

TERAPIA

USO PEDIATRICO DI LOMITAPIDE: UN POTENZIALE GAME CHANGER NEL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

Pediatric use of Lomitapide: A potential game changer in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia

MICHELE BORTOLUSSI, MARTA BIOLO, CAMILLA PORTINARI, PAOLA TOSIN,
SABINA ZAMBON, LORENZO PREVIATO, SANDRA BERTOCCO, RAFFAELLA MARIN,
ANNA COLPO, PAOLO SIMIONI, ALBERTO ZAMBON

Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina

SUMMARY

Introduction. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a rare genetic disorder characterized by LDL cholesterol (LDL-C) levels >400 mg/dL. It is caused by mutations in the LDL receptor (LDLR) gene or other genes that regulate its function. Patients suffer from early cardiovascular atherosclerotic disease and have a life expectancy of less than 20 years if they are untreated.

Lomitapide is an oral inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) that reduces the production of apo-B-containing lipoproteins in the liver and intestine, resulting in a lowering of LDL-C independent of the residual activity of the LDLR.

Aim of the study. To evaluate the safety and efficacy of the use of Lomitapide in pediatric patients receiving stable lipid-lowering therapy.

Materials and methods. 4 pediatric patients with HoFH aged 8 to 12 years treated at Padua Hospital were studied. Patients initially took Lomitapide as part of the international, multicenter, open-label APH-19 study and then continued therapy as part of the extended access program.

Results. Lomitapide at the maximum dose of 15 to 30 mg daily, in addition to standard therapy, reduced LDL-C levels by an average of 38.4 percent after 24 weeks (324.4 ± 52 mg/dL vs. 198.5 ± 82 mg/dL; mean \pm SD). No adverse events were observed. In addition, Lomitapide allowed LA to be deferred in 2 children and discontinued in 2 children.

Conclusions. The use of Lomitapide was safe, well tolerated, and effective in lowering LDL-C in pediatric patients.

Keywords: *Omozygous familial hypercholesterolemia, Lomitapide, pediatric use.*

Indirizzo per la corrispondenza

Michele Bortolussi
michele.bortolussi@studenti.unipd.it

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia genetica rara che comporta un'alterazione del metabolismo delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Si caratterizza per livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C) estremamente elevati (>400 mg/dL) e sviluppo precoce di malattia cardiovascolare aterosclerotica con complicanze, anche fatali, prima dei vent'anni di età.

Negli ultimi decenni, l'introduzione di trattamenti efficaci ha migliorato notevolmente la sopravvivenza e la qualità di vita di questi pazienti. Tuttavia, la HoFH rimane una patologia sotto-diagnosticata e sotto-trattata: si stima che circa 30.000 soggetti al mondo ne siano affetti, ma meno del 5% ha ricevuto una diagnosi (1-3).

Genetica della HoFH

Il termine HoFH raggruppa condizioni cliniche causate da un gruppo eterogeneo di mutazioni genetiche e, allo stesso modo, le diverse mutazioni causano dei fenotipi di differente gravità. Data la complessità del panorama genetico, il *consensus* dell'*European Atherosclerosis Society* (EAS) ha proposto di utilizzare il termine *HoFH fenotipica* per indicare una diagnosi basata su criteri clinici, in assenza di conferma genetica (4).

L'attuale nomenclatura distingue una forma bi-allelica semi-dominante monogenica (mutazione di entrambe le copie dello stesso gene) e una forma bi-allelica semi-dominante digenica (mutazione di due geni differenti). La dicitura *semi-dominante* è stata introdotta per specificare che i soggetti mono-allelici (eterozigoti) presentano un fenotipo meno severo.

L'85-90% dei casi presenta una mutazione *loss of function* del gene *LDLR* (19p13.2) che codifica per il recettore delle LDL, di cui sono state descritte più di 3000 varianti. (5, 6). Nei restanti casi le mutazioni riguardano geni correlati alla funzione di *LDLR*. Il 5-10% è dovuto a mutazioni del gene *APOB* (2p24.1), che determina una compromissione del riconoscimento

della lipoproteina da parte di *LDLR* (7). Infine, nell'1-3% dei pazienti sono presenti varianti *gain of function* del gene *PCSK9* (1p32.3), in cui l'aumento dell'attività della proproteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9) determina un'accelerata degradazione di *LDLR* (8).

Più rara è la forma bi-allelica recessiva, dovuta alla mutazione *loss of function* in omozigosi del gene *LDLRAP1* (1p36.11), che compromette il processo di endocitosi del complesso *LDLR-LDL* (4, 9-11).

Diagnosi e manifestazioni cliniche della HoFH

L'EAS (4) prevede come criterio principale per la diagnosi di HoFH una concentrazione di LDL-C ≥ 400 mg/dL senza terapia. I criteri addizionali includono la comparsa di xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni di età o livelli di LDL-C senza terapia compatibili con l'FH eterozigote in entrambi i genitori. La conferma genetica si basa sull'identificazione di mutazioni patogenetiche bi-alleliche nei geni *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *LDLRAP1* oppure con la presenza di 2 o più varianti patogenetiche in *loci* differenti (12-14).

È necessario escludere cause iatrogeni o forme secondarie di ipercolesterolemia. Inoltre, vanno escluse tre malattie autosomiche recessive, definite *fenocopie* di HoFH: la sitosterolemia, la deficienza di lipasi acida lisosomiale (LAL-D) e la xantomatosi cerebrotendinea (CTX) (15-20).

La diagnosi è spesso tardiva, con un'età media di 12 anni. Il 10% dei pazienti presenta già segni clinicamente evidenti di coronaropatia o valvulopatia aortica al momento della diagnosi (4, 21).

Le manifestazioni cliniche sono dovute all'accumulo di colesterolo nei tessuti. Arco lipido (o *gerontoxon*), xantomi cutanei e tendinei e xantelasmì, sono spesso evidenti già durante la prima infanzia e consentirebbero al pediatra una diagnosi precoce (22, 25). Fin dalla giova-

ne età è apprezzabile un'aterosclerosi subclinica poli-vascolare che colpisce, in particolare, coronarie, carotidi e arterie femorali, con sviluppo precoce di malattia aterosclerotica cardiovascolare (ASCVD) (26, 29).

L'infarto miocardico acuto (IMA) è comune nei pazienti con HoFH, con una prevalenza del 15,1%. Inoltre, il 28,3% dei pazienti è sottoposto ad almeno una procedura di rivascolarizzazione. È interessante notare come l'età media di insorgenza di ASCVD è passata da 16,1 anni pre-1990 a 26,8 anni negli studi post-1990, in seguito all'introduzione di statine e altre terapie. Nonostante i miglioramenti terapeutici, la prevalenza dell'IMA non è mutata nel tempo, evidenziando come permanga in tali pazienti un rischio cardiovascolare residuo molto elevato (30).

