

Opzioni terapeutiche nell'ipercolesterolemia familiare omozigote: il ruolo della lomitapide

Angelo Baldassare Cefalù, Antonina Giammanco

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile,
di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università di Palermo

RIASSUNTO

Background. La Lomitapide (Juxtapid® negli USA e Lojuxta® in Europa) è il primo inibitore della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) approvato come farmaco innovativo per la gestione dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). Agisce legandosi direttamente e selettivamente a MTP riducendo così l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine contenenti apo-B sia nel fegato che nell'intestino.

Obiettivi. Questa rassegna ha lo scopo di riassumere le recenti conoscenze sulla lomitapide nella gestione della HoFH.

Risultati. L'efficacia e la sicurezza della lomitapide sono stati valutati in diversi studi clinici ed è stata dimostrata una riduzione media dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) superiore al 50%. Sebbene i più comuni eventi avversi siano gastrointestinali ed epatici, la lomitapide presenta generalmente una buona tollerabilità. Per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della lomitapide, è stato istituito il registro LOWER (identificativo ClinicalTrials.gov: NCT02135705), allo scopo di acquisire informazioni sui pazienti HoFH trattati con lomitapide nell'ambito della pratica clinica di "real life".

Conclusioni. La lomitapide rappresenta un farmaco innovativo ed efficace per il trattamento della HoFH. Dati di sicurezza a lungo termine, l'utilizzo di lomitapide in età pediatrica e in gravidanza necessitano di ulteriori approfondimenti.

Keywords: HoFH, Lomitapide, Registro LOWER, inibizione di MTP, SNPs di MTP.

INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH) omozigote è un raro disordine del metabolismo lipoproteico caratterizzato da livelli molto elevati di LDL-C che se non

trattati sono responsabili di manifestazioni precoci di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica. Difetti genetici nei geni coinvolti nel metabolismo intracellulare del colesterolo sono responsabili di questo disordine. Mutazioni con perdita di funzione nel gene codificante per il recettore delle LDL (LDLR) ne rappresentano la causa principale (ADH-1; OMIM 606945). Come risultato di diversi tipi di mutazioni, l'attività di LDL-R può variare, caratterizzando così sia mutazioni recettore-negative che

Autori corrispondenti

Angelo Baldassare Cefalù
E-mail: abaldassare.cefalu@unipa.it

Antonina Giammanco
E-mail: agiamman@gmail.com

mutazioni recettore-difettive sulla base dell'attività recettoriale residua (<5% o >5% della funzione fisiologica, rispettivamente). Meno frequentemente mutazioni a carico del gene APOB (ADH-2, conosciuta anche come apolipoproteine B familiare difettiva – FDB, OMIM 107730) (1-3) e mutazioni con guadagno di funzione della pro-proteina convertasi subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) (ADH-3, OMIM 607786) causano tale disordine. I pazienti HoFH portatori della stessa mutazione su due alleli dello stesso gene sono omozigoti veri e si distinguono dai portatori di due diverse mutazioni nello stesso gene (eterozigote composto) e soggetti portatori di due diverse mutazioni in due geni candidati (doppio eterozigote) (4). Un'altra rara forma di HoFH è quella recessiva, causata da mutazioni del gene che codifica per la proteina-1 adattatrice del recettore delle LDL (LDLRAP1; nota anche come ARH), che è coinvolta nel meccanismo di endocitosi del recettore delle LDL epatico (ARH - OMIM 608813) (5). La prevalenza di HoFH è stata storicamente stimata pari a 1:1.000.000 a livello globale, anche se in alcune aree geografiche come Sudafrica (1:30.000), Quebec (1:275.000), Libano (1:100.000) e Giappone (1:171.167) la frequenza è molto elevata alta a causa di un effetto fondatore (6, 7). Nuovi dati suggeriscono che la prevalenza di HoFH potrebbe essere sottostimata e la reale prevalenza si attesterebbe su 1:160.000-300.000 (8). Le manifestazioni cliniche della HoFH sono eterogenee e si basano sull'attività residua del recettore delle LDL (recettore-negativa [<5%] versus recettore-difettiva [5-35%]) (9). I soggetti affetti solitamente hanno livelli plasmatici molto elevati di LDL-C (500-1000 mg/dl), xantomi (depositi tendinei di colesterolo), xantomi cutanei (papule giallastre, placche o noduli dovuti all'accumulo di colesterolo nel derma e nell'ipoderma) e malattia cardiovascolare su base aterosclerotica ad esordio precoce (prima-seconda decade di vita) che coinvolge principalmente le arterie coronarie e la valvola aortica (9). I pazienti affetti da HoFH con attività recettoria-

le di LDLR residua variabile mostrano una ampia variabilità di livelli plasmatici di LDL-C e di manifestazioni cliniche cardiovascolari (10).

