

Trattamento a lungo termine con lomitapide nei pazienti con HoFH

Angelo Baldassare Cefalù

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE), Università degli Studi di Palermo

I pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (HoFH) hanno un rischio molto elevato di sviluppare malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD) e pertanto il Panel di esperti della European Atherosclerosis Society nel recente documento di consenso (1) propone gli stessi obiettivi di LDL-C raccomandati dalle linee guida per i pazienti a rischio alto e molto alto. Pertanto, nei pazienti adulti con HoFH (≥ 18 anni), l'obiettivo di LDL-C è $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL) e $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL) con ulteriori fattori di rischio ASCVD (elevata Lp(a), diabete mellito) o ASCVD accertata (2). Tuttavia, il raggiungimento di tali obiettivi nel mondo reale è complesso e i dati del registro Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaboration (HICC), evidenziano come solo il 12% dei pazienti adulti residenti in paesi ad alto reddito riescono a raggiungere livelli di LDL-C $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL) (3).

La terapia ipolipemizzante di combinazione che includa sia l'intervento farmacologico intensivo che di aferesi lipoproteica (LA), è fondamentale (4) e dovrebbe essere iniziato non appena possibile, idealmente alla diagnosi. Considerata che la risposta al trattamento con statine, ezetimibe e inibitori di

PCSK9 (iPCSK9) dipende dall'attività residua del recettore LDL le opzioni aggiuntive includono l'utilizzo di terapie indipendenti dall'attività recettoriale residua e/o LA.

Lomitapide è un inibitore orale della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) che ha dimostrato di essere efficace nel ridurre i livelli di LDL-C nei pazienti con HoFH (5). Nello studio registrativo di Fase 3, utilizzando una dose media di lomitapide di 40 mg/die si è ottenuta una riduzione di LDL-C di ~50% (6).

Dati successivi ricavati dalla pratica clinica del mondo reale hanno confermato che lomitapide è altamente efficace e sicuro nei soggetti con HoFH (7-9). Lomitapide, associata allo standard di cura della HoFH ha ridotto i livelli plasmatici di LDL-C del 60%, sebbene con una certa variabilità nella risposta. L'effetto ipolipemizzante è stato ottenuto con una dose inferiore rispetto a quella utilizzata nello studio di fase 3 ed è stato indipendente dal genotipo *LDLR* (7). Inoltre, in un'ampia percentuale di pazienti trattati con lomitapide, è stato possibile ridurre la frequenza o sospendere completamente le procedure di aferesi lipoproteica e si è registrato un migliore controllo dei livelli di LDL-C (7, 9).

Le osservazioni del mondo reale hanno inoltre confermato che: gli effetti collaterali gastrointestinali (GI) sono gestibili con modifiche dietetiche e/o aggiustamenti della dose anche se si conferma un incremento del gra-

Autore corrispondente

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

do di steatosi epatica talvolta associato ad ipertransaminasemia lieve (7).

Recentemente uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico che ha incluso 75 pazienti con HoFH afferenti a centri clinici europei ha reso disponibili i dati di efficacia e sicurezza nel mondo reale del trattamento con lomitapide a lungo termine (10). Lo studio aveva inoltre l'obiettivo secondario, di valutare se il trattamento con lomitapide è in grado di ridurre gli outcomes cardiovascolari maggiori (MACE).

Il trattamento con lomitapide ha permesso di ridurre i livelli di LDL-C del 56% dopo 24 mesi e, cosa più importante, questa riduzione è stata mantenuta fino a 9 anni di follow-up. Inoltre, utilizzando una dose mediana di lomitapide di 20 mg/die, il 65,3% dei pazienti HoFH ha sperimentato una riduzione di LDL-C rispetto al basale di almeno il 50% e circa la metà dei pazienti ha raggiunto livelli di LDL-C <100 mg/dL e un terzo <70 mg/dL. Questi dati di efficacia sono sostanzialmente paragonabili a quelli dello studio di fase 3 in cui i pazienti con HoFH trattati con lomitapide hanno mostrato una riduzione del 50% di LDL-C rispetto al basale (6), ma con una dose media di lomitapide più elevata (40 mg/die). È stato inoltre confermato che l'efficacia di lomitapide, anche se non omogenea per tutti i pazienti HoFH, è indipendente dal difetto molecolare sottostante e in particolare l'effetto ipolipemizzante è mantenuto anche nei pazienti con attività residua del recettore delle LDL assente o severamente ridotta e nei pazienti affetti da ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH) (10, 11).