Obiettivi terapeutici e terapie

In base al *consensus*, il target terapeutico raccomandato negli adulti è un livello di LDL-C ≤ 70 mg/dL, da abbassare a 55 mg/dL in caso di presenza di fattori di rischio addizionali o una concomitante diagnosi di ASCVD. Nei bambini e negli adolescenti senza segni di ASCVD l'obiettivo terapeutico di LDL-C è ≤ 115 mg/dL, ma nel caso di anamnesi positiva per ASCVD, il target deve essere diminuito (4, 31).

Tali valori sono molto ambiziosi e alquanto difficili da raggiungere nella pratica clinica: secondo Tromp *et al.* (21) solo il 12% dei pazienti adulti in trattamento ha valori di LDL-C ≤ 70 mg/dL.

Statine, ezetimibe e inibitori di PCSK9 costituiscono il cardine del trattamento delle ipercolesterolemie. Tuttavia, tali farmaci agiscono, almeno in parte, con un meccanismo che è dipendente dalla presenza e dalla funzionalità di LDLR: come è visibile nella *Figura 1*, al ridursi dell'attività di LDLR, si osserva una perdita di efficacia di tali terapie.

Fino allo scorso decennio, i pochi trattamenti farmacologici disponibili erano pertanto

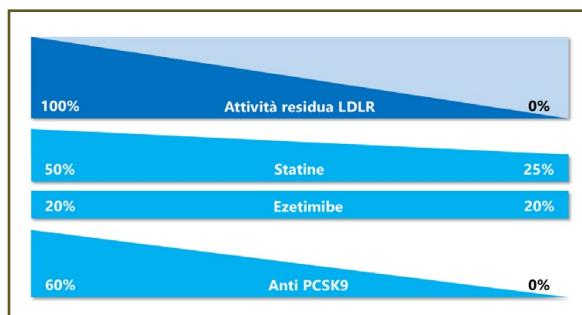


Figura 1 - Efficacia dei farmaci con meccanismo LDLR-dipendente in base all'attività residua di LDLR. Ripresa e modificata da Mohamed *et al.* (44).

insufficienti nel controllare la HoFH (32-39). L'unica alternativa disponibile, efficace nel ridurre la concentrazione plasmatica delle LDL, era rappresentata dall'aferesi lipoproteica (LA), una procedura invasiva che consiste nella rimozione extracorporea delle lipoproteine dal sangue (40-43).

La recente immissione in commercio di due nuovi farmaci, Evinacumab e Lomitapide, che agiscono in maniera del tutto indipendente da LDLR, ha permesso di rivoluzionare il trattamento della HoFH nel paziente adulto (37, 45-48).

La terapia deve essere avviata il prima possibile, idealmente già al momento della diagnosi. L'approccio iniziale prevede una combinazione di statina ad alta intensità ed ezetimibe; in seguito è poi possibile aggiungere un inibitore di PCSK9. Se la risposta è insufficiente dopo una o due iniezioni ($<15\%$ riduzione di LDL-C), occorre sospendere l'anti-PCSK9 e considerare, secondo le disponibilità, Lomitapide, Evinacumab o la LA. Inoltre, il paziente e i familiari devono essere educati al rispetto della dieta e alla conduzione di uno stile di vita sano.

Secondo Tromp *et al.* (21) con l'uso contemporaneo di cinque diversi trattamenti si ottiene una riduzione di LDL-C superiore all'85%. Da dati derivati dal registro LIPIGEN, il 77,6% dei pazienti riceve almeno un nuovo trattamento in aggiunta ai farmaci ipolipemizzanti tradizionali, garantendo una riduzione di LDL-C

superiore all'80%. Quando un anti-PSCK9, Lomitapide ed evinacumab sono somministrati insieme sono stati ottenuti i valori assoluti di LDL-C più bassi, inferiori a 90 mg/dL. Inoltre, la riduzione di LDL-C ottenuta grazie ai nuovi farmaci sembra ridurre significativamente il rischio cardiovascolare (49).

Il trattamento di HoFH nei pazienti pediatrici presenta delle ulteriori criticità: poiché Evinacumab e Lomitapide sono stati approvati per la somministrazione solo a partire dai 12 e 18 anni di età rispettivamente, in questi casi l'unico trattamento aggiuntivo alla terapia farmacologica tradizionale finora rimane la LA (50, 51).

Lomitapide: meccanismo d'azione ed evidenze cliniche

Lomitapide è una piccola molecola capace di inibire selettivamente la proteina di trasporto microsomiale dei trigliceridi (MTP), codificata dal gene *MTTP* (4q23) (52, 53).

La scoperta di MTP e l'idea di usarla come bersaglio terapeutico si devono allo studio dell'abetalipoproteinemia, una rara malattia metabolica autosomica recessiva caratterizzata dall'assenza di lipoproteine contenenti Apo B (chilomicroni e lipoproteine della cascata delle VLDL). Poiché in tali soggetti le LDL e ApoB non sono dosabili, si deduce che in essi il rischio di ASCVD sia alquanto basso, anche se ciò non è stato ancora dimostrato per la rarità della patologia (52-54). Nel 1992 la causa dell'abetalipoproteinemia è stata individuata nella perdita di funzione della MTP (55, 56). MTP è formata da due componenti in rapporto 1:1, una disolfuro isomerasi e una subunità attiva M. Le due subunità costituiscono tre regioni strutturali: una regione N-terminale e una regione centrale, che insieme interagiscono con il superdominio $\beta\alpha 1$ di ApoB, e una regione C-terminale, che lega e trasferisce i lipidi. Nella cellula MTP esplica la sua attività nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato di Golgi, dove funge da *chaperone* per stabilizzare l'ApoB na-

scente e facilitare il trasferimento dei lipidi dalla membrana del reticolo ad ApoB. In assenza di MTP, l'ApoB neosintetizzata viene presto ubiquitinata e degradata nel proteasoma. L'espressione di MTP è massima negli epatociti e negli enterociti, principali siti di produzione di VLDL e chilomicroni.

I livelli di MTP sono soggetti a variazioni giornaliere dovute all'influenza di numerosi fattori, tra cui l'insulina, che riduce la trascrizione di *MTTP*, e una dieta ricca di grassi, che ne incrementa l'espressione (54-57).

Nel 2012 la FDA ha approvato l'uso di Lomitapide come primo farmaco in grado di inibire MTP per l'uso clinico. Con un effetto dose-dipendente, Lomitapide riduce la sintesi di chilomicroni e di VLDL e, di conseguenza, anche i livelli di LDL.

