

**NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**

# **EAS 2024**

**MANUELA CASULA**

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

*Nel mese di maggio 2024, si è tenuto a Lione il meeting annuale della European Atherosclerosis Society (EAS).*

## **Benefici del silenziamento genico con Zodasiran nell'iperlipidemia**

Secondo i ricercatori dello studio ARCHES-2, il farmaco zodasiran, small interfering RNA (siRNA) che ha come bersaglio il gene ANGPTL3, abbassa sostanzialmente i trigliceridi e altre lipoproteine in pazienti con iperlipidemia mista stabilizzati con una terapia ottimale a base di statine. Questi dati supportano l'ulteriore sviluppo di zodasiran nei trial di fase 3, tra i quali uno studio sugli esiti cardiovascolari.

La proteina ANGPTL3 regola il metabolismo inibendo le lipoproteine e le lipasi endoteliali. È stato dimostrato che le varianti con perdita di funzione aumentano l'attività della lipasi, con conseguente riduzione dei livelli di lipidi e del rischio di malattie cardiovascolari aterosclerotiche, senza effetti avversi apparenti. La combinazione di riduzioni dei trigliceridi, del colesterolo LDL, del colesterolo residuo e dell'apolipoproteina B dovrebbe diminuire in mo-

do significativo il rischio cardiovascolare dei pazienti con dislipidemia mista. Inoltre, le riduzioni del contenuto di grasso epatico osservate con zodasiran sono interessanti e suggeriscono la possibilità di un effetto positivo sulla malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica.

Il precedente studio di fase 2 GATEWAY aveva dimostrato che zodasiran riduceva marcatamente i livelli di colesterolo LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, del 44%-48%, a seconda della dose somministrata.

Lo studio ARCHES-2, di fase 2b, ha coinvolto pazienti con iperlipidemia mista che presentavano livelli di trigliceridi a digiuno compresi tra 150 e 499 mg/dL e un livello di colesterolo LDL  $\geq$ 70 mg/dL o un livello di HDL  $\geq$ 100 mg/dL. I pazienti erano inoltre sottoposti a una terapia statinica ottimale e stabile. Dopo un periodo di massimo 6 settimane, i partecipanti sono stati randomizzati a zodasiran 50 mg, 100 mg, o

*Indirizzo per la corrispondenza*

Manuela Casula  
[manuela.casula@unimi.it](mailto:manuela.casula@unimi.it)

200 mg o a placebo, con iniezioni somministrate al basale e alla settimana 12. L'end point primario era rappresentato dalla variazione percentuale dei livelli di trigliceridi dal basale alla settimana 24. A tutti i partecipanti allo studio è stata poi offerta la possibilità di partecipare a un'estensione in aperto dopo 36 settimane di follow-up.

Nello studio di estensione, tutte e tre le dosi di zodasiran sono state associate a riduzioni sostanziali e durature dei livelli di ANGPTL3 rispetto al basale, con una differenza media rispetto al placebo a 24 settimane del 54% con la dose da 50 mg, del 70% con la dose da 100 mg e del 74% con la dose da 200 mg, che sono state ampiamente mantenute a 36 settimane. Queste riduzioni si associano a riduzioni dose-dipendenti dei trigliceridi rispetto al basale, con una differenza media rispetto al placebo a 24 settimane del 51% con la dose da 50 mg, del 57% con la dose da 100 mg e del 63% con la dose da 200 mg, mantenuta anche in questo caso fino a 36 settimane. Riduzioni simili sono state osservate nei livelli di colesterolo residuo, colesterolo non-HDL, colesterolo LDL e livelli di apolipoproteina B, anche se le riduzioni sono state meno consistenti e con minori probabilità di essere mantenute fino a 36 settimane.

Tra i 61 pazienti con steatosi epatica superiore all'8% al basale, zodasiran ha portato a una riduzione media del grasso epatico rispetto al placebo alla settimana 24 del 10% con la dose da 50 mg, del 16% con la dose da 100 mg e del 27% con la dose da 200 mg.

### **Più pazienti raggiungono il target lipidico con il nuovo inibitore di PCSK9**

Lerodalcibep, un nuovo inibitore di terza generazione della proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), aiuta i pazienti ad alto rischio che già ricevono statine alla massima dose tollerata a raggiungere gli obiettivi lipidici previsti dalle linee guida.

Lerodalcibep è una piccola proteina di fusione ricombinante che combina un dominio legante la PCSK9 con l'albumina sierica umana. Il dominio di legame blocca l'interazione tra PCSK9 e il recettore del colesterolo LDL, mentre il legame con l'albumina aumenta l'emivita a 12-15 giorni, consentendo di effettuare iniezioni ogni 4 settimane.

Un precedente studio di fase 2 ha suggerito che lerodalcibep riduce sostanzialmente i livelli di colesterolo LDL nei pazienti che già assumono statine massimamente tollerate. La dose di 300 mg è stata associata a una riduzione media dei livelli di colesterolo LDL rispetto al basale del 77% in 12 settimane, mentre i livelli di PCSK9 libera sono diminuiti dell'88%.