Questo rappresenta una differenza importante rispetto al trattamento con inibitori di PCSK9 il cui effetto ipocolesterolemizzante nella HoFH dipende dalla funzione residua del recettore (12).

Nella coorte di pazienti trattati con lomitapide, c'è stata una riduzione di tre volte nell'incidenza di MACE nei pazienti con HoFH in trattamento da almeno 2 anni con lomitapide rispetto ai 2 anni precedenti dell'inizio della terapia. Sebbene questa differenza non abbia raggiunto la significatività statistica, proba-

bilmente a causa delle dimensioni ridotte del campione e dell'eterogeneità della durata del follow-up, questa osservazione suggerisce che lomitapide potrebbe avere la capacità di migliorare la storia naturale delle complicanze cardiovascolari associate alla HoFH.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi gastro-intestinali (GI), come atteso, sono stati gli effetti indesiderati più comuni nei pazienti trattati con lomitapide. Circa il 50% dei pazienti ha lamentato almeno un evento avverso gastrointestinale che è stato facilmente gestito sospendendo o riducendo il dosaggio del farmaco. La frequenza di eventi avversi GI è stata comunque, molto più bassa rispetto allo studio di Fase 3 e questa differenza può essere attribuita al fatto che i pazienti trattati nella pratica clinica a lungo termine sono stati esposti a dosi più basse di lomitapide e sono stati più aderenti a una dieta a basso contenuto di grassi, favorendo così una maggiore tollerabilità gastro-intestinale.

La percentuale di pazienti con ipertransaminasemia è stata sostanzialmente sovrapponibile a quella già descritta in altre serie di pazienti nel mondo reale (7, 13).

Tuttavia, non ci sono stati aumenti clinicamente rilevanti del grado di steatosi epatica, biomarcatori epatici e di punteggio medio degli scores per la valutazione del grado di fibrosi epatica nei pazienti trattati con lomitapide per più di 9 anni (10, 14).

Pertanto, il rapporto rischio/beneficio del trattamento con lomitapide nei pazienti con HoFH è fortemente a favore del trattamento. Inoltre, la riduzione o la sospensione delle procedure di LA rappresenta un ulteriore vantaggio.

In conclusione, lomitapide può essere considerata una terapia efficace per ridurre i livelli di LDL-C per il trattamento a lungo termine della HoFH con un profilo di sicurezza accettabile.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia

- mia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023; 44 (25): 2277-2291.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41: 111-188.
 - Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022; 399: 719-728.
 - Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozoglul LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022; 43: 830-833.
 - Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond)*. 2012; 9: 14.
 - Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381: 40-46.
 - D'Erasmus 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: 1200-1210.12
 - Sperlongano S, Gragnano F, Natale F, D'Erasmus L, Concilio C, Cesaro A, et al. Lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: cardiology perspective from a single-center experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018; 19: 83-90.
 - D'Erasmus L, Gallo A, Cefalù AB, Di Costanzo A, Saheb S, Giammanco A, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross section- al retrospective survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16: 381.
 - D'Erasmus L, Steward K, Cefalù AB, Di Costanzo A, Boersma E, Bini S, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29: 832-841.
 - D'Erasmus L, Giammanco A, Suppressa P, Pavanello C, Iannuzzo G, Di Costanzo A, et al. Italian and European Working Group on Lomitapide in HoFH. Efficacy of Long-Term Treatment of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia With Lomitapide: A Subanalysis of the Pan-European Lomitapide Study. *Front Genet*. 2022; 13: 937750.
 - Thompson GR. PCSK9 inhibitors for homozygous familial hypercholesterolemia: useful but seldom sufficient. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 143-145.
 - 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; 14: 807-817.
 - Larrey D, D'Erasmus L, O'Brien S, Arca M, Italian Working Group on Lomitapide. Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Liver Int*. 2023; 43 (2): 413-423.