

A ogni malattia il suo monoclonale. Alirocumab e ipercolesterolemia familiare: i risultati di un trial clinico

Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al.

Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies

N Engl J Med. 2024;390(10):889-899. doi:10.1056/NEJMoa2312382

L'ipercolesterolemia familiare è un disordine genetico caratterizzato da un elevato livello circolante di colesterolo LDL (forma omozigote ed eterozigote) che porta ad un precoce sviluppo di aterosclerosi; una terapia ipolipemizzante adeguata e precoce è essenziale nella gestione dei pazienti pediatrici affetti da questa patologia. Quando l'approccio terapeutico con statine a dosaggio ottimizzato risulta non efficace nel controllare i livelli di LDL ematici, si rendono necessari altri approcci terapeutici rivolti a migliorare tale omeostasi metabolica. In questo senso, anche in età pediatrica, si stanno facendo strada terapie biologiche, tra cui l'Alirocumab, anticorpo monoclonale atto a inibire il PCSK9, recettore cellulare che si lega alle lipoproteine a bassa densità. Questo studio, condotto su una popolazione pediatrica di 153 pazienti conferma l'efficacia e la buona tollerabilità di Alirocumab somministrato sottocute ogni 2 o 4 settimane nella riduzione dei livelli di C-LDL e di altri lipidi marcatori noti per rischio cardiovascolare in pazienti con HeFH non controllati dalla terapia medica standard.

To each disease its monoclonal. Alirocumab and familial hypercholesterolemia: the results of a clinical trial

Familial hypercholesterolemia is a genetic disorder characterized by a high circulating level of LDL cholesterol (both homozygous and heterozygous forms) leading to early development of atherosclerosis. An adequate and early lipid-lowering therapy is essential in managing pediatric patients affected by this condition. When the therapeutic approach with statins at optimized dosage proves ineffective in controlling LDL blood levels, other therapeutic approaches aimed at improving metabolic homeostasis become necessary. In this regard, even in pediatric age, biological therapies such as alirocumab are emerging, a monoclonal antibody that inhibits PCSK9, a cellular receptor that binds to low-density lipoproteins. This study, conducted on a pediatric population of 153 patients, confirms the efficacy and good tolerability of subcutaneously administered alirocumab every 2 or 4 weeks in reducing LDL-C levels and other known lipid markers of cardiovascular risk in patients with uncontrolled HeFH by standard medical therapy.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire, tramite un trial clinico randomizzato e controllato in doppio cieco di fase 3, l'efficacia di Alirocumab in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare in eterozigosi (HeFH) non adeguatamente controllata da terapia ipolipemizzante standard.

Popolazione

Bambini di età compresa tra 8 e 17 anni compiuti affetti da HeFH con livelli di colesterolo LDL (C-LDL) > 130 mg/dl nonostante almeno 4 settimane di terapia con statine o con altre terapie ipolipemizzanti (es. ezetimibe o farmaci per il sequestro degli acidi biliari).

I criteri di esclusione erano:

- Peso < 25 Kg
- Età compresa tra 8 e 9 anni con pubertà iniziata (Tanner diverso da 1) o età compresa tra 10 e 17 anni con pubertà ritardata (Tanner < stadio 2)
- Iperlipidemia secondaria o ipercolesterolemia familiare in omozigosi, aferesi lipidica nei 2 mesi precedenti l'arruolamento o aferesi programmata nel corso dello studio.
- Diabete mellito di tipo 1 o 2 non controllato dalla terapia, malattia tiroidea o ipertensione arteriosa, grave insufficienza renale, disfunzione epatica, CPK > 3 volte i limiti di normalità.

I pazienti sono stati arruolati in 43 centri ospedalieri di 24 paesi nel mondo (2 in Nord America, 1 in America Centrale, 1 in America del Sud, 16 in Europa, 1 in Africa e 2 in Asia).