Sebbene la terapia ipolipemizzante convenzionale, inclusa la LDL-afèresi, ha migliorato la gestione terapeutica della HoFH, il controllo a lungo termine degli *outcomes* rappresenta ancora una sfida aperta e pertanto sono necessari ulteriori approcci terapeutici. L'avanzamento delle conoscenze sui meccanismi di regolazione dei livelli del colesterolo LDL ha aperto nuovi scenari per la gestione della HoFH. MTP svolge un ruolo centrale nell'assemblaggio e nella secrezione delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e dei chilomicroni (CM) nel fegato e nell'intestino e la sua inibizione è quindi un target farmacologico. La Lomitapide (Juxtapid® in US e Lojuxta® in Europa) è un inibitore selettivo della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) approvato dalle autorità regolatorie del farmaco in 35 Paesi per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (11-13). L'efficacia e la sicurezza di lomitapide sono state valutate e confermate in studi clinici di fase 2 e 3 (15) ed il suo uso nella pratica clinica ha mostrato una riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL di più del 50% (13). L'obiettivo di questa rassegna è di discutere le recenti novità su lomitapide e il suo utilizzo nella gestione della HoFH.

■ TERAPIE DISPONIBILI

I pazienti HoFH necessitano di una terapia ipolipemizzante impegnativa, basata sul trattamento farmacologico convenzionale associato alla LDL-afèresi (2, 16-18). Il trattamento intensivo con statine ad alta efficacia (rosuvastatina o atorvastatina) in associazione ad ezetimibe non consente di raggiungere i goals di LDL-C raccomandati (19-21) e la maggior parte dei pazienti HoFH ha la necessità di sottoporsi a procedure di LDL-afèresi a cadenza settimanale o bisettimanale (22-24). Tuttavia, circa il 50% dei pazienti mostra una progressione dell'aterosclerosi ed

eventi cardiovascolari maggiori (17, 18, 24-28). Inoltre, l'afèresi lipoproteica non è disponibile in tutti i Paesi e diversi fattori possono ostacolarne l'uso (ad esempio i costi, la presenza di personale sanitario qualificato per eseguire la procedura, la necessità di mantenere un accesso vascolare adeguato) (24). I sequestranti degli acidi biliari e la niacina rappresentano raramente un'opzione nel trattamento ipolipemizzante della HoFH (11, 19, 20) ed i fibrati possono essere usati nei pazienti con livelli plasmatici di trigliceridi elevati (22). Emerge la necessità di sviluppare ulteriori approcci per la gestione a lungo termine dei pazienti HoFH. Recentemente, sono state sviluppate nuove terapie per il trattamento della HoFH che si basano sull'inibizione di PCSK9 mediante anticorpi mono-

clonali (Alirocumab, Evolocumab) e oligonucleotidi antisenso (inclisiran); inibizione con oligonucleotidi antisenso di ApoB (Mipomersen), inibitori mediante anticorpi monoclonali di ANGPTL3 (evinacumab) e inibitori della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) (Lomitapide), che rappresenta il fulcro principale di questa rassegna (Tabella 1).

■ INIBITORI DI PCSK9

La pro-proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) è una serino-proteasi espressa negli epatociti, nelle cellule mesenchimali renali, nell'intestino e nei neuroni telencefalici embrionali (29). PCSK9 gioca un ruolo centrale nella regolazione dell'omeostasi del

Farmaco	Meccanismo	Principale effetto negli HoFH	Eventi avversi	Commenti
Lomitapide	Ridotta secrezione di lipoproteine contenenti ApoB da parte del fegato tramite l'inibizione di MTP	Riduzione di: LDL-C (50%) ApoB (49%) TG (45%)	Steatosi epatica Disturbi gastrointestinali Incremento degli indici di funzionalità epatica	Approvazione da FDA ed EMA per la HoFH. Disponibile in Italia per i pazienti affetti da ipercolesterolemia primitiva in aggiunta alla terapia ipolipemizzante convenzionale o nell'ipercolesterolemia primitiva nei pazienti intolleranti alla terapia ipolipemizzante standard
Inibitori di PCSK9	Inibizione di PCSK9 mediante MAb	Riduzione di LDL-C (20%-30%)	Reazioni sul sito di iniezione Sintomi simil-influenzali	In Italia, Evolocumab è approvato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote. Maggiore efficacia nei pazienti HoFH portatori di mutazioni difettive del gene LDLR. Alirocumab non è attualmente approvato per il trattamento della HoFH
Mipomersen	Inibizione della sintesi di ApoB	Riduzione di: LDL-C (20%-50%) TG (variabile) lipoprotein(a) (30%)	Reazioni sul sito di iniezione Sintomi simil-influenzali Incremento degli indici di funzionalità epatica Steatosi epatica	Approvazione da FDA per la HoFH in aggiunta alla terapia ipolipemizzante convenzionale. Non disponibile in Italia
Inclisiran	Inibizione di PCSK9 mediante siRNA	Riduzione di LDL-C (12%-37%)	Reazioni sul sito di iniezione	Trattati 4 pazienti nel corso del "Proof of Concept" trial Orion 2. Programmato studio di fase 3 a braccio unico in aperto
Evinacumab	Inibizione di ANGPTL-3	Riduzione di: LDL-C (~47%) TG (~50%)	Sintomi simil-influenzali	Studio Pilota di fase III. Somministrazione per via endovenosa

