

MODELLI ORGANIZZATIVI APPROPRIATI PER LA GESTIONE DELLA CRONICITÀ NELL'AMBITO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA CON I NUOVI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI PCSK9



Ancona, 21 aprile 2017

Nuove terapie ipolipemizzanti: ruolo degli anti PCSK9 alla luce delle evidenze scientifiche

Francesco Amenta

Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute
Università di Camerino



UNIVERSITÀ DI CAMERINO



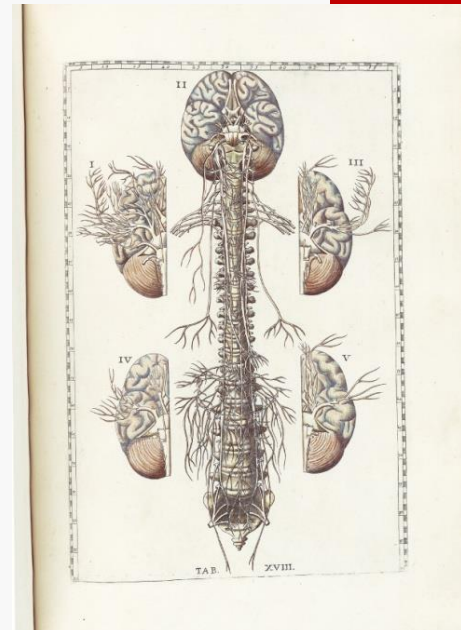
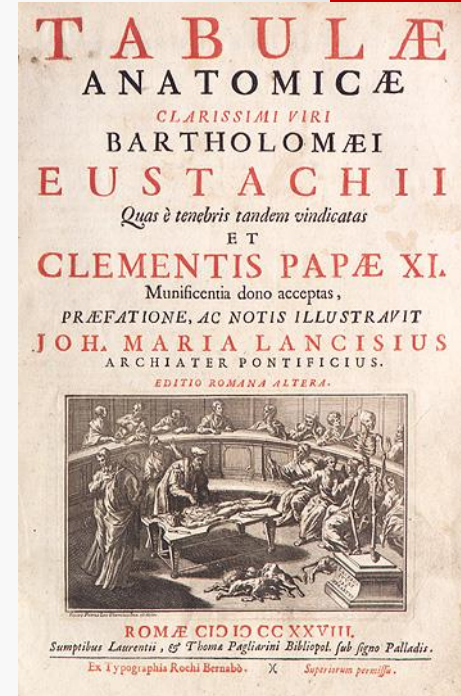
#ilfuturononcrolla



UNIVERSITÀ di CAMERINO



**Bartholomeo Eustachio
Professore alla
Università di Camerino
AD 1543**



Ipercolesterolemia

Terapie farmacologiche convenzionali

- **Statine**
- **Fibrati**
- **Ezetimibe**
- **Resine a scambio ionico**
- **Acidi grassi Omega 3**

L'ipercolesterolemia va combattuta con una dieta povera di grassi animali ed utilizzando farmaci tra cui le statine hanno un ruolo rilevante. Tuttavia le statine pur riducendo il colesterolo LDL, sono meno efficaci nel promuovere l'aumento delle lipoproteine HDL e la diminuzione dei trigliceridi.



Problematiche legate alle terapie farmacologiche convenzionali

SOSPENSIONE DELLA TERAPIA E' IN GENERE DETERMINATA DA:

- Presenza di comorbidità
- Sesso femminile
- Età avanzata
- Dosi troppo elevate di statine
- Mancata effettuazione di procedure di rivascolarizzazione

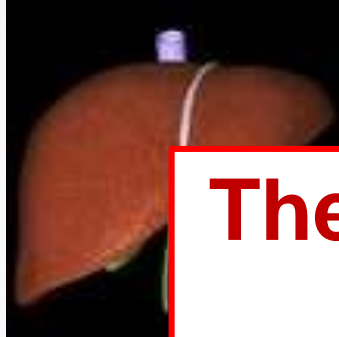
Problematiche legate alle terapie farmacologiche convenzionali

Il numero di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare che raggiunge gli obiettivi terapeutici di controllo lipidico non è elevato e l'impiego di statine è sottoutilizzato nei pazienti in prevenzione secondaria.