Intervento

Gruppo 1 (Q2W). 49 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Alirocumab sottocute ogni 2 settimane per un totale di 24 settimane alla dose di 40 mg se con peso <50 Kg e alla dose di 75 mg se con peso >50 Kg.

Gruppo 2 (Q4W). 52 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Alirocumab sottocute ogni 4 settimane per un totale di 24 settimane alla dose di 150 mg se con peso <50 Kg e alla dose di 300 mg se con peso >50 Kg.

In caso di valori di C-LDL > 110 mg/dl misurati all'8ª settimana, in entrambi i gruppi la dose veniva modificata a partire dalla 12ª settimana dello studio (75 mg ogni 2 settimane se pazienti di peso <50 Kg e 150 mg ogni 2 settimane se peso >50 Kg a prescindere dal gruppo di appartenenza). Tale modifica della dose veniva fatta in automatico e in cieco. Tutti i pazienti proseguivano la terapia di base con gli agenti ipolipemizzanti già in uso.

Controllo

Gruppo 1: 25 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo sottocute ogni 2 settimane per 24 settimane.

Gruppo 2: 27 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo sottocute ogni 4 settimane per 24 settimane.

Outcome/Esiti

L'Esito primario era la modifica percentuale nei livelli di C-LDL dal baseline alla settimana 24 in ogni coorte.

Esiti secondari di efficacia erano:

- Modifiche percentuali nei livelli di C-LDL a 12 settimane e livelli di altri lipidi alle settimane 12 e 24 (colesterolo HDL e non HDL, colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteina A, apolipoproteina A1 e B).

- Sicurezza, tollerabilità e sviluppo di anticorpi anti-alirocumab a 24 settimane.

Tempo

Da Maggio 2018 ad Agosto 2022. Lo studio si componeva di una prima fase di ingresso di 4 settimane atta a valutare l'eventuale efficacia della terapia ipolipemizzante a dosaggio ottimizzato, seguivano 2 settimane per lo screening e la randomizzazione; quindi 24 settimane in doppio cieco. Dopo le prime 24 settimane di studio in doppio cieco, tutti i pazienti (sia del gruppo di intervento che del gruppo di controllo) potevano ricevere Alirocumab per ulteriori 80 settimane senza cecità a dosaggio stabilito dagli investigatori sulla base del peso e dei livelli di C-LDL.

Risultati principali

Sono stati randomizzati 153 pazienti con età media di 12.9 anni (8-17), di cui 56.9% di sesso femminile; i pazienti sono stati randomizzati a ricevere in quota 2:1 Alirocumab consecutivamente secondo 2 schemi (ogni 2 o ogni 4 settimane) oppure placebo. Alla dodicesima settimana il dosaggio di Alirocumab veniva modificato in 22 pazienti (44.9%) del gruppo 1 e in 15 (28.8%) del gruppo 2. Alirocumab si è mostrato efficace nell'indurre una riduzione significativa nei livelli di C-LDL rispetto al placebo in entrambe le coorti (gruppo 1 e gruppo 2) a 24 settimane [-43.3% nel gruppo 1 (97% CI -56 a -30.7, $p < 0.01$) e -33.8% nel gruppo 2 (97% CI -46.4 a -21.2, $p < 0.01$)]; l'efficacia era già evidente a 8 settimane e si è mantenuta costante fino alla 24^a settimana, anche quando valutata nei vari sottogruppi (peso, sesso, età, livello di C-LDL). Per quanto riguarda gli effetti secondari, si è evidenziato un miglioramento anche rispetto ad altri lipidi (colesterolo totale, apolipoproteina B e colesterolo non-HDL -noti biomarker di rischio cardiovascolare-) già alla 12^a settimana, confermati alla 24^a. A 24 settimane, il 77% dei pazienti che avevano ricevuto Alirocumab ogni 2 settimane e il 76% di quelli che lo avevano ricevuto ogni 4 settimane, mostravano livelli di C-LDL < 130 mg/dl; la riduzione nei livelli di C-LDL è stata superiore al 50% nel 22% e nel 32% dei pazienti che hanno ricevuto Alirocumab ogni 2 e ogni 4 settimane rispettivamente. Nessuno ha sviluppato anticorpi anti-alirocumab. Due pazienti del gruppo 2 hanno sperimentato effetti avversi tali da portare alla sospensione del trattamento (sincope e disturbo dell'attenzione e della memoria); l'incidenza degli eventi avversi legati al trattamento è stata poco frequente: 10.9% nei pazienti che hanno ricevuto Alirocumab vs 1.9% in chi ha ricevuto placebo, e si è trattato per lo più di reazioni nel sito di iniezione. Gli eventi avversi sono stati per lo più di lieve o moderata entità; non c'è stato nessun decesso.