In uno studio di fase 3 condotto su 23 pazienti adulti con HoFH, Lomitapide ha determinato una riduzione mediana di LDL-C plasmatico del 50% e un calo dei livelli di ApoB del 49% a 26 settimane. A 78 settimane l'effetto del farmaco era ancora significativo, con una riduzione dei livelli di LDL-C del 38% (58). Dei 23 pazienti, 17 hanno continuato la terapia anche al termine dello studio e alla settimana 126 presentavano una riduzione di LDL-C del 46%. Inoltre, alla settimana 246, ben 11 pazienti avevano ottenuto, almeno in un'occasione, un valore di LDL-C <70 mg/dL (59). Gli eventi avversi più frequenti, correlati al meccanismo d'azione del farmaco, sono stati disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito, dispepsia, costipazione e flatulenza), di intensità lieve e moderata; anche se alcuni eventi di grave entità hanno portato alla sospensione del farmaco. Comuni sono stati anche il riscontro di un aumento dei livelli di transaminasi e lo sviluppo di steatosi epatica.

Va sottolineato che la dose media di Lomitapide somministrata negli studi di fase 3 era superiore rispetto a quella utilizzata nella pratica clinica reale. Il registro LOWER ha confermato come l'incidenza e la gravità degli eventi avver-

si nella *real life* risultino inferiori rispetto a quanto osservato negli studi registrativi (46, 57). Nella coorte italiana di pazienti adulti l'effetto di Lomitapide sul fegato è stato valutato tramite *imaging* ecografico, evidenziando un aumento da lieve a moderato del grasso epatico; tuttavia, mediante elastografia è stato dimostrato come tale aumento non corrispondesse a un incremento della *stiffness* epatica (60). Lo studio retrospettivo pan-europeo, condotto su 75 pazienti HoFH, ha confermato l'efficacia a lungo termine di Lomitapide, con una riduzione mediana di LDL-C del 56% a 24 mesi, mantenuta al 59% anche dopo 9 anni di trattamento. Inoltre, nel 36% dei pazienti è stato possibile sospendere la LA. Lo studio pan-europeo ha suggerito anche una riduzione dei MACE, sebbene senza raggiungere la significatività statistica a causa dell'esiguità del campione (45).

Infine, l'efficacia di Lomitapide nei due sessi risulta comparabile, con una maggior incidenza di eventi avversi di natura gastrointestinale nel sesso femminile (61).

L'efficacia di Lomitapide non è influenzata dalla concomitante esecuzione di procedure di LA, permettendo la combinazione dei due trattamenti (62). Esistono dati contrastanti sull'effetto di Lomitapide su lipoproteina (a) e PCSK9, ma il farmaco sembra diminuire i livelli di TNF- α e IL-17 (63).

Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il profilo di sicurezza e di efficacia di Lomitapide nei pazienti pediatrici (5-17 anni) affetti da HoFH in terapia ipolipemizzante stabile.

Sono state analizzate le variazioni cliniche rilevate all'esame obiettivo e dei parametri biochimici e strumentali in seguito alla somministrazione di Lomitapide, alla massima dose tollerata, in associazione alla terapia standard con statine, ezetimibe e LA. Inoltre, è stata monitorata la comparsa di eventuali eventi avversi correlati al trattamento.

Materiali e metodi

Setting e popolazione dello studio

La popolazione oggetto di tale studio è costituita da quattro pazienti pediatrici con diagnosi genetica o clinica di HoFH.

Lo studio si è svolto presso l'Azienda Ospedale Università di Padova da agosto 2021 a gennaio 2024. Tutti i pazienti sono stati inizialmente arruolati nello studio internazionale multicentrico di fase 3 APH-19, a braccio singolo, *open-label* volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di Lomitapide in pazienti pediatrici affetti da HoFH in terapia ipolipemizzante stabile. Il protocollo dello studio APH-19 prevedeva un periodo di *run-in* di 6-12 settimane, seguito da una fase di *efficacy* di 24 settimane e da una fase di *safety* di 80 settimane. I pazienti arruolati nella fase di *run-in* sono stati 46, dei quali uno è deceduto per IMA prima di assumere il farmaco e due si sono volontariamente ritirati (64).

I quattro pazienti oggetto della nostra analisi rappresentano quindi il 9% della popolazione inclusa nello studio APH-19 e oltre la metà della coorte di pazienti italiani.

Lomitapide (Lojuxta[®]) è stata somministrata per via orale sotto forma di capsule rigide, disponibili nei dosaggi di 2, 5, 10 e 20 mg. Nel corso dello studio la dose è stata progressivamente incrementata, in base alla fascia di età di appartenenza (5-10, 11-15 e 16-17 anni), verificando per 4 settimane la tollerabilità prima di passare al dosaggio superiore. La dose massima prevista per le tre fasce di età era di 20, 40 e 60 mg rispettivamente. La massima dose tollerata (MTD), definita come la dose più alta priva di problemi di tollerabilità e sicurezza alla 24^a settimana, è stata poi mantenuta durante la fase di *safety*.

Tutti i pazienti hanno ricevuto un *counseling* nutrizionale e, per limitare il rischio di steatorrea, hanno adottato una dieta a basso contenuto di grassi (< del 20% di calorie totali derivate dai grassi o < di 30 g/die di grassi, a se-

condi di quale sia la quantità minore). È stata prescritta una supplementazione giornaliera di acidi grassi essenziali (acido linoleico 200 mg, ALA 210 mg, EPA 110 mg e DHA 80 mg), nutrienti che, non essendo trasportati dai chilomicroni, costituiscono una fonte alternativa di calorie. È stata inoltre raccomandata l'integrazione di vitamina E con 200 unità internazionali (UI) *die* per la fascia 5-8 anni e 400 UI per la fascia 9-17 anni.

Considerando che Lomitapide è un substrato del citocromo CYP3A4, l'uso concomitante di farmaci induttori forti o moderati di CYP3A4 è stato controindicato (65).

Ogni paziente ha eseguito 23 visite di controllo, di cui 3 nella fase di *run-in*, 7 nella fase di *efficacy*, 12 nella fase di *safety* e una visita di *follow-up*. Ad ogni visita ambulatoriale venivano eseguiti: esame clinico, prelievo ematico e, in determinati intervalli, accertamenti strumentali (ECG, ecocardiogramma, spirometria,

ecocolordoppler dei tronchi sovra aortici ed ecografia addominale).

Obiettivi

L'obiettivo primario di efficacia dello studio ha valutato la variazione di LDL-C rispetto al baseline alla settimana 24±3 giorni. Gli obiettivi secondari di efficacia includevano: la variazione media alla settimana 24 e alla settimana 104 dall'inizio di Lomitapide di colesterolo totale (CT), colesterolo non-HDL (non-HDL-C), trigliceridi (TG), Apo B e ApoA1; inoltre, sono stati registrati i cambiamenti nella terapia ipolipemizzante e nella frequenza delle sedute di LA e la percentuale di pazienti che ha raggiunto il *target* di LDL-C <135 mg/dL. Tra gli obiettivi clinici sono stati valutati la risoluzione o riduzione degli xantomosi.

