

NUOVI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI DA ANTICORPI MONOCLONALI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La Proproteina Convertasi Subilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9) è un enzima che favorisce la degradazione del recettore per le LDL, il cui difetto è alla base della gran parte dei casi di ipercolesterolemia familiare.

Gli anticorpi monoclonali contro PCSK9 costituiscono una nuova classe di farmaci: la loro azione si traduce in una **maggiore espressione genica a livello epatico del recettore delle LDL**, cui consegue un **marcato effetto ipocolesterolemizzante**. Gli anticorpi monoclonali "anti-PCSK9" sembrano essere la migliore alternativa alle statine per quella fascia di pazienti "a rischio", in cui queste ultime non funzionano nel portare i livelli di colesterolo al di sotto di 70 mg/dL, come raccomandato dalle linee guida europee. In uno studio di fase 2 "la somministrazione sottocutanea di inibitori della PCSK9 alla dose di 150 mg ogni 2 settimane, ha ridotto le LDL del 70% nel 100% dei pazienti pre-trattati con statine".

Attualmente sono in corso studi di fase 3 su tre anticorpi monoclonali "anti-PCSK9": l'alirocumab, l'evolcumab e il bococizumab. Lo studio "*Odyssey outcomes*", portato avanti da Regeneron/Sanofi, ha arruolato oltre 18.000 pazienti con livelli non controllati di LDL dopo sindrome coronarica acuta, con lo scopo di valutare mortalità e morbilità associate all'abbassamento delle LDL in seguito all'assunzione di alirocumab. I risultati sono previsti per il 2017-2018, mentre il lancio del farmaco dovrebbe avvenire nel 2016.

Solo questi risultati permetteranno di definire il reale rapporto costo-efficacia del farmaco, e di valutare gli effetti avversi, che a oggi sembrano essere poco rilevanti: irritazione nel sito di iniezione, qualche raro caso di vasculite benigna. La FDA ha rilasciato di recente uno *statement* dove dichiara di essere venuta a conoscenza di possibili effetti avversi di tipo neuro-cognitivo, per cui è stata richiesta un'integrazione degli studi clinici in corso con i test cognitivi.

Bibliografia

1. Basak A, Palmer-Smith H, Mishra P. Proprotein convertase subtilisin kexin9 (PCSK9): a novel target for cholesterol regulation. *Protein Pept Lett* [2012, 19: 575-85](#).
2. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* [2012, 380: 2007-17](#).
3. Whyne TF Jr. PCSK9 - A new and potent approach to lowering cholesterol. *Oman Med J* [2013, 28: 155-8](#).
4. Hooper AJ, Burnett JR. Anti-PCSK9 therapies for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Biol Ther* [2013, 13: 429-35](#).
5. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolcumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* [2014, 129: 234-43](#).
6. Branchi A. Terapia farmacologica delle dislipidemie. [Endowiki](#).



Commissione Farmaci AME

Raffaele Volpe (Coordinatore) (rafaelfox@libero.it)

Agostino Paoletta, Agostino Specchio, Davide De Brasi, Enrica Ciccarelli

A cura di:
Renato Cozzi