vs 978 mg/dL, $p<0,001$). Tuttavia, avevano livelli più bassi di c-LDL (65,5 vs 90,0 mg/dL; $p=0,002$), di c-HDL (19,0 vs 30,0 mg/dL; $p=0,003$) e di apoB (104,5 vs 127,0 mg/dL; $p=0,022$).

Differenze di genere nel trattamento dell'FH eterozigote

I dati provenienti da un ampio registro multinazionale suggeriscono differenze di genere tra i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) in termini di quando viene diagnosticata la malattia e di come viene trattata, così come in termini di livelli di c-LDL raggiunti.

L'analisi dei dati del registro globale Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC) dell'EAS, che include quasi 17.000 uomini e 20.000 donne con HeFH probabile o confermata, mostrano infatti differenze nelle caratteristiche dell'FH e nella gestione in base al sesso. Le donne vengono identificate leggermente più tardi degli uomini, e meno frequentemente raggiungono l'obiettivo terapeutico. Le donne hanno meno probabilità degli uomini di assumere farmaci ipolipemizzanti al basale (58,4% vs 61,1%; $p<0,01$), e meno probabilità di essere in terapia di combinazione (19,9% vs 22,7%; $p<0,01$).

Acido bempedoico in FH eterozigote

Questo studio ha riunito i dati di due studi di fase 3 controllati con placebo sull'acido bempedoico (180 mg) in 3009 pa-

zienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH) in terapia con statine alla massima dose tollerata, con o senza altra terapia. La durata del trattamento è stata di 52 settimane e l'*end point* primario di efficacia era la variazione percentuale del c-LDL dal basale alla settimana 12. Le riduzioni medie del c-LDL dal basale alla settimana 12 erano significativamente maggiori con acido bempedoico rispetto al placebo nei pazienti con FH eterozigote (corretto per placebo, 22,3%) e senza FH (18,3%), $p<0,001$ per entrambe le analisi. Questi risultati suggeriscono che l'acido bempedoico, in aggiunta alle statine, può essere un'altra opzione terapeutica in questo gruppo di pazienti.

Nuovi approcci di medicina personalizzata

La biologia dei sistemi offre un quadro meccanicistico per la malattia coronarica e la malattia cardiometabolica, con un potenziale per la diagnostica personalizzata e l'identificazione di nuovi bersagli. La biologia dei sistemi e le -omics forniscono una mappa delle interazioni molecolari, così come reti di associazione funzionale e di malattia, che si traducono in parentela biologica. L'uso di una *network platform* di realtà virtuale consente ai ricercatori di immergersi nelle reti molecolari. L'applicazione dell'intelligenza artificiale guiderà l'innovazione nella medicina cardiovascolare e possibilmente il miglioramento della gestione clinica in futuro. La medicina personalizzata offre anche il potenziale per una migliore cura dei pazienti più anziani. La prevenzione personalizzata per estendere l'aspettativa di vita in buona salute mira a rallentare l'invecchiamento biologico e ridurre il rischio di malattie cro-

niche legate all'età. Far tornare indietro l'orologio dell'età biologica con diversi piccoli cambiamenti personalizzati per l'individuo, come l'aumento dell'attività fisica, l'adozione di una dieta in stile mediterraneo e l'integrazione della vitamina D, avrà un impatto importante sul peso delle malattie croniche legate all'età e della fragilità.

Il 2020 rappresenta un crocevia per il c-LDL, con la disponibilità di terapie di combinazione altamente efficaci. Tuttavia, non è solo "lower is better" ma anche "earlier is better", come ben esemplificato dal caso dell'ipercolesterolemia familia-

re. L'abbassamento aggressivo del c-LDL oltre gli obiettivi attuali non ha mostrato alcuna soglia minima in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) ed è sicuro. Nuove modalità come siRNA, mRNA e anticorpi monoclonali offrono strategie di dosaggio migliorate. Ad esempio, il siRNA inclisiran consente l'iniezione due volte all'anno, con una riduzione durevole del c-LDL di oltre il 50% nel tempo, il che indubbiamente gioverà all'aderenza. Sono stati nel contempo indicati anche nuovi *target* come la lipoproteina (a), l'apolipoproteina C-III, ANGPTL3.