Gli obiettivi di sicurezza includevano principalmente: la valutazione di eventi avversi, con particolare attenzione agli eventi seri o di interesse specifico (disturbi gastrointestinali e al-

Tabella I - Assetto lipidico e concentrazione delle lipoproteine al basale e dopo 24 e 104 settimane dall'inizio del trattamento con Lomitapide. Dati espressi come media±DS e intervallo (min-max). Le percentuali indicano la media delle variazioni percentuali rispetto al basale.

	Basale	W 24		W 104	
		Lomitapide 20 mg		Lomitapide 23,75±7,5 mg	
	Media±SD (Intervallo)	Media±SD (Intervallo)	Var. % basale	Media±SD (Intervallo)	Var. % basale
Colesterolo totale	375,3±50,9	239,8±88,6	-35,8%	314,5±70	-16,6%
	(332 - 433)	(122 - 309)		(261 - 417)	
Colesterolo non-HDL	344,5±54	206,3±85,5	-39,8%	276,3±73,2	-20,5%
	(295 - 407)	(90 - 279)		(217 - 382)	
LDL-C	324,4±52	198,5±82	-38,4%	267,6±74	-18,3%
	(276,2 - 383,4)	(86,6 - 268,6)		(206,2 - 374,2)	
Trigliceridi	100,5±11,8	38,8±18,5	-60,8%	43,3±7,4	-56,3%
	(93 - 118)	(17 - 56)		(38 - 54)	
HDL	30,8±5,3	33,5±8,7	8,0%	38,3±5,1	25,8%
	(26 - 38)	(26 - 46)		(33 - 44)	
Apo B	2,53±0,36	1,52±0,63	-39,8%	1,85±0,34	-27,1%
	(2,16 - 2,94)	(0,65 - 2,08)		(1,59 - 2,34)	
Apo A1	0,98±0,11	0,96±0,17	-2,8%	1,05±0,13	7,5%
	(0,86 - 1,13)	(0,8 - 1,2)		(0,92 - 1,19)	

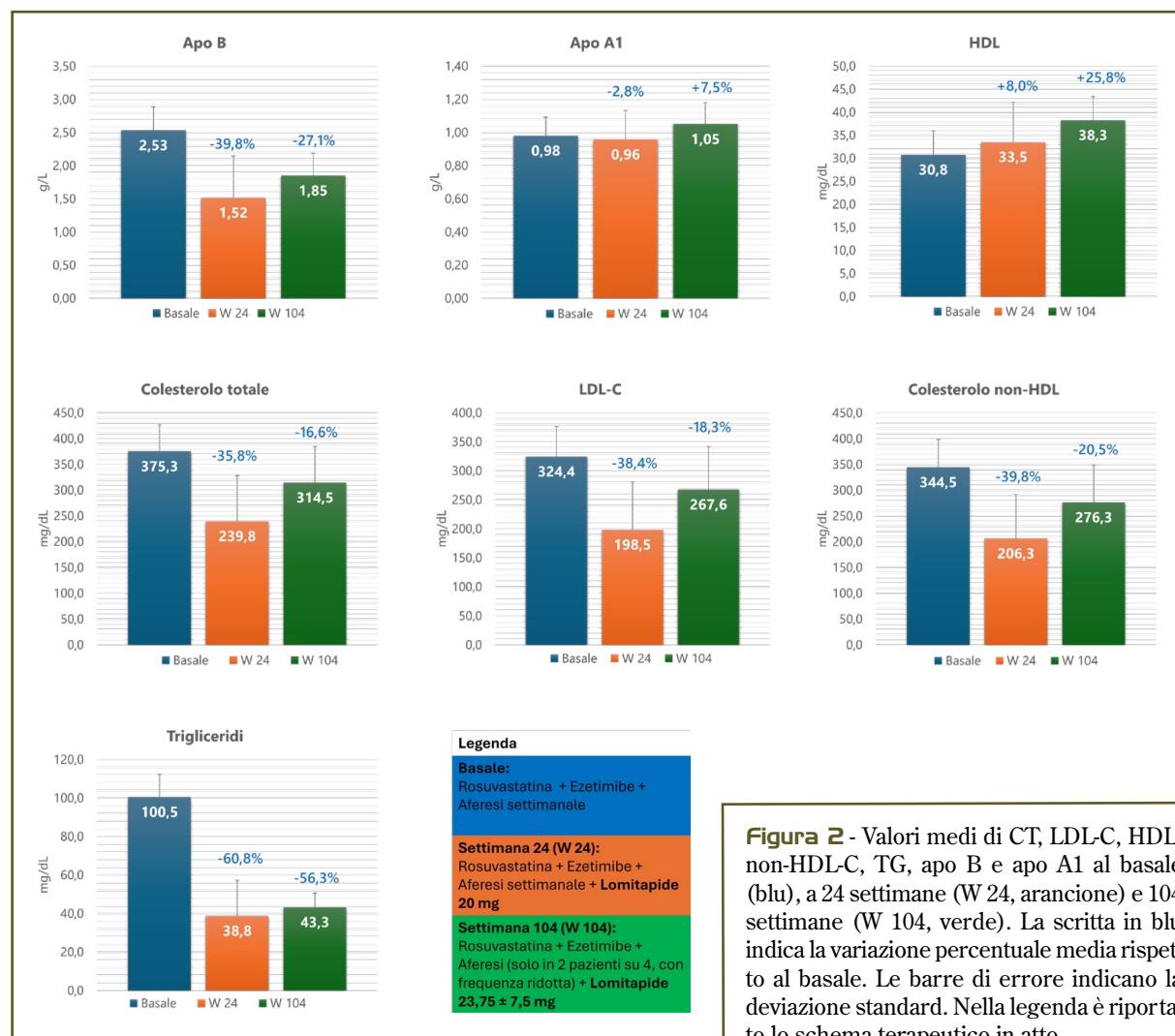
terazioni epatiche), e l'analisi degli eventi avversi correlati al trattamento in atto. Obiettivi secondari di sicurezza, specifici per la popolazione pediatrica, riguardavano gli effetti del trattamento sulla crescita e sulla maturazione puberale dei pazienti.

Statistica

I dati sono presentati come media \pm deviazione standard (DS) o media e intervallo (min-max). Tabelle e grafici sono stati elaborati con il software Microsoft Excel.

Risultati

Il nostro campione era costituito da 4 pazienti (2 maschi, 2 femmine) di etnia caucasica di età compresa tra 8 e 12 anni ($8,4 \pm 1,5$ anni, media \pm DS). In 3 pazienti la diagnosi di HoFH era stata confermata geneticamente, in un caso la diagnosi è stata clinica, secondo i criteri del *consensus* (4). Tutti i pazienti erano in trattamento con rosuvastatina (dosaggio compreso tra 5 e 20 mg) ed ezetimibe; inoltre, eseguivano sedute di LA a cadenza settimanale.