Nello studio LIBerate-CVD, randomizzato e controllato con placebo, condotto su oltre 900 pazienti, lerodalcibep ha portato a una riduzione dei livelli di colesterolo LDL superiore al 60% rispetto al basale. La riduzione del colesterolo LDL in questo studio di fase 3 è in linea con quanto osservato in LIBerate-FH.

L'attuale studio di fase 3 ha arruolato in 65 centri di 100 Paesi persone che avevano o erano ad altissimo rischio di malattie cardiovascolari e che avevano un livello di colesterolo LDL  $\geq 70$  mg/dL nonostante l'assunzione di statine massimamente tollerate. I partecipanti allo studio sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere mensilmente lerodalcibep per via sottocutanea (n = 614) o placebo (n = 308) per 52 settimane, e sono stati valutati per gli endpoint co-primari della variazione percentuale dei livelli di colesterolo LDL dal basale alla settimana 52 e della media dei livelli alle settimane 50 e 52. In un'analisi *intention-to-treat*, la riduzione media dei livelli di colesterolo LDL rispetto al basale con lerodalcibep è stata del 62% alla settimana 52 ( $P < .0001$ ) e la media dei livelli alle settimane 50 e 52 è stata del 69,4% ( $P < .0001$ ). Inoltre, il 98,2% dei pazienti del gruppo lerodalcibep ha raggiunto la riduzione dei livelli di colesterolo LDL raccomandata dall'ESC e dall'EAS, pari a  $\geq 50\%$ ,

mentre solo l'8,8% del gruppo placebo ha raggiunto tale obiettivo.

I risultati sulla sicurezza mostrano una buona tolleranza del farmaco; le reazioni al sito di iniezione sono l'unico evento avverso degno di nota nel gruppo di trattamento. Solo un numero limitato di pazienti ha sviluppato anticorpi neutralizzanti, che non hanno influito sull'efficacia di lerodalcibep. Tuttavia, dato che la terapia dovrebbe essere somministrata per anni, è necessaria un'analisi a lungo termine per escludere la preoccupazione che una piccola percentuale di anticorpi neutralizzanti possa ridurre l'efficacia.

Se approvato, lerodalcibep potrebbe diventare un'opzione di prima linea nel percorso di trattamento nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare, perché l'efficacia è simile a quella di altri inibitori iniettabili della PCSK9. Poiché il meccanismo d'azione è simile a quello di altri anticorpi monoclonali, non esiste un razionale farmacologico per utilizzarlo dopo un altro inibitore della PCSK9.

### **Efficacia dell'acido bempedoico nei pazienti affetti da obesità**

L'acido bempedoico è sicuro per le persone affette da obesità ed è efficace nel ridurre i livelli di lipidi e i tassi di eventi cardiovascolari maggiori, secondo un'analisi prespecificata dei dati dello studio CLEAR Outcomes.

La ricerca ha dimostrato che tra quasi 6200 persone affette da obesità, l'inibitore dell'adenosina trifosfato-citrato liasi è stato associato a una riduzione del 23% dell'end point composito di eventi cardiovascolari avversi maggiori rispetto al placebo.

I soggetti obesi hanno un rischio maggiore rispetto ai pazienti non obesi e possono avere problemi legati alle comorbidità, agli effetti avversi del trattamento e persino all'efficacia della terapia. L'acido bempedoico si è dimostrato sicuro anche nei pazienti con obesità.

Per l'attuale analisi prespecificata, i ricerca-

tori hanno esaminato l'impatto dell'acido bempedoico su 6179 (44,2%) partecipanti a CLEAR Outcomes che presentavano obesità al basale; 3075 (49,8%) pazienti hanno ricevuto il farmaco di studio e 3104 (50,2%) hanno ricevuto placebo. Nel corso dello studio, l'acido bempedoico è stato associato a un tasso significativamente inferiore di eventi avversi maggiori rispetto al placebo in questo sottogruppo di pazienti obesi (11,6% vs 14,8%), con un hazard ratio di 0,77 (IC 95% 0,67-0,89). Ciò si è tradotto in una riduzione significativa degli eventi avversi, comprendenti morte cardiovascolare, MI non fatale e ictus non fatale, con un hazard ratio di 0,73 (IC 95% 0,62-0,86).

Entrambi i gruppi di studio hanno registrato una perdita di peso nel corso dello studio, anche se lievemente più marcata nel gruppo dell'acido bempedoico. Ciò potrebbe dipendere da una maggior attenzione alla propria salute, derivante dalla partecipazione allo studio clinico.

La frequenza di eventi avversi era simile a quella della popolazione complessiva dello studio. Tra questi, si sono osservati un tasso leggermente superiore di enzimi epatici elevati con l'acido bempedoico rispetto al placebo (2,2% contro 0,9%) e un aumento medio più elevato dei livelli di creatinina dal basale a 6 mesi (6,2% contro 2,4%).