I risultati ottenuti nelle prime 24 settimane in doppio cieco, sono stati confermati dal periodo successivo senza cecità.

Conclusioni

Questo studio conferma anche in età pediatrica l'efficacia e la buona tollerabilità di Alirocumab somministrato sottocute ogni 2 o 4 settimane nella riduzione dei livelli di C-LDL e di altri lipidi marcatori noti di rischio cardiovascolare in pazienti con HeFH non controllati dalla terapia medica standard (statine e altri agenti ipolipemizzanti).

Altri studi sull'argomento

L'ipercolesterolemia familiare è un disordine genetico caratterizzato da un elevato livello circolante di colesterolo LDL: può essere presente sia in eterozigosi (forma più frequente e meno severa) sia in omozigosi (forma più rara, con spettro più severo) e porta a un precoce sviluppo di aterosclerosi con aumentato rischio di patologie cardiovascolari, soprattutto nella popolazione maschile; pertanto, una terapia ipolipemizzante adeguata e iniziata il più precocemente possibile è essenziale nella gestione di questi pazienti. Le recenti indicazioni terapeutiche fornite dalla Società Internazionale dell'Aterosclerosi [1] indicano nella dieta povera di grassi saturi e ricca di fibre associata all'evitamento di comportamenti a rischio (es. stress psicologico, sedentarietà, fumo o obesità) il primo intervento da attuare in età pediatrica; l'intervento farmacologico è invece indicato a partire dagli 8 anni di età, per livelli di C-LDL > 190 mg/dl, rilevato in almeno 2 occasioni a digiuno, o per livelli > 160 mg/dl in presenza di altri fattori di rischio personali aggiuntivi per patologia cardiovascolare (diabete, ipertensione, livelli elevati di lipoproteina A) o di storia familiare positiva per patologia cardiovascolare in età precoce (entro la terza decade di vita). La prima linea terapeutica è rappresentata dalle statine e, in aggiunta, ezetimibe o resine che agiscono sugli acidi biliari (es. colesvelam). Le linee guida indicano che l'uso degli inibitori di PCSK9 (proteina convertasi subtilisina-kexina tipo 9. Vedi **Box**) può essere considerato in base alla regolamentazione e approvazione di ogni Stato, con il caveat dei pochi studi esistenti sulla sicurezza nel lungo periodo. Una revisione sistemica della Cochrane [2] sull'uso delle statine in età pediatrica ha dimostrato come le statine siano efficaci e sicure, almeno nel breve periodo (mediana di 24 mesi) nel ridurre i livelli di C-LDL: in particolare, negli studi considerati, la riduzione media del C-LDL era del 31.25% rispetto al placebo. Tuttavia, veniva sottolineata la mancanza di studi di efficacia e sicurezza sul lungo periodo. Uno studio del 2019 osservazionale prospettico con follow-up di circa 20 anni [3] su una popolazione pediatrica con HeFH, ha dimostrato l'efficacia e la tollerabilità delle statine, con riduzione del rischio di malattia aterosclerotica in età adulta, senza alcun effetto collaterale di rilievo segnalato. Gli inibitori di PCSK9 (evolocumab e alirocumab) sono anticorpi monoclonali che attualmente, anche in età adulta, vengono indicati come terapia aggiuntiva o di terza linea in pazienti con ipercolesterolemia familiare non adeguatamente controllata da altra terapia ipolipemizzante massimalizzata. In età pediatrica, lo studio Odissey [4] ha valutato l'efficacia, la sicurezza e il dosaggio di alirocumab in 42 pazienti affetti da HeFH. Nelle 2 coorti considerate (40 mg se peso < 50 kg o 75 mg se peso > 50 kg ogni 2 settimane oppure 150 mg se peso < 50 kg o 300 mg se peso > 50 kg ogni 4 settimane) a 8 settimane è stata dimostrata la maggior riduzione di C-LDL (-46% e -45%, rispettivamente); queste stesse coorti sono state arruolate nello studio oggetto della nostra revisione in caso di persistente dislipidemia, dopo wash-out di