Nella *Tabella 1* sono riportate le medie dei valori di CT, non HDL-C, LDL-C, TG, HDL, Apo B e Apo A1 misurati a livello basale (W 0), dopo 24 e 104 settimane dall'inizio della terapia; di seguito sono rappresentate le rispettive variazioni (*Figura 2*).

La concentrazione basale media di LDL-C era di $324,4 \pm 52$ mg/dL (276,2 - 383,4 intervallo min-max, mg/dL). A 24 settimane, con una dose quotidiana di Lomitapide di 20 mg, la variazione media di LDL-C raggiunta è stata di -38,4%. Analogamente, si sono ridotte le concentrazioni di CT (-35,8%), non-HDL-C (-39,8%), Apo B (-39,8%) e TG (-60,8%), con un'ampia variabilità interindividuale.

Al termine della fase di *safety* (W 104), con una MTD media di Lomitapide di $23,75 \pm 7,5$ mg (dosaggio compreso tra 15 e 30 mg), si è osservato nell'intero gruppo una riduzione media di LDL-C rispetto ai valori basali di -18,3%, considerando anche che due pazienti avevano sospeso la LA in modo definitivo e altri due avevano ridotto la frequenza delle sedute a una ogni 2-3 settimane. In una paziente la concentrazione plasmatica di LDL-C è risultata inferiore a 115 mg/dL in 8 misurazioni, obiettivo terapeutico suggerito dal *consensus* (4). La stessa ha

riportato la riduzione più ampia di LDL-C rispetto al basale, pari a -88,4%, a 48 settimane, in assenza di LA.

In tutti i pazienti gli xantomi osservati al tempo zero sono regrediti.

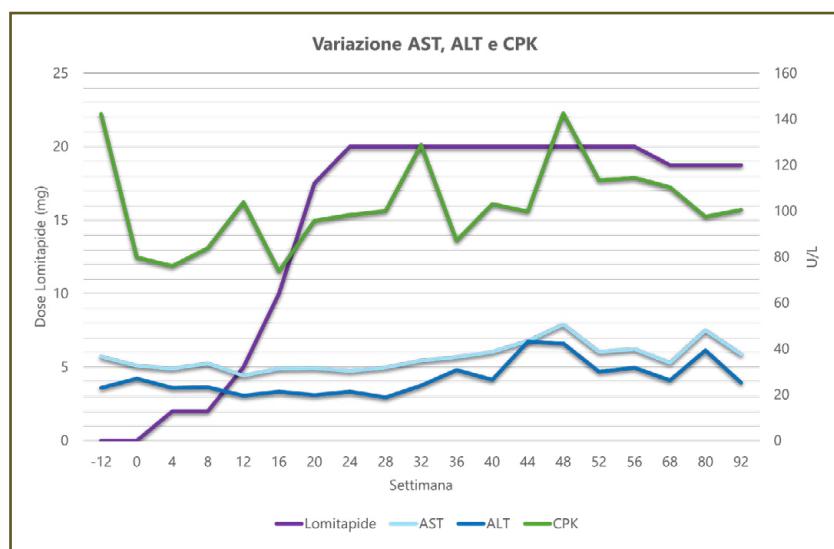
In tutti i 4 pazienti il farmaco è stato ben tollerato e non è stato registrato alcun evento avverso nel periodo di osservazione. Segnatamente, non è stata riferita la comparsa di sintomi di natura gastrointestinale né è stata registrata un'alterazione dei parametri di sicurezza epatici, come rappresentato nel grafico (*Figura 3*).

Per quanto concerne l'accumulo epatico di grassi è stata accertata la presenza, rispetto al basale, di segni ecografici di steatosi, giudicata *minima* o *lieve*, nei controlli eseguiti a 24, 52 e 104 settimane. La crescita dei pazienti è stata armonica. Non è stata riscontrata alcuna alterazione clinicamente significativa nei livelli ormonali, di acidi grassi essenziali e di vitamine liposolubili. La concentrazione di vitamina E, l'unica a essere stata supplementata, è risultata persistentemente elevata. ECG e spirometria sono risultati nella norma per l'età pediatrica.

Infine, tutti i quattro bambini sono riusciti a deglutire senza difficoltà le capsule, senza riferire problematiche di palatabilità.

Figura 3

Grafico lineare della variazione dei valori di alanina aminotransferasi (AST, linea azzurra), aspartato aminotransferasi (ALT, linea blu) e creatinfosfochinasi (CPK, linea verde) rispetto alla dose media di Lomitapide assunta (linea viola) nel periodo di osservazione dello studio.



Discussione

La HoFH è una patologia rara, ancora sotto-diagnosticata e ampiamente sotto-trattata per i limiti delle terapie convenzionali, la cui efficacia dipendente dal grado di espressione e attività di LDL-R.

Il *cholesterol burden*, cioè il “carico cumulativo” di colesterolo sufficiente allo sviluppo di ASCVD è pari a circa 160 mmol, valore raggiunto mediamente a 55 anni in un soggetto sano; un paziente HoFH, non trattato, raggiunge tale livello all’età di 12,5 anni (66). Ciò evidenzia l’importanza di iniziare un trattamento ipolipemizzante intensivo il più precocemente possibile.

L’introduzione di Lomitapide nell’armamentario terapeutico ha permesso di ottenere, sia nei pazienti adulti sia nei pazienti pediatrici, un’ulteriore riduzione di LDL-C, con un atteso beneficio clinico (45, 64, 67, 68).

Dati provenienti dal mondo reale sull’uso *off-label* di Lomitapide in 11 pazienti pediatrici sono già presenti in letteratura (69) e il *trial* multicentrico di fase 3 APH-19, condotto su 43 pazienti pediatrici, ha confermato la sicurezza e l’efficacia di Lomitapide nel ridurre LDL-C (64).

L’esperienza del nostro centro, la più ampia in Italia per numero di pazienti pediatrici HoFH trattati con Lomitapide, ha mostrato una riduzione media di LDL-C pari al -38,4% a 24 settimane. Pur non essendo statisticamente significativo a causa dell’esiguità del campione, tale risultato è coerente con il dato globale osservato nello studio APH-19 (variazione media di LDL-C -53,5%; 95% CI -61,6 a -45,4, $p<0,0001$) (64).