Abbreviazioni: ApoB, Apolipoproteina B; HeFH, ipercolesterolemia familiare eterozigote; HoFH, Ipercolesterolemia Familiare omozigote; LDL-C, colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità); HDL-C, colesterolo HDL lipoproteine ad alta densità; MTP, proteina di trasferimento microsomiale di trigliceridi; TG, trigliceridi; LLT, Lipid Lowering Therapy; FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; PCSK9, Pro-proteina convertasi subtilisin-kexine; CETP, proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo; ANGPTL-3, Angiopoietin-like protein 3.

colesterolo inducendo la degradazione endosomiale e lisosomiale di LDL-R (29). Mutazioni con guadagno di funzione a trasmissione autosomica dominante del gene PCSK9 causano ipercolesterolemia familiare (FH) (26), mentre varianti con perdita di funzione sono associate ad ipocolesterolemia con effetto protettivo nei confronti della malattia coronarica (30, 31). Il ruolo chiave di PCSK9 nella degradazione di LDL-R ha indirizzato l'interesse scientifico sullo sviluppo di farmaci per ridurre i livelli di colesterolo LDL. L'uso di anticorpi monoclonali anti-PCSK9 hanno eccezionalmente migliorato la gestione dell'ipercolesterolemia (32). Due anticorpi interamente umanizzati anti-PCSK9, evolocumab ed alirocumab, hanno mostrato di ridurre efficacemente il colesterolo LDL e gli eventi cardiovascolari in diversi gruppi di pazienti (pazienti FH, soggetti non adeguatamente controllati dalla massima dose tollerata di statina ed intolleranti alle statine) (33-35). Lo studio TESLA (Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities) è stato disegnato per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di evolocumab nei pazienti HoFH (36). Otto pazienti HoFH con mutazioni null o difettive di LDL-R sono stati arruolati e trattati con evolocumab (420 mg ogni 4 settimane) e dopo 12 settimane di trattamento i pazienti trattati hanno mostrato una riduzione media di LDL-C del 16,5% rispetto al basale. I pazienti che hanno mostrato una maggiore e significativa riduzione di LDL-C (fino al 43,6%) erano portatori di mutazioni difettive nel gene LDLR mentre i pazienti portatori di mutazioni null (pazienti recettore-negativi) non hanno mostrato alcuna riduzione significativa rispetto al basale (36). Ancora più recentemente nello studio in aperto TAUSSIG (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders), Raal et al. hanno riportato una riduzione media di colesterolo LDL del 20,6%, in un gruppo di 106 pazienti HoFH trattati con evolocumab in aggiunta al trattamento ipolipemizzante standard con o senza LDL-afesi (37). Come precedentemente riporta-

to nello studio TESLA i pazienti che hanno mostrato una significativa riduzione di LDL-C erano portatori di mutazioni difettive di LDLR mentre i pazienti portatori di mutazioni recettore-negative ed i pazienti ARH hanno presentato una risposta nulla o inconsistente. Questi risultati suggeriscono che gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 possono essere utili nel ridurre LDL-C in pazienti HoFH portatori di mutazioni difettive del gene LDL-R.

■ MIPOMERSEN

Mipomersen è un inibitore della sintesi dell'apolipoproteina B (apoB) prodotto da Genzyme (Kynamro™, Genzyme, Cambridge, MA) ed approvato dalla FDA US a Gennaio 2013 per il trattamento della HoFH alla dose di 200 mg/settimana per via sottocutanea come terapia aggiuntiva a quella ipolipemizzante convenzionale. Mipomersen, è un oligonucleotide antisense (ASO) di seconda generazione che agisce attraverso il legame con il mRNA di apoB prevenendo così la sua traduzione e la conseguente produzione della proteina ApoB (2, 38). Mipomersen è stato valutato in numerosi studi clinici (fase I, II e III): ha ridotto significativamente apoB, LDL-C e il colesterolo non-HDL, ma ha evidenziato eventi avversi caratterizzati da reazioni sul sito di iniezione anche severe e sintomi simil-influenzali in circa il 70% dei pazienti trattati. Inoltre, molti soggetti hanno mostrato steatosi epatica e gli effetti a lungo termine sono ancora sconosciuti. Per tale motivo dall'Agenzia Medica Europea (EMA) non ha approvato l'utilizzo di Mipomersen in Europa.

■ STRATEGIE FARMACOLOGICHE EMERGENTI PER RIDURRE LDL-C NELLA HoFH5.1 INIBITORE DI ANGPTL-3 (EVINACUMAB)

ANGPTL-3 (Angiopoietin-like protein 3) è una proteina secreta dal fegato che inibisce la lipasi lipoproteica e la lipasi endoteliale, en-

zimi coinvolti nel metabolismo dei trigliceridi e del colesterolo HDL. Studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di LDL-C associata a varianti di ANGPTL3 è correlata ad una minore prevalenza della malattia cardiovascolare su base aterosclerotica. L'inibizione di ANGPTL3 con un anticorpo monoclonale umano (evinacumab) può rappresentare una strategia terapeutica innovativa per la riduzione di LDL-C con un meccanismo indipendente da LDLR (39). Sono stati recentemente presentati i dati di uno studio pilota di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, sull'efficacia e la sicurezza di Evinacumab in pazienti con HoFH: rispetto al placebo, evinacumab ha dimostrato di ridurre del 47,1% i livelli di LDL-C dopo 24 settimane di trattamento con un buon profilo di sicurezza (39). Tuttavia sono necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab a lungo termine.