10 settimane. Lo studio RCT HAUSER, che ha valutato l'efficacia di evolocumab in una coorte di 157 pazienti in età pediatrica affetti da HeFH [5], ha dimostrato come a 24 settimane ci sia una riduzione media dal valore iniziale di C-LDL di -44.5% nel gruppo trattato con evolocumab e -6.2% nel gruppo placebo, con una differenza di -38,3 punti percentuali ($p < 0.001$). Il cambiamento assoluto nel livello di C-LDL è stato di -77.5 mg/dl nel gruppo evolocumab e -9.0 mg/dl nel gruppo placebo, con una differenza di 68.6 mg/dl ($p < 0.001$).

Che cosa aggiunge questo studio

Alirocumab sottocute somministrato in 2 differenti regimi terapeutici (ogni 2 o 4 settimane) è efficace nel ridurre i livelli di C-LDL e di altri lipidi pro-aterogenici in pazienti pediatriche affette da ipercolesterolemia familiare in eterozigosi non adeguatamente controllata dalla terapia ipolipemizzante standard.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la qualità globale dello studio è buona con un punteggio sulla scala di Jadad pari a 4. La randomizzazione è stata effettuata correttamente, stratificata per peso basale e livello di C-LDL. Sottolineiamo che l'arruolamento nelle 2 coorti di studio è stato sequenziale (prima Q2W e poi Q4W); tale procedura determinava la presenza di un maggior numero di pazienti arruolati nel precedente studio ODYSSEY KIDS [4] nel primo gruppo rispetto al secondo. Lo sbilanciamento dovuto all'arruolamento di un maggior numero di pazienti provenienti dallo studio citato potrebbe aver esposto a un rischio di bias di selezione (il livello di C-LDL < 130 mg/dl all'arruolamento non costituiva criterio di esclusione.) Vogliamo inoltre sottolineare che la modifica del dosaggio di Alirocumab effettuato a 12 settimane riguardava la maggior parte dei pazienti della prima coorte (37/49 pazienti). Tale dato, riportato in letteratura [4], conferma la necessità di più alti dosaggi in base al peso di Alirocumab nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti. Da notare che, nel gruppo Q4W, il mantenimento della cecità dopo eventuale modifica del dosaggio/regime alla settimana 12, è stato garantito prevedendo per tutti un'iniezione ogni 2 settimane e quindi alternando Alirocumab con placebo nei pazienti che proseguivano con il dosaggio iniziale. Sorprende che tale informazione sia stata riportata dagli autori solo nei supplementi. Il numero di persi al follow-up nelle prime 24 settimane di studio (fase in cieco) è stato basso in entrambi i gruppi di trattamento (5% del gruppo Q2W e 5% del gruppo Q4W); degli 8 pazienti che hanno abbandonato lo studio, 4 erano nel gruppo trattato con Alirocumab ogni 2 settimane, 3 nel gruppo trattato con Alirocumab ogni 4 settimane e 1 nel gruppo trattato con placebo ogni 4 settimane. Nel secondo periodo dello studio è stato perso un ulteriore 5% di pazienti.