Superate le 24 settimane di trattamento con lomitapide è stato inoltre possibile ridurre la frequenza delle sedute di LA o sospendere definitivamente le procedure. Al termine dello studio, a 104 settimane, solo 2 pazienti su 4 eseguivano ancora sedute aferetiche, dilazionate ogni 2 o 3 settimane. Ciò potrebbe spiegare poiché, dopo 104 settimane, è stata osservata una riduzione percentuale media di LDL-C

di -18,3% rispetto al basale, inferiore rispetto al risultato a 24 settimane. Tuttavia, i benefici apportati dalla minore frequenza o sospensione della LA sulla qualità di vita dei pazienti sono stati significativi: riduzione dei rischi procedurali, minore impatto scolastico e sociale, possibilità di svolgere attività sportive e maggiore serenità familiare.

Analogamente a quanto osservato nel *trial*, Lomitapide ha determinato una riduzione dei livelli di colesterolo totale, ApoB, colesterolo non-HDL e trigliceridi a 24 settimane.

Lomitapide si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli di LDL-C, ma attualmente mancano dati conclusivi sull’efficacia del farmaco nella riduzione degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e del miglioramento della sopravvivenza nei pazienti HoFH. Nel tentativo di colmare tale lacuna, Leipold *et al.* (70). hanno elaborato un modello basato sulla coorte reale di pazienti sudafricani con HoFH. È stata condotta un’analisi su 500 pazienti virtuali per stimare l’effetto di Lomitapide sulla sopravvivenza e sull’età del primo MACE, utilizzando un valore conservativo di riduzione di LDL-C (-38%), ricavato dallo studio registrativo di fase 3 pubblicato nel 2013 da Cuchel *et al.* (58). Da tale simulazione è stato quindi stimato un incremento mediano della sopravvivenza pari a 11,2 anni nei pazienti con HoFH che assumono Lomitapide a partire dai 18 anni di età, con un ritardo dell’esordio del primo MACE di 5,7 anni. È probabile che questo modello sotto-estimi i benefici di Lomitapide, dato che studi più recenti, come quello multicentrico europeo di D’Erasmo *et al.* (71). riportano riduzioni medie di LDL-C fino al 60%. Inoltre, un trattamento iniziato in età pediatrica, come nel nostro caso, potrebbe comportare benefici ancora maggiori in termini di *outcomes* cardiovascolari.

La capacità di Lomitapide di invertire la storia naturale della patologia aterosclerotica è stata dimostrata da dati preclinici ottenuti su modelli murini, in cui la somministrazione di

Lomitapide ha comportato la riduzione della superficie delle placche aterosclerotiche, la diminuzione di infiammazione e stress ossidativo e il miglioramento della funzionalità endoteliale (72). Per quanto tali evidenze siano incoraggianti saranno necessari ulteriori studi sull'uomo per confermare tali effetti.

Per quanto riguarda la sicurezza, nei 4 pazienti osservati il farmaco è stato ben tollerato e non sono stati riportati eventi avversi. Nello studio APH-19, nella fase di *efficacy* di 24 settimane, diarrea o dolore addominale sono stati riportati rispettivamente nel 47% e 42% dei pazienti, mentre un aumento delle transaminasi si è verificato nel 37%; solo 5 (12%) pazienti hanno manifestato eventi avversi di natura gastrointestinale o epatica di particolare rilievo. I dati recentemente presentati all'Congresso EAS 2025, riguardanti la fase di *safety* a 104 settimane dello studio APH-19, hanno confermato un buon profilo di sicurezza, con livelli di grasso epatico rimasti stabili tra la settimana 24 e la settimana 104 (rispettivamente $9,0\% \pm 5,9$ e $8,39\% \pm 5,1$; media \pm DS). Inoltre, BMI, altezza, peso, ormoni sessuali e vitamine liposolubili si sono mantenuti nei limiti per età durante tutto il periodo di osservazione (73).

Al termine dello studio i nostri pazienti hanno avuto accesso all'*expanded access program* e hanno continuato ad assumere Lomitapide con il cosiddetto uso compassionevole.

Come dimostrato dal trial APH-19 e da una recente revisione di Arca *et al.* (74). Lomitapide è efficace nel ridurre i livelli di LDL-C nei pazienti HoFH adulti e pediatrici e ha un profilo di sicurezza accettabile. Dato il profilo di rischio-beneficio favorevole Lomitapide si avvia quindi a essere integrato definitivamente nell'algoritmo terapeutico della HoFH.

Nella valutazione della possibilità di introdurre Lomitapide nella pratica clinica si devo-

no, però, considerare anche degli aspetti farmacoeconomici. L'elevato costo annuale (circa 379.600\$ annui) costituisce un limite importante alla diffusione del suo uso, specialmente nei paesi a basso reddito. A confronto, la LA ha un costo medio annuo in Italia di 100.000€, che può ridursi ulteriormente nei pazienti adulti grazie alla riduzione della frequenza delle sedute e l'impiego di materiali e macchinari più economici (75). Tuttavia, tale analisi dovrebbe tenere conto dei costi indiretti, di difficile quantificazione, che comprendono: le complicanze mediche procedurali, il trasporto del malato, le giornate lavorative perse, prima dai genitori e poi dai pazienti stessi, e l'influenza negativa che la LA ha sulle opportunità lavorative e di carriera sia dei genitori sia dei pazienti.

In conclusione, l'esperienza del nostro centro ha confermato nella fase di *efficacy* di 24 settimane una robusta riduzione di LDL-C con un ottimo profilo di tollerabilità di Lomitapide. Solo una paziente ha raggiunto il target raccomandato di LDL-C <115 mg/dL; tuttavia, occorre considerare come significativo successo in termini di efficacia anche la riduzione/sospensione delle sedute di LA.

I limiti principali di tali risultati sono legati al numero esiguo del campione, per cui si rimanda alle conclusioni dello studio APH-19. Inoltre, pur essendoci in letteratura dati sull'uso di Lomitapide con un *follow up* fino a 9 anni, sarà necessario valutare gli effetti del farmaco a lungo termine nei pazienti pediatrici, con particolare attenzione sull'efficacia nella riduzione dei MACE e sulla sicurezza epatica.

L'associazione con Evinacumab, inibitore di angiopoietina 3 (ANGPTL3) potrebbe rappresentare il prossimo passo per abbattere i livelli di LDL-C nei nostri pazienti, aiutandoli a raggiungere i target di LDL-C raccomandati (76).

RIASSUNTO

Introduzione. L'ipercolesterolemia Familiare Omozigote (HoFH) è una malattia genetica rara, caratterizzata da livelli di colesterolo LDL (LDL-C) >400 mg/dL, causata da mutazioni nel gene del recettore delle LDL o altri geni che ne regolano il funzionamento. I pazienti presentano malattia aterosclerotica cardiovascolare precoce e, se non trattati, hanno una spettanza di vita inferiore a 20 anni.

Lomitapide è un inibitore orale della proteina di trasporto microsomiale dei trigliceridi (MTP), che riduce la produzione di lipoproteine contenenti apo-B nel fegato e nell'intestino, comportando una riduzione di LDL-C indipendente dall'attività residua di LDLR.