Silenziamento genico di PCSK9 (Inclisiran)

Inclisiran è un oligonucleotide sintetico di RNA a doppio filamento (siRNA) disegnato per silenziare in modo selettivo PCSK9 a livello epatico (40). Studi di fase 1 condotti in volontari sani con livelli plasmatici di LDL-C ≥ 100 mg/dL hanno mostrato che il trattamento con inclisiran per 3 mesi riduce significativamente i livelli di PCSK9 (~70% con dosaggi >300 mg) e LDL-C (~50% con dosaggi >100 mg) (40). Durante il periodo di trattamento non sono stati riportati eventi avversi clinicamente rilevanti. Successivamente, inclisiran è stato testato in pazienti ad altissimo rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria e con livelli di LDL-C >70 mg/dL o >100 mg/dL in assenza di malattia cardiovascolare (41). È interessante sottolineare che la riduzione dei livelli di LDL-C si è mantenuta fino a 240 giorni dopo la prima somministrazione del farmaco (41). Lo studio ORION-2 (studio pilota multicentrico di fase 3, in aperto, a braccio singolo) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di inclisiran nei pazienti HoFH in ag-

giunta alla massima dose tollerata di terapia ipolipemizzante (statina/ezetimibe): si è assistito ad una riduzione media di LDL-C di circa il 30% (42). Inclisiran è attualmente in attivo sviluppo clinico. Sono stati recentemente pubblicati i dati relativi a studi di fase 3 su inclisiran (ORION-9, ORION-10, ORION-11) (39) che hanno mostrato come inclisiran riduca del 55% i valori di LDL-C in soggetti HeFH o con equivalenti di rischio cardiovascolare, mantenendo la sua efficacia con un regime posologico di 2 somministrazioni all'anno rispetto alle 12-16 somministrazioni annue degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 o la somministrazione giornaliera di altri farmaci ipolipemizzanti. Una differenza importante di inclisiran rispetto agli anticorpi monoclonali è che il farmaco riduce sia i livelli circolanti che quelli intracellulari (epatici) di PCSK9; l'effetto sui livelli intracellulari potrebbe contribuire a migliorare l'efficacia ma potrebbe anche smascherare effetti inattesi legati al blocco di PCSK9. Gli studi in corso saranno cruciali per rispondere a tali quesiti.

■ LOMITAPIDE

Lomitapide è un inibitore selettivo della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi recentemente autorizzato dalle autorità internazionali regolatorie come terapia aggiuntiva alla dieta ipolipidica e al trattamento ipolipemizzante convenzionale per il trattamento dei pazienti adulti affetti da HoFH. Rappresenta un farmaco innovativo approvato nel dicembre 2012 dalla FDA US come Juxtapid e a luglio 2013 dall'Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali (EMA) come Lojuxta (11). MTP (proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi) è una proteina coinvolta nel trasferimento intracellulare dei lipidi richiesti per l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) nel fegato e dei chilomicroni (CM) nell'intestino (*Figura 1*). Il suo ruolo è stato chiarito dagli studi sulla abetalipo-

