

Evinacumab: una nuova speranza per i pazienti con ipercolesterolemia familiare

Per il trattamento di pazienti con ipercolesterolemia ad oggi sono disponibili numerose opzioni farmacologiche. Tuttavia, queste sono molto meno efficaci in pazienti con forme di ipercolesterolemia familiare (FH), malattia genetica caratterizzata da livelli estremamente alti di colesterolo LDL, a causa di alcuni difetti genetici, tra cui quello di una carenza del recettore epatico delle LDL. I pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) hanno un altissimo rischio di sviluppare patologie cardiovascolari in giovanissima età, anche prima dei 20 anni di vita. Coloro con assenza di attività funzionale del recettore per le LDL (mutazione null), mostrano una risposta quasi nulla ai farmaci ad oggi disponibili, compresi gli inibitori del PCSK9, mentre in quelli con mutazioni denominate "defective" o "non-null" si osserva una risposta minima e comunque spesso insufficiente. I difetti genetici più comuni nella FH sono mutazioni del recettore per le LDL (prevalenza di 1 a 250, in media tra varie popolazioni), mutazioni dell'ApoB (prevalenza di 1:1000), e mutazioni di PCSK9 (meno di 1:2500) and di *LDLRAP1*.

In questo contesto si inseriscono i risultati dello studio di fase 3 ELIPSE HoFH¹ che ha testato in pazienti con HoFH, gli effetti di evinacumab, un anticorpo monoclonale completamente umanizzato, che lega, disattivandola, la proteina ANGPTL3 (Angiopietin-like 3). Questa proteina prodotta dal fegato inibisce la lipoprotein lipasi endoteliale, enzima che degrada i trigliceridi plasmatici a livello dei capillari del muscolo scheletrico e del tessuto adiposo. Il ruolo di ANGPTL3 nel metabolismo del colesterolo e dei trigliceridi è stato descritto circa 20 anni fa in studi condotti su topi *knock-out* del gene responsabile la sua produzione, che mostravano livelli estremamente bassi di colesterolo e trigliceridi.

ELIPSE HoFH, ha dunque arruolato 65 pazienti con HoFH da omozigosi per alterazioni del recettore per le LDL, randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere evinacumab (n=43) per via endovenosa, al dosaggio di 15 mg per chilogrammo di peso corporeo ogni 4 settimane, o placebo (n=22). I risultati, molto incoraggianti, sono stati presentati durante le sessioni scientifiche congiunte "virtuali" dell'*American College of Cardiology 2020* e della *World Heart Federation*, e contestualmente pubblicati sulla prestigiosa rivista *The New England Journal of Medicine*.

Lo studio ha coinvolto 30 centri di 11 paesi, e ha incluso pazienti con età >12 anni (media 40 anni) con mutazioni documentate in entrambi gli alleli del gene per il recettore delle LDL. Oltre il 90% era in trattamento con statine e circa tre quarti ricevevano un trattamento regolare con un inibitore PCSK9. Al basale, i livelli di colesterolo LDL erano in media di circa 250 mg/dL.

Evinacumab ha ridotto i livelli di colesterolo-LDL in media di 135 mg/dL rispetto al basale, equivalente a una diminuzione media del 47%, dopo 24 settimane di trattamento. Una riduzione del colesterolo-LDL rispetto al basale di almeno il 50% si è verificata nel 56% dei pazienti trattati con evinacumab e nel 5% dei controlli.

Uno dei principali e più notevoli risultati di questo studio è stato proprio l'effetto sui pazienti *null/null* (doppio allele non funzionante), che rappresentavano il 30% dei soggetti arruolati, "a differenza di altri farmaci come le statine e gli inibitori PCSK9, che agiscono aumentando il numero dei recettori LDL sulle cellule", ha sottolineato Frederick Raal, dell'Università di Witwatersrand a Johannesburg (Sudafrica), primo autore dello studio. Evinacumab, cioè, riduce il colesterolo-LDL indipendentemente dalla funzione dei recettori LDL.

Evinacumab ha inoltre dimezzato dei livelli basali di trigliceridi, ridotto del 37% le apo-B e del 52% il colesterolo non HDL. Non si sono invece osservati effetti sulla lipoproteina (a).

Il farmaco inoltre è stato generalmente molto ben tollerato, e non ha causato eventi avversi gravi in 24 settimane di trattamento.

Evinacumab è stato testato anche in studi di fase 2 in casi di ipercolesterolemia familiare eterozigote "refrattaria"² e severa ipertrigliceridemia³, e si propone dunque come farmaco ipolipemizzante "ad ampio spettro", con ottima efficacia e tollerabilità in particolare in pazienti "difficili", affetti da forme genetiche, che non riescono a raggiungere i target lipidici nonostante trattamento ottimizzato.

Fonti

1. Raal F et al. Evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711-20. Presented on: March 30, 2020. ACC 2020.
2. Rosensor RS et al. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia *N Engl J Med* 2020;383:2307-19.
3. Rosenson RS. A phase 2 trial of the efficacy and safety of evinacumab in patients with severe hypertriglyceridemia. Presented at: ACC 2021. May 16, 2021.