Scopo dello studio. Valutare la sicurezza e l'efficacia dell'uso di Lomitapide nei pazienti pediatrici in terapia ipolipemizzante stabile a 24 e 104 settimane.

Materiali e metodi. Sono stati valutati 4 pazienti pediatrici, di età compresa tra 8 e 12 anni, affetti da HoFH in cura presso l'Azienda Ospedale Università di Padova. I pazienti hanno inizialmente assunto Lomitapide nell'ambito dello studio internazionale multicentrico *open-label* APH-19 e hanno poi proseguito la terapia tramite *expanded access program*.

Risultati. Lomitapide alla dose massima tollerata compresa tra 15 e 30 mg al giorno, in aggiunta alla terapia standard, ha ridotto la concentrazione di LDL-C in media del 38,4% (324,4±52 mg/dL vs 198,5±82 mg/dL; media±DS) a 24 settimane. Non sono stati riscontrati eventi avversi. In aggiunta, Lomitapide ha consentito di dilazionare l'aferesi delle lipoproteine in 2 bambini e sospenderla in altri 2.

Conclusioni. L'uso di Lomitapide è risultato sicuro, ben tollerato ed efficace nel ridurre LDL-C nei pazienti pediatrici.

Parole chiave: *Ipercolesterolemia Familiare Omozigote, Lomitapide, uso pediatrico.*

Bibliografia

1. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75(20): 2553-2566. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057.
2. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020; 141(22): 1742-1759. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
3. Brunham LR, Hegele RA. What Is the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia? *ATVB*. 2021; 41(10): 2629-2631. doi:10.1161/ATVBAHA.121.316862.
4. Cuchel M. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolemia: new treatments and clinical guidance. Published online 2023.
5. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(4): 431-438. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179564.
6. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem*. 1974; 249(16): 5153-5162.
7. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolemia. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16(1): 9-20. doi:10.1038/s41569-018-0052-6.
8. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003; 34(2): 154-156. doi:10.1038/ng1161.
9. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S. The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene*. 2015; 555(1): 23-32. doi:10.1016/j.gene.2014.09.020.
10. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atherosclerosis Supplements*. 2017; 29: 17-24. doi:10.1016/j.atherosclerosisup.2017.07.002.
11. Filigheddu F, Quagliarini F, Campagna F, et al. Prevalence and clinical features of heterozygous carriers of autosomal recessive hypercholesterolemia in Sardinia. *Atherosclerosis*. 2009; 207(1): 162-167. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.027.
12. Chaudhry A, Trinder M, Vesely K, et al. Genetic Identification of Homozygous Familial Hypercholesterolemia by Long-Read Sequencing Among Patients With Clinically Diagnosed Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circ Genom Precis Med*. 2023; 16(2): e003887. doi:10.1161/CIRGEN.122.003887.
13. Di Taranto MD, Fortunato G. Genetic Heterogeneity of Familial Hypercholesterolemia: Repercussions for Molecular Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(4): 3224. doi:10.3390/ijms24043224.
14. van den Bosch SE, Corpeleijn WE, Hutten BA, Wieg-

- man A. How Genetic Variants in Children with Familial Hypercholesterolemia Not Only Guide Detection, but Also Treatment. *Genes (Basel)*. 2023; 14(3): 669. doi:10.3390/genes14030669.
15. Rocha VZ, Tada MT, Chacra APM, Miname MH, Mizuta MH. Update on Sitosterolemia and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2023; 25(5): 181-187. doi:10.1007/s11883-023-01092-4.
 16. Tada H, Kojima N, Takamura M, Kawashiri M aki. Sitosterolemia. In: *Advances in Clinical Chemistry*. Vol 110. Elsevier; 2022: 145-169. doi:10.1016/bs.acc.2022.06.006.
 17. Korbelius M, Kuentzel KB, Bradić I, Vujić N, Kratky D. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. *Trends in Molecular Medicine*. 2023; 29(6): 425-438. doi:10.1016/j.molmed.2023.03.001.
 18. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency - An under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014; 235(1): 21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.
 19. Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Disease-Modifying Treatments. *JAT*. 2021; 28(9): 905-925. doi:10.5551/jat.RV17055.
 20. DeBarber AE, Duell PB. Update on cerebrotendinous xanthomatosis. *Curr Opin Lipidol.* 2021; 32(2): 123-131. doi:10.1097/MOL.0000000000000740.
 21. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolemia: retrospective cohort study. *The Lancet*. 2022; 399(10326): 719-728. doi:10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
 22. Chamli A, Zaouak A, Frioui R, Fenniche S, Hammami H. Familial homozygous hypercholesterolemia with arcus cornea and xanthomas: A rare but serious entity. *Clin Case Rep.* 2023; 11(3): e7024. doi:10.1002/CCR.7024.
 23. Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I. Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. *Rheumatology*. 2013; 52(4): 599-608. doi:10.1093/rheumatology/kes395.
 24. Soslowsky LJ, Fryhofer GW. Tendon Homeostasis in Hypercholesterolemia. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 920: 151-165. doi:10.1007/978-3-319-33943-6_14.
 25. Al Aboud AM, Shah SS, Blair K, Al Aboud DM. Xanthelasma Palpebrarum. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed March 8, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531501/>.
 26. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *European Heart Journal*. 2018; 39(14): 1162-1168. doi:10.1093/eurheartj/exx317.
 27. Ibrahim H, Saad H, Abdelaziz O, Abdelmohsen G. Early echocardiographic signs of cardiovascular affection in pediatric familial hypercholesterolemia. *Eur J Pediatr.* 2023; 182(10): 4389-4397. doi:10.1007/s00431-023-05094-x.
 28. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, et al. Longitudinal Evaluation and Assessment of Cardiovascular Disease in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2008; 102(11): 1438-1443. doi:10.1016/j.amjcard.2008.07.035.
 29. Santos RD, Miname MH, Martinez LRC, et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis*. 2008; 197(2): 910-915. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.017.
 30. Kramer AI, Akioyamen LE, Lee S, et al. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022; 29(5): 817-828. doi:10.1093/eurjpc/zwab224.
 31. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
 32. Bajaj A, Cuchel M. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JAT*. 2022; 29(8): 1125-1135. doi:10.5551/jat.RV17065.
 33. Santos RD, Cuchel M. LDL-C-Lowering Therapies for Adults and Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Challenges and Successes. *Circulation*. 2024; 149(5): 363-366. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067241.
 34. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, et al. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008; 197(1): 400-406. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.028.
 35. Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, et al. Efficacy of Rosuvastatin in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Association With Underlying Genetic Mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(9): 1162-1170. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.058.
 36. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002; 105(21): 2469-2475. doi:10.1161/01.cir.0000018744.58460.62.
 37. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 383(8): 711-720. doi:10.1056/NEJMoa2004215.
 38. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy