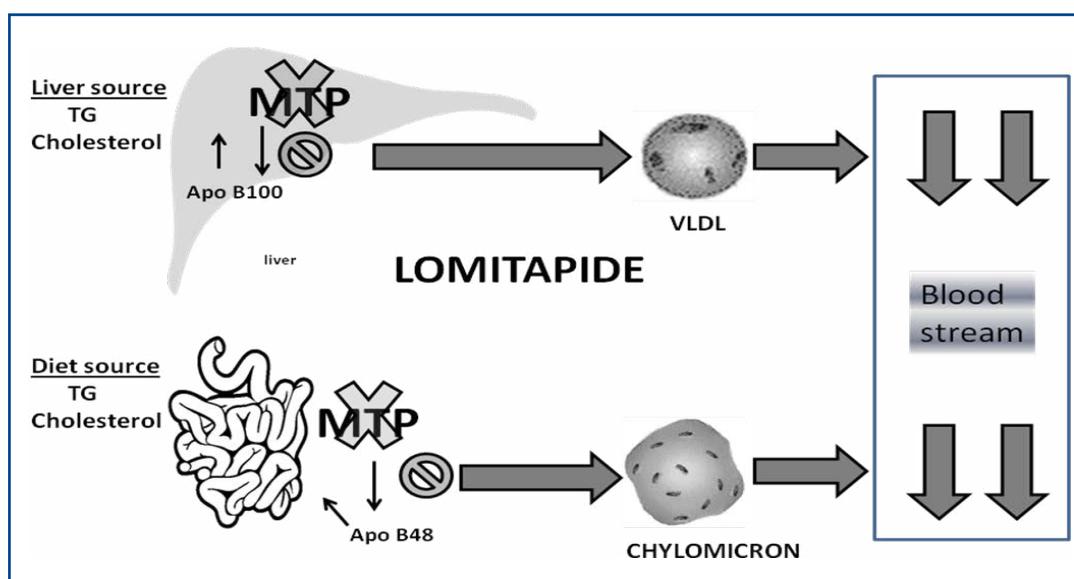


FIGURA 1 • Rappresentazione schematica dei meccanismi d'azione della Lomitapide. La proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) è localizzata nel reticolo endoplasmatico degli epatociti e degli enterociti dove è necessaria per l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine contenenti apoB sia nel fegato che nell'intestino. La Lomitapide è una piccola molecola che inibisce MTP e di conseguenza reduce la sintesi e la secrezione di chilomicroni e VLDL riducendo così i livelli plasmatici di LDL-C.

proteinemia, una malattia ereditaria rara caratterizzata dalla assenza di lipoproteine contenenti ApoB (VLDL e CM), accumulo di grassi nel fegato e nell'intestino associati a malassorbimento dei grassi, steatorrea e vitamine liposolubili (12). Il deficit delle vitamine A ed E è responsabile di neuropatie periferiche, degenerazione spinale-cerebellare e retinite pigmentosa e quindi la supplementazione di vitamine liposolubili in questa rara malattia è altamente raccomandata (12, 43). L'inibizione di MTP è emerso come possibile approccio per ridurre i livelli lipidici plasmatici attraverso l'inibizione dell'assemblaggio e secrezione delle VLDL e dei chilomicroni. Studi *in vitro* in cellule HepG2 hanno evidenziato una riduzione della secrezione di lipoproteine dopo trattamento con lomitapide (44). Queste osservazioni preliminari hanno suggerito che l'inibizione di MTP può rappresentare un eccellente candidato per la riduzione dei livelli di LDL-C in modo indipendente dalla via metabolica di LDL-R (45, 46). D'altra parte però l'inibizione di MTP nell'intestino può indurre problemi gastrointestinali come

diarrea e steatorrea (47). L'efficacia e la sicurezza di lomitapide sono stati valutati in uno studio di fase III, a singolo braccio, in aperto in pazienti HoFH, che sono stati trattati con graduali incrementi di dose di lomitapide "on top" alla terapia ipolipemizzante già praticata (inclusa l'afesi) (48). Lomitapide ha significativamente ridotto i livelli di LDL-C (il 50% di riduzione di LDL-C dopo 26 settimane di trattamento in 23 HoFH che hanno completato lo studio). Un sottogruppo di questi pazienti (19 su 23) hanno proseguito nello studio di estensione ed è stata confermata l'efficacia associata a una buona tollerabilità e profilo di sicurezza (49). Di nota, i livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità si sono ridotti progressivamente di circa il 60% per tutta la durata dello studio. Recentemente un'esperienza clinica di "real-world" in Italia ha confermato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con lomitapide in 15 pazienti HoFH seguiti in diversi Centri Italiani per lo studio delle dislipidemie (50). L'aggiunta di lomitapide alla terapia ipolipemizzante convenzionale ad un dosaggio più basso che nello

studio di fase III (19 mg/die) ha ridotto i livelli di LDL-C del $68,2 \pm 24,8\%$ e ha consentito nel 60% dei pazienti di raggiungere valori di LDL-C <100 mg/dl e nel 46,6% <70 mg/dl (51). Inoltre, durante il periodo di follow-up, 8 pazienti su 10 che praticavano la LDL-afesi (80%) hanno potuto sospendere tale trattamento. È importante notare che la riduzione di LDL-C non si correla con il genotipo suggerendo che lomitapide può essere usata in tutti i pazienti HoFH (50). Simili risultati di efficacia e sicurezza derivano da due ulteriori studi clinici di “real world” condotti rispettivamente in Italia e in Giappone (4, 51). Eventi avversi comuni della lomitapide sono disturbi gastrointestinali (GI) come nausea, vomito, crampi addominali, diarrea, che diventano progressivamente meno frequenti in termini di severità e di intensità dopo la fase di incremento della dose del farmaco e con l’aderenza alla dieta ipolipidica ($<20\%$ dell’apporto calorico giornaliero derivante dai grassi) e la supplementazione di 400 UI di vitamina E e acidi grassi essenziali (200 mg acido linoleico, 110 mg acido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg acido alfa linoleico (ALA) e 80 mg acido docosaesaenoico (DHA). In alcuni casi la riduzione di dose di lomitapide rappresenta una valida strategia per mantenere un ragionevole equilibrio tra efficacia e sicurezza (52-54). Il trattamento con lomitapide può inoltre causare steatosi epatica e/o incremento delle transaminasi (55, 56). Gli effetti del trattamento a lungo termine con lomitapide sulla possibile evoluzione della steatosi epatica in steatoepatite/fibrosi e potenzialmente in cirrosi sono ancora sconosciuti (54, 55) e necessitano di una attenta valutazione in studi post-marketing (57-59). La lomitapide è metabolizzata in massima parte nel fegato tramite il citocromo P-450 (CYP) isoenzima 3A4 e l’aggiustamento della dose è necessaria quando è somministrata contemporaneamente a substrati del CYP3A4 come le statine (atorvastatina e simvastatina) o warfarin. La dose iniziale raccomandata è 5 mg una volta al giorno seguita da un incremento della

dose (fino a 60 mg) in base alla efficacia e tollerabilità. Lomitapide non è raccomandata in gravidanza e pertanto viene raccomandata l’uso della contraccezione nelle pazienti HoFH in età fertile (52, 57).