Esiti: l'esito primario è clinicamente rilevante e ben definito; tuttavia, dal momento che le linee guida pediatriche raccomandano come target terapeutico una riduzione dei livelli di C-LDL < 135 mg/dl (< 100 mg/dl in presenza di fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi) o di oltre il 50% rispetto al basale, sarebbe stato forse più appropriato che fossero proprio questi gli esiti primari valutati.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sovrapponibile alla popolazione italiana, nello studio sono per altro stati arruolati prevalentemente pazienti caucasici. In Italia i pazienti affetti da HeFH sono circa 250-300.000 (prevalenza 1:200), dato marcatamente sottostimato, considerando che solo il 4-5% degli HeFH sono propriamente diagnosticati. Inoltre, viene stimato che solo 1/5-10 pazienti raggiunge il target di LDL-C raccomandato [6].

Tipo di intervento: riproducibile in Italia dove AIFA ha dato il via libera alla rimborsabilità per Alirocumab in somministrazione mensile per pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (HeFH o non familiare) o dislipidemia mista e per pazienti pediatriche di età superiore a 8 anni con HeFH.

Conflitto di interessi: lo studio è stato finanziato da Sanofi che ha contribuito alla progettazione, conduzione e gestione dello stesso. Alcuni degli autori dello studio hanno ricevuto finanziamenti da numerose ditte farmaceutiche, tra cui Sanofi/Regeneron, Novartis; alcuni degli autori sono dipendenti di Sanofi.

1. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 2023;20(12):845-869. doi: 10.1038/s41569-023-00892-0.
2. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 7;2019(11):CD006401. doi: 10.1002/14651858.CD006401.
3. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM et al. 20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019;381(16):1547-1556. doi: 10.1056/NEJMoa1816454.
4. Daniels S, Caprio S, Chaudhari U, et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY KIDS study. *Clin Lipidol* 2020;14(3):322-330.e5. doi: 10.1016/j.jacl.2020.03.001.
5. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1317-1327. doi: 10.1056/NEJMoa2019910.
6. Zambon A. L'ipercolesterolemia familiare eterozigote: la prima sfida per gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9. *G Ital Cardiol* 2016;17(4Suppl. 1):22S-30S. doi 10.1714/2254.24280

Abbiamo parlato di ipercolesterolemia familiare nella newsletter:

- *Lo screening dell'ipercolesterolemia familiare dal bambino al genitore, un'esperienza interessante ma prematura da trasferire*

Pagine elettroniche di Quaderni acp 2017;24(2): n 5

- *Le statine in età pediatrica sono sicure e proteggono nel lungo periodo dai rischi cardiovascolari nell'ipercolesterolemia familiare. Uno studio longitudinale*