- and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(2): 131-142. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.027.
39. Raal F, Durst R, Bi R, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2024; 149(5): 354-362. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.122.063460.
40. Thompson GR. The scientific basis and future of lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial*. 2022; 26(1): 32-36. doi:10.1111/1744-9987.13716.
41. Bhoj VG, Sachais BS. Lipoprotein Apheresis. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17(7): 39. doi:10.1007/s11883-015-0516-7.
42. Schettler VJJ, Peter C, Zimmermann T, et al. The German Lipoprotein Apheresis Registry-Summary of the ninth annual report. *Ther Apher Dial*. 2022; 26(S1): 81-88. doi:10.1111/1744-9987.13780.
43. Safarova MS, Moriarty PM. Lipoprotein Apheresis: Current Recommendations for Treating Familial Hypercholesterolemia and Elevated Lipoprotein(a). *Curr Atheroscler Rep*. 2023; 25(7): 391-404. doi:10.1007/s11883-023-01113-2.
44. Mohamed F, Seedat F, Raal FJ. Novel therapies for familial hypercholesterolemia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2021; 28(2): 188-195. doi:10.1097/MED.0000000000000590.
45. D'Erasmo L, Steward K, Cefalù AB, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: the pan-European retrospective observational study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022; 29(5): 832-841. doi:10.1093/eurjpc/zwab229.
46. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *Journal of Clinical Lipidology*. 2020; 14(6): 807-817. doi:10.1016/j.jacl.2020.08.006.
47. Shamsudeen I, McCrindle BW, Hegele RA. Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia With ANGPTL3 Inhibitor, Evinacumab. *JCEM Case Rep*. 2023; 1(3): luad058. doi:10.1210/jcemcr/luad058.
48. White RT, Sankey KH, Nawarskas JJ. Evinacumab-dgnb (Evkeeza-REGN1500), A Novel Lipid-Lowering Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Cardiol Rev*. 2024; 32(2): 180-185. doi:10.1097/CRD.0000000000000522.
49. D'Erasmo L, Bini S, Casula M, et al. Contemporary lipid-lowering management and risk of cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolemia: insights from the Italian LIPIGEN Registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. Published online February 20, 2024: zwa036. doi:10.1093/eurjpc/zwa036.
50. Reijman MD, Kusters DM, Groothoff JW, et al. Clinical practice recommendations on lipoprotein apheresis for children with homozygous familial hypercholesterolemia: an expert consensus statement from ERKNet and ESPN. *medRxiv*. Published online November 15, 2023: 2023. 11.14.23298547. doi:10.1101/2023.11.14.23298547.
51. Taylan C, Weber LT. An update on lipid apheresis for familial hypercholesterolemia. *Pediatr Nephrol*. 2023; 38(2): 371-382. doi:10.1007/s00467-022-05541-1.
52. Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Contemporary aspects of the biology and therapeutic regulation of the microsomal triglyceride transfer protein. *Circ Res*. 2015; 116(1): 193-205. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304637.
53. Rajan S, Hofer P, Christiano A, et al. Microsomal triglyceride transfer protein regulates intracellular lipolysis in adipocytes independent of its lipid transfer activity. *Metabolism*. 2022; 137: 155331. doi:10.1016/j.metabol.2022.155331.
54. Walsh MT, Hussain MM. Targeting microsomal triglyceride transfer protein and lipoprotein assembly to treat homozygous familial hypercholesterolemia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017; 54(1): 26-48. doi:10.1080/10408363.2016.1221883.
55. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science*. 1992; 258(5084): 999-1001. doi:10.1126/science.1439810.
56. Wetterau JR, Zilversmit DB. A triglyceride and cholesteryl ester transfer protein associated with liver microsomes. *J Biol Chem*. 1984; 259(17): 10863-10866.
57. Stefanutti C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22(8): 38. doi:10.1007/s11883-020-00858-4.
58. Cuchel M, Meagher EA, Du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2013; 381(9860): 40-46. doi:10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
59. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017; 136(3): 332-335. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208.
60. Larrey D, D'Erasmo L, O'Brien S, Arca M, the Italian Working Group on Lomitapide. Long term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia. *Liver International*. 2023; 43(2): 413-423. doi:10.1111/liv.15497.
61. Pavanello C, Supressa P, Castiglione S, et al. Sex-re-

- lated differences in response to lomitapide in HoFH: A subanalysis of the Pan-European Lomitapide retrospective observational study. *Atherosclerosis*. 2025; 401: 119089. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.119089.
62. Stefanutti C, Blom DJ, Averna MR, et al. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia - A post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis*. 2015; 240(2): 408-414. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.014.
63. Lupo MG, Arcidiacono D, Zaramella A, et al. Lomitapide does not alter PCSK9 and Lp(a) levels in homozygous familial hypercholesterolemia patients: Analysis on cytokines and lipid profile. *Atherosclerosis Plus*. 2021; 43: 7-9. doi:10.1016/j.athplu.2021.05.001.
64. Masana L, Zambon A, Schmitt CP, et al. Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19): results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2024; 12(12): 880-889. doi:10.1016/S2213-8587(24)00233-X
65. Lojuxta Product Information. Published online November 6, 2023.
66. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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*. 2013; 34(45): 3478-3490a. doi:10.1093/eurheartj/eht273.
67. Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol*. 2024; 21(10): 701-716. doi:10.1038/s41569-024-01039-5.
68. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011; 124(20): 2202-2207.
- doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523.
69. Ben-Omrani T, Masana L, Kolovou G, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther*. 2019; 36(7): 1786-1811. doi:10.1007/s12325-019-00985-8.
70. Leipold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(17): 1843-1850. doi:10.1177/2047487317730473.
71. Cefalù AB, D'Erasmo L, Iannuzzo G, et al. Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome. *Atherosclerosis*. 2022; 359: 13-19. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.08.017.
72. Munkhsaikhan U, Kwon YI, Sahyoun AM, et al. The Beneficial Effect of Lomitapide on the Cardiovascular System in LDLr-/- Mice with Obesity. *Antioxidants*. 2023; 12 (6): 1287. doi:10.3390/antiox12061287.
73. Masana L. Lomitapide in paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) – analysis of long-term (104-week) safety and efficacy from the aph-19 study. Oral presentation presented at: EAS Congress 2025; May 6, 2025; Glasgow, Scotland (UK).
74. Arca M, D'Erasmo L, Cuchel M, et al. Long-term experience with lomitapide treatment in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Over ten years of efficacy and safety data. *Journal of Clinical Lipidology*. Published online March 2025: S1933287425000686. doi:10.1016/j.jacl.2025.03.015.
75. Wang A, Richhariya A, Gandra SR, et al. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *JAHA*. 2016; 5(7): e003294. doi:10.1161/JAHA.116.003294.
76. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2024; 149(5): 343-353. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529.