Sebbene l’efficacia e la sicurezza di lomitapide siano ben documentate, pochi dati esistono sugli *outcomes* cardiovascolari a lungo termine e sull’impatto sulla sopravvivenza. Una recente analisi derivante da studi osservazionali e di intervento su 149 pazienti HoFH Sudafricani ha mostrato i benefici della terapia con lomitapide in aggiunta alla terapia ipolipemizzante convenzionale in soggetti HoFH in termini di sopravvivenza e di riduzione di rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACEs) (60).

In base ai dati di efficacia e sicurezza disponibili, la lomitapide può essere considerata un farmaco di prima linea sia nel trattamento delle forme autosomiche dominanti che di quelle recessive di HoFH in aggiunta al trattamento ipolipemizzante massimale e/o alla LDL-afesi.

■ LOWER: UN REGISTRO DELLA LOMITAPIDE

Recentemente è stato ritenuto necessario acquisire informazioni sui pazienti HoFH trattati con lomitapide nella pratica clinica quotidiana. Le informazioni acquisite possono aiutare a valutare l’efficacia e la sicurezza a lungo termine della lomitapide, gli eventuali *outcomes* su eventuali gravidanze e attuare pertanto interventi indirizzati a ridurre potenziali rischi derivanti dal trattamento (11). Al fine di raggiungere questi obiettivi, le autorità internazionali regolatorie del farmaco hanno richiesto l’istituzione di un registro dei soggetti trattati con lomitapide. In Europa, Aegerion Pharmaceuticals ha istituito il registro LOWER (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02135705) che sta rendendo disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nella pratica clinica, facilitando così l’approccio a pazienti HoFH. L’analisi dei dati relativi ai primi 5 anni (dall’istituzione del registro al febbraio 2019) conferma l’ef-

ficacia di lomitapide utilizzando dosaggi più bassi rispetto al trial di Fase III (Dose mediana: 10 mg vs 40 mg) [61]. Inoltre non sono stati segnalati eventi avversi inattesi e l'incidenza di SAE (eventi avversi seri) e di ipertransaminasemia è stata più bassa del trial di Fase III [61]. Un sottostudio del LOWER (CAPTURE - Effects of Lomitapide on Carotid and Aortic Atherosclerosis in Patients Treated with Lomitapide in Usual Care) sta valutando l'efficacia della lomitapide sugli *outcomes* vascolari come la riduzione e/o la stabilizzazione delle placche aterosclerotiche carotidee ed aortiche (11). Un registro indipendente è stato anche istituito per valutare gli effetti della lomitapide in donne che vanno incontro a una gravidanza durante il trattamento. A tal proposito, il Registro di Esposizione alla Gravidanza - Pregnancy Exposure Registry (PER) ha lo scopo di valutare le gravidanze in donne che hanno assunto lomitapide nei 30 giorni precedenti la positività al test di gravidanza e durante la gravidanza stessa (11).

■ LA LOMITAPIDE E VARIANTI GENICHE DI MTP

Nella pratica clinica, i pazienti HoFH trattati con lomitapide in aggiunta alla terapia ipolipemizzante standard, inclusa l'aferesi, mostrano una risposta variabile alla terapia. È stato dimostrato che alcuni pazienti con risposta più marcata (iper-responders) possono ottenere una riduzione maggiore di LDL-C rispetto agli altri (ipo-responders) (>50% vs <50% di riduzione di LDL-C). Recentemente Kolovou et al. hanno suggerito un possibile ruolo di varianti geniche di MTP (single nucleotide polymorphisms - SNPs) nella risposta al trattamento con lomitapide (59, 62). Sono state identificate 36 diverse varianti tramite sequenziamento diretto dei 26 esoni e delle regioni non codificanti del gene MTP. I soggetti iper-responders condividono sei SNPs di MTP, che non sono presenti negli ipo-responders. È stato ipotizzato che gli SNPs del gene MTP possano modulare le funzioni della proteina MTP attraverso

interazioni tra gene ed ambiente e/o gene-gene (62). Questa ipotesi potrebbe spiegare la variabilità della risposta alla terapia con lomitapide e potrebbe fornire informazioni sui pazienti che meglio beneficerebbero del trattamento con lomitapide. Ulteriori dati sono comunque necessari per supportare questa ipotesi (62).