Motivi mancato raggiungimento dei target:

- NON CORRETTO IMPIEGO DELLE STATINE
- SOSPENSIONE DELLA TERAPIA





The rate of statin discontinuation owing to adverse events, observed in clinical trials and clinical practice, ranges from 4% to 13%, and is mainly caused by myalgias.

Nutr Metab Cardiovasc Dis.2014 Oct;24(10):1057-1066.

«True» resistance to statins.

Reiner Z

The resistance to statins has been associated with :

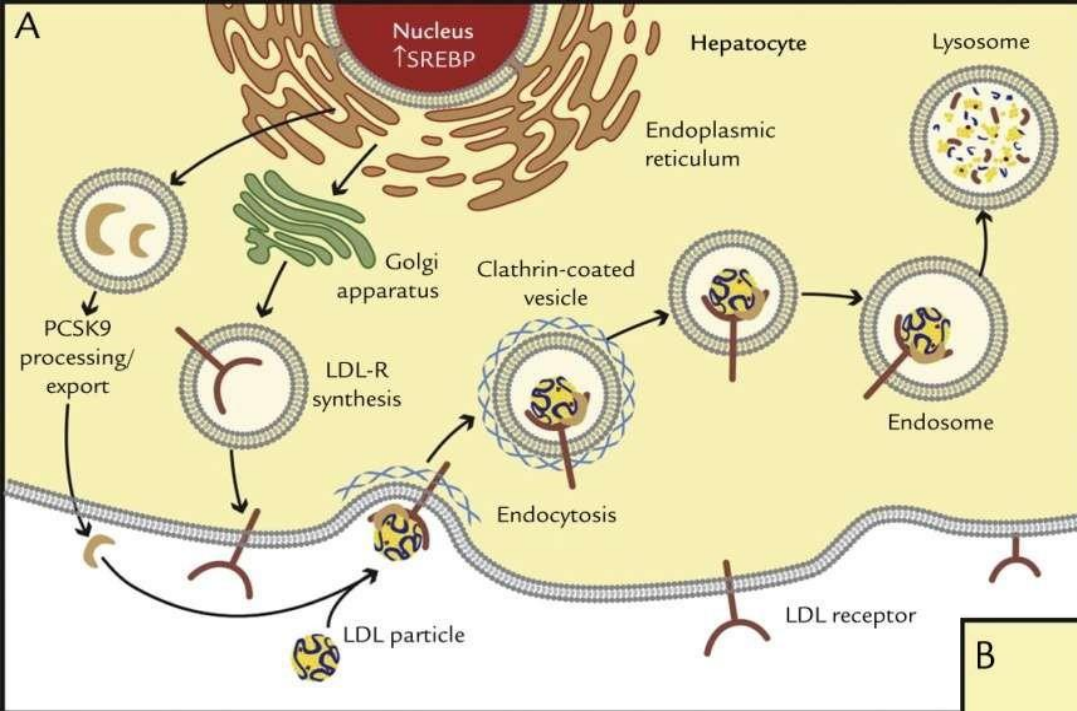
polymorphisms in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA-R), P-glycoprotein (Pg-P/ABCB1), breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2), multidrug resistance-associated proteins (MRP1/ABCC1 and MRP2/ABCC2), organic anion transporting polypeptides (OATP), RHOA, Nieman-Pick C1-like1 protein (NPC1), farnesoid X receptor (FXR), cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7), Apolipoprotein E (ApoE), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), low density lipoprotein receptor (LDLR), lipoprotein (a) (LPA), cholesteryl ester transfer protein (CETP), and tumor necrosis factor α (TNF- α) genes.

Terapie farmacologiche innovative

- **Oligonucleotidi antisenso** (Mipomersen, anti ApoB)
- **Inibitori di proteina MTP*** (Lomitapide)
- **Anticorpi contro PCSK9**
- **Oligonucleotidi antisenso** (Anti ApoCIII)
- **Inibitori di CETP**
- **Analogo Glucagon-like peptide 1** (Exenatide)