### **La prima terapia orale di iniezione di PCSK9 si dimostra promettente per la riduzione del colesterolo**

Il primo inibitore orale di PCSK9 sembra essere efficace non solo nel ridurre il colesterolo LDL da solo, ma potrebbe anche avere un effetto sinergico con le statine, secondo uno studio preliminare di fase 1.

Lo studio ha rilevato che quando il farmaco è stato somministrato a 35 partecipanti con LDL elevate, i loro livelli sono diminuiti di almeno il 30% rispetto al valore di base. Da una sottoanalisi condotta nell'ambito dello studio

è emerso che la combinazione del farmaco con la rosuvastatina ha portato a una riduzione del 78% dei livelli di colesterolo LDL rispetto al basale, il che rappresenta un effetto sinergico, piuttosto che additivo, dei due composti, anche se questa ipotesi necessita ancora conferma.

Questo studio di fase 1, randomizzato, in singolo cieco, controllato con placebo, ha arruolato partecipanti sani (18-50 anni di età) con colesterolo LDL  $\geq 70$  mg/dL e  $\leq 190$  mg/dL. Nella parte A dello studio, i partecipanti hanno ricevuto AZD0780 in dose singola crescente di 30 mg (n=6), 60 mg (n=6), 120 mg (n=6) e 200 mg (n=5) o placebo (n=8) a digiuno. Nella parte B dello studio, i partecipanti sono stati randomizzati alla somministrazione giornaliera di AZD0780 30 mg (n=15), AZD0780 60 mg (n=15) o placebo (n=15) per 4 settimane. Inoltre, in un'altra coorte di 35 partecipanti naïve al trattamento con colesterolo LDL tra 100 mg/dL e 190 mg/dL, i partecipanti hanno ricevuto AZD0780 30 mg o placebo in aggiunta a rosuvastatina 20 mg per 4 settimane dopo un periodo di run-in con rosuvastatina 20 mg per 3 settimane. L'end point primario era la sicurezza e la tollerabilità. Gli esiti secondari erano la farmacocinetica e gli effetti farmacodinamici.

Nella parte B, la variazione di colesterolo LDL corretta per il placebo dal basale a 4 settimane è stata del -30% (IC 95% da -41 a -185) nel gruppo AZD0780 30 mg e del -38% (IC 95% da -48 a -30) nel gruppo AZD0780 60 mg. La variazione ha raggiunto lo steady state entro 2 settimane; variazioni comparabili, corrette per il placebo, sono state osservate per l'ApoB e il colesterolo totale.

Dopo il periodo di run-in con rosuvastatina, il trattamento con AZD0780 30 mg per 4 settimane ha ridotto il colesterolo LDL del 52% (IC 95% da -52 a -48) nei partecipanti ipercolesterolemici. La riduzione totale è stata del 78% rispetto al basale con il trattamento combinato con rosuvastatina e AZD0780.

## Il controllo della Lp(a) comporta anche benefici renali

Alti livelli di lipoproteina(a) [Lp(a)] nel sangue sono associati a un rischio significativamente maggiore di malattia renale cronica. Ora i ricercatori hanno aggiunto i reni all'elenco degli organi che possono essere danneggiati da elevati livelli di Lp(a).

Utilizzando i dati raccolti dal Copenhagen General Population Study, lo studio ha coinvolto 108.439 individui che sono stati sottoposti a una serie di test, tra cui la stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), i livelli plasmatici di Lp(a) e la genotipizzazione dell'LPA. Tutti i pazienti sono stati inseriti in una serie di registri nazionali per studiare il follow up.

I ricercatori hanno condotto due analisi separate: uno studio osservazionale dei livelli di Lp(a) in 70.040 individui e uno studio di randomizzazione mendeliana delle ripetizioni del dominio LPA kringle IV-tipo 2 in 106.624 individui. Il numero di queste ripetizioni è inversamente associato ai livelli plasmatici mediani di Lp(a).

Lo studio osservazionale ha mostrato che l'eGFR diminuiva con l'aumento dei livelli plasmatici mediani di Lp(a); lo studio di randomizzazione mendeliana ha indicato che l'eGFR diminuiva con la diminuzione del numero di ripetizioni KIV-2. In entrambe le parti dello studio, è emerso che ogni aumento di 50 mg/dL dei livelli plasmatici di Lp(a) è associato a un aumento del rischio di malattia renale cronica di almeno il 25%.

L'aumento dei livelli di Lp(a) da solo non è sufficiente a scatenare la malattia renale cronica. Il meccanismo che collega la Lp(a) alla malattia renale cronica rimane poco chiaro, ma gli autori hanno descritto come che la lipoproteina probabilmente danneggi i tubuli renali quando viene riassorbita dopo essersi dissociata dal colesterolo LDL. Il prossimo passo sarà quello di identificare le persone più suscettibili a questo problema e capire quale trattamento potrebbe essere utile.