■ CONSIDERAZIONI FINALI

Lomitapide è stata approvata a dicembre 2012 dalla FDA US e dall'EMA come nuovo farmaco per il trattamento degli adulti HoFH e come terapia aggiuntiva alla terapia ipolipemizzante standard. È disponibile in U.S.A. solo attraverso un programma chiamato "Juxtapid Risk Evaluation and Mitigation Strategy" (REMS). In Europa, lomitapide è distribuita da Amryt Pharma in accordo a Aegerion Pharmaceuticals e segue le normative di rimborso per ciascuna entità nazionale. In Italia è un farmaco approvato per il trattamento dei soggetti adulti con HoFH in aggiunta alla terapia ipolipemizzante convenzionale.

L'efficacia e tollerabilità di lomitapide sono state ampiamente documentate ma è necessaria una attenta valutazione a lungo termine della sicurezza. Mentre l'intensità dei disturbi gastrointestinali si riducono progressivamente con la titolazione della dose e all'aderenza alla dieta ipolipidica, la steatosi epatica e la sua eventuale progressione verso stadi più avanzati di malattia quali steatoepatite, fibrosi e/o cirrosi non deve essere sottovalutata nella gestione a lungo termine dei pazienti trattati con lomitapide farmaco. Gli studi post-marketing come i registri LOWER e REMS saranno utili nella valutazione degli *outcomes* a lungo termine. L'uso di lomitapide in gravidanza e durante l'allattamento è ancora in corso di valutazione. I dati provenienti dal registro PER potranno rispondere a domande riguardanti questa tematica. Ad oggi lomitapide non ha ancora indicazione di utilizzo nella popolazione HoFH pediatrica. La disponibilità di dati clinici e la valutazione di efficacia, sicurezza, tollerabilità e *out-*

comes clinici nei bambini con HoFH provengono da esperienze di pratica clinica “nel mondo reale” già pubblicate [63-65] e dovranno essere implementate dai futuri risultati di uno studio internazionale multicentrico di fase 3 già attivo. Probabilmente l’uso di lomitapide nei bambini dovrebbe essere considerato superando le limitazioni all’uso derivanti dall’età al fine di impattare sulla prevenzione delle complicanze cardiovascolari precoci che possono derivare dalla indisponibilità di efficaci trattamenti ipolipemizzanti. Un altro interessante argomento di discussione è la recente osservazione che SNPs di MTP possono influenzare la risposta al trattamento con lomitapide. Questa ipotesi potrebbe essere meglio analizzata estendendo lo studio ad un gruppo più numeroso di HoFH. In questo modo la decisione terapeutica dei clinici potrebbe essere facilitata nella selezione dei pazienti da trattare con lomitapide.

In conclusione, la terapia ipolipemizzante convenzionale per il trattamento della HoFH rappresenta una sfida. Sulla scorta dei dati disponibili, lomitapide rappresenta un trattamento aggiuntivo efficace e sicuro per la gestione dei pazienti HoFH. Sono necessari ulteriori dati sulla sicurezza a lungo termine.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJP, Stefanutti C. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Curr. Opin. Lipid.* 2015; 26: 200-209.
2. Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New Approaches in Detection and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *Curr. Cardiol. Rep.* 2015; 17: 109.
3. Patel RS, Scopelliti EM, Savelloni J. Therapeutic Management of Familial Hypercholesterolemia: Current and Emerging Drug Therapies. *Pharmacotherapy.* 2015; 35: 1189-1203.
4. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S, Sovrano B, Mesce D, Grossi A, Management of homozygous familial hypercholesterolemia in real-world clinical practice: A report of 7 Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis. *J. Clin. Lipidol.* 2016; 10: 782-789.
5. Pisciotta L, Priore-Oliva C, Pes GM, Bellocchio A, Fresa R, Cantafora A, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis.* 2006; 188: 398-405.
6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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: 3478-3490a.
7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. 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.* 2014; 35: 2146-2157.
8. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 560-565.
9. France M. Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management. *Paediatr. Int. Child. Health.* 2016; 36: 243-247.
10. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalù AB, Noto D, Fasano T, et al. A Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis.* 2013; 227: 342-348.
11. Blom DJ, Fayad ZA, Kastelein JJ, Larrey D, Makris L, Schwamlein C, et al. LOWER investigators. LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: rationale and design. *J. Clin. Lipidol.* 2016; 10: 273-282.
12. Panno MD, Cefalù AB, Aversa MR. Lomitapide: a novel drug for homozygous familial hypercholesterolemia. *Clin. Lipidol.* 2014; 9: 19-32.
13. Davis KA, Miyares MA. Lomitapide: A novel agent for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2014; 71: 1001-1008.
14. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014; 129: 1022-1032.