Pagine elettroniche di Quaderni acp 2020; 27(4): n 1

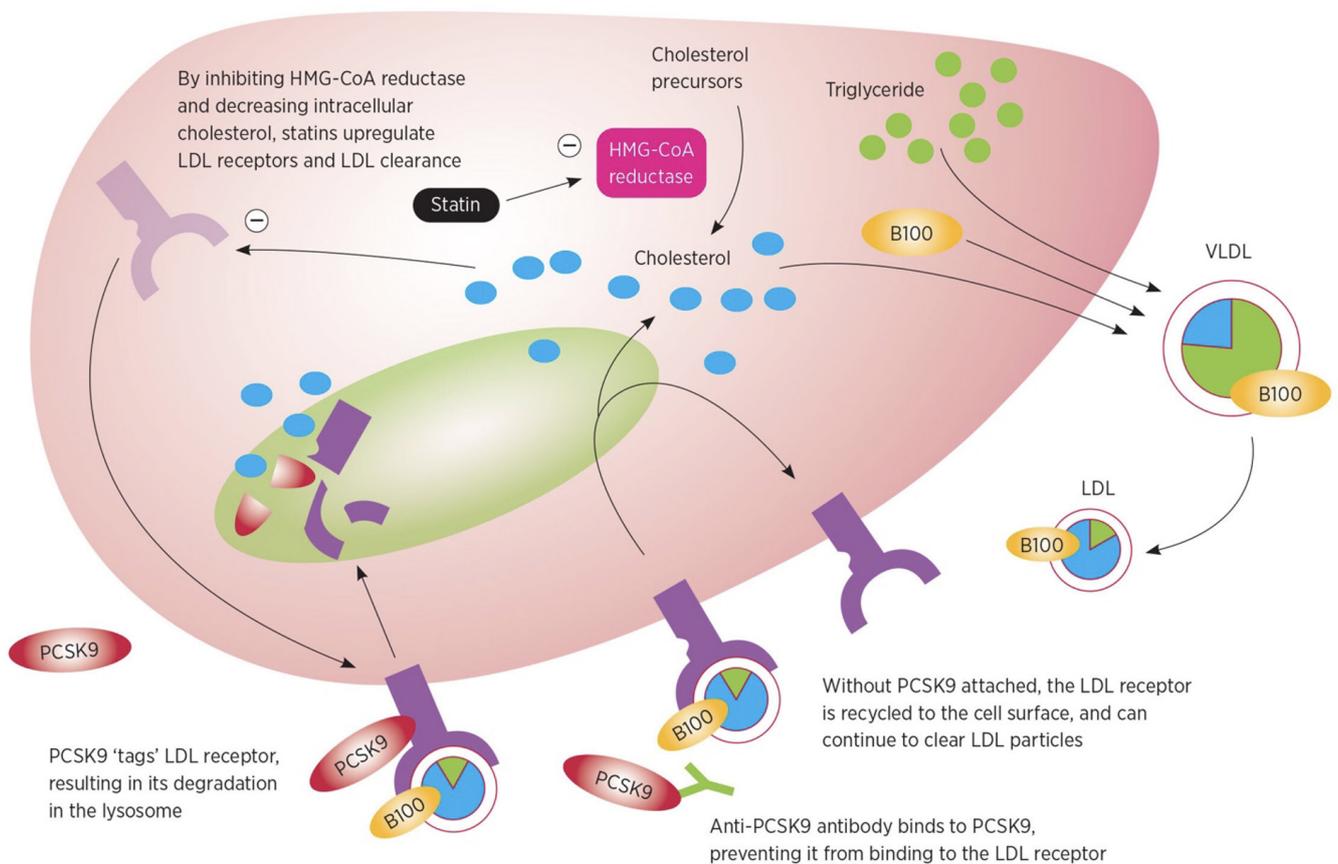
Scheda redatta dal gruppo di lettura di Monza e Brianza:

Elena Arosio, Claudia Brusadelli, Riccardo Cazzaniga, Lucia Di Maio, Gianluca Di Vieste, Ines L'Erario, Laura Martelli, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.

Box

PCSK9 inhibitors - mechanisms of action. Page MM, Watts GF. *Aust Prescr.* 2016 Oct;39(5):164-167. doi: 10.18773/austprescr.2016.060. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27789927

Meccanismo d'azione: Alirocumab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano che si lega con alta affinità e specificità alla pro-proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). PCSK9 si lega ai recettori per le lipoproteine a bassa densità (low-density lipoprotein receptor, LDLR) sulla superficie degli epatociti, promuovendo la degradazione dei recettori LDL (LDLR) all'interno del fegato. Gli LDLR sono i principali recettori che eliminano le LDL circolanti, pertanto, la riduzione dei livelli di LDLR da parte di PCSK9 determina livelli ematici più alti di C-LDL. Inibendo il legame di PCSK9 con LDLR, alirocumab aumenta il numero di LDLR disponibili per eliminare le LDL, abbassando pertanto i livelli di C-LDL.



B100 apolipoprotein-B100 PCSK9 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 LDL low-density lipoprotein VLDL very low-density lipoprotein