15. Averna M, Cefalù AB, Stefanutti C, Di Giacomo S, Sirtor CR, Vigna G. Individual analysis of patients with HoFH participating in a phase 3 trial with lomitapide: The Italian cohort. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016; 26: 36-44.
16. Farnier M, Bruckert E. Severe familial hypercholesterolemia: current and future management. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012; 105: 656-665.
17. Sanchez AP, Cunard R, Ward DM. The selective therapeutic apheresis procedures. *J. Clin. Apher.* 2013; 28: 20-29.
18. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1985; 291: 1671-1673.
19. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2999-3058.
20. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Manag. Care Pharm.* 2013; 19: 139-149.
21. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: 148-172.
22. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation.* 2000; 101: 207-213.
23. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2010; 208: 317-321.
24. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, Takegoshi T. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 1489-1495.
25. Stefanutti C, Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, Theron Hd, Marais AD, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigators. 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: 408-414.
26. Thompson, GR. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atherosclerosis.* 2015; 18 (Suppl.): 16-20.
27. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin. Res. Cardiol.* 2012; 7 (Suppl.): 7-14.
28. Thompson GR. HEART-UK LDL Apheresis Working Group: Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2008; 198: 247-255.
29. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 928-933.
30. Fasano T, Cefalù AB, Di Leo E, Noto D, Pollaccia D, Bocchi L, et al. A novel loss of function mutation of PCSK9 gene in white subjects with low-plasma low-density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 677-681.
31. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1264-1272.
32. Noto D, Giammanco A, Barbagallo CM, Cefalù AB, Averna MR. Anti-PCSK9 treatment: Is ultra-low LDL always good? *Cardiovasc. Res.* 2018; 114: 1595-1604.
33. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34: 154-156.
34. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of Alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1489-1492.
35. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raaijmakers FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1500-1509.
36. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raaijmakers FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2013; 128: 2113-20.
37. Raaijmakers FJ, Hovingh GK, Blom DJ, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 280-290.

38. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and lomitapide: two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2015; 18 (Suppl.): 28-34.
39. Jia X, Al Rifai M, Liu J, Agarwala A, Gulati M, Virani SS. Highlights of studies in cardiovascular disease prevention presented at the 2020 American College of Cardiology Annual Scientific Session. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22: 32.
40. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017; 376: 41-51.
41. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1430-1440.
42. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, Stoekenbroek RM, Wijngaard PLJ, Raal FJ. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation*. 2020; 141: 1829-1831.
43. Hussain MM, Rav P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple Functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2012; 21: 9-14.
44. Golberg CA. Emerging low-density lipoprotein therapies: Microsomal triglyceride transfer protein inhibitors. *J. Clin. Lipidol*. 2013; 7: S16-20.
45. Gordon DA, Jamil H. Progress towards understanding the role of microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein-B lipoprotein assembly. *Biochim. Biophys. Acta*. 2000; 1486: 72-83.
46. Vuorio A, Tikkanen MJ, Kovanen PT. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc. Health Risk Manag*. 2014; 10: 263-270.
47. Haghpassand M, Wilder D, Moberly JB. Inhibition of apolipoprotein B and triglyceride secretion in human hepatoma cells (HepG2). *J. Lipid. Res*. 1996; 37: 1468-1480.
48. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381: 40-46.
49. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, du Toit Theron H, Sirtori CR, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017; 136: 332-335.
50. D'Erasmo L, Cefalù AB, Noto D, Giammanco A, Averna M, Pintus P, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv. Ther*. 2017; 34: 1200-1210.
51. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, et al. Efficacy and safety of Lomitapide in Japanese patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb*. 2017; 24: 402-411.
52. Aegerion Pharmaceuticals. Juxtapid prescribing information. 2015; www.aegerion.com.
53. Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin. Pharmacother*. 2017; 18: 1261-1268.
54. Cuchel M, Blom DJ, Averna MR. Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2014; 15 (Suppl.): 33-45.
55. Won JI, Zhang J, Tecson KM, McCullough P.A. Balancing Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Hepatotoxicity With Lomitapide Mesylate and Mipomersen in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2017; 18: 21-28.
56. Sacks FM, Stanesa M, Hegele RA. Progression to hepatitis and fibrosis secondary to lomitapide use-reply. *JAMA Intern. Med*. 2014; 174: 1522-1523.
57. Brown WV, Bramlet DA, Ross JL, Underberg JA. JCL roundtable: Risk evaluation and mitigation strategy. *J. Clin. Lipidol*. 2016; 10: 1288-1129.
58. France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, et al. for HEART UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*. 2016; 255: 128-139.
59. Roeters van Lennep J, Averna M, Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J. Clin. Lipidol*. 2015; 9: 607-617.
60. Leipold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous fa-

- milial hypercholesterolemia: a modeling analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017; 1-8.
61. 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). *J Clin Lipidol* 2020. In Press Journal Pre-Proof Published online: August 18, 2020.
 62. Kolovou GD, Kolovou V, Papadopoulou A, Watts GFJ. MTP Gene Variants and Response to Lomitapide in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Atheroscl. Thromb.* 2016; 23: 878-883.
 63. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, Ariceta G, Nóvoa FJ, Lund AM, Bogsrud MP, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther.* 2019; 36: 1786-1811.
 64. Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ, Santos RD. Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *Journal of Clinical Lipidology.* 2019; 13: 397-401.
 65. Kolovou G, Tsoutsinos A, Mastorakou I, Mavrogeni S, Hatzigeorgiou G. Xanthomas Regression in an 8-Year-Old Boy Treated With Lomitapide. *JACC: Case Reports.* 2019; 1: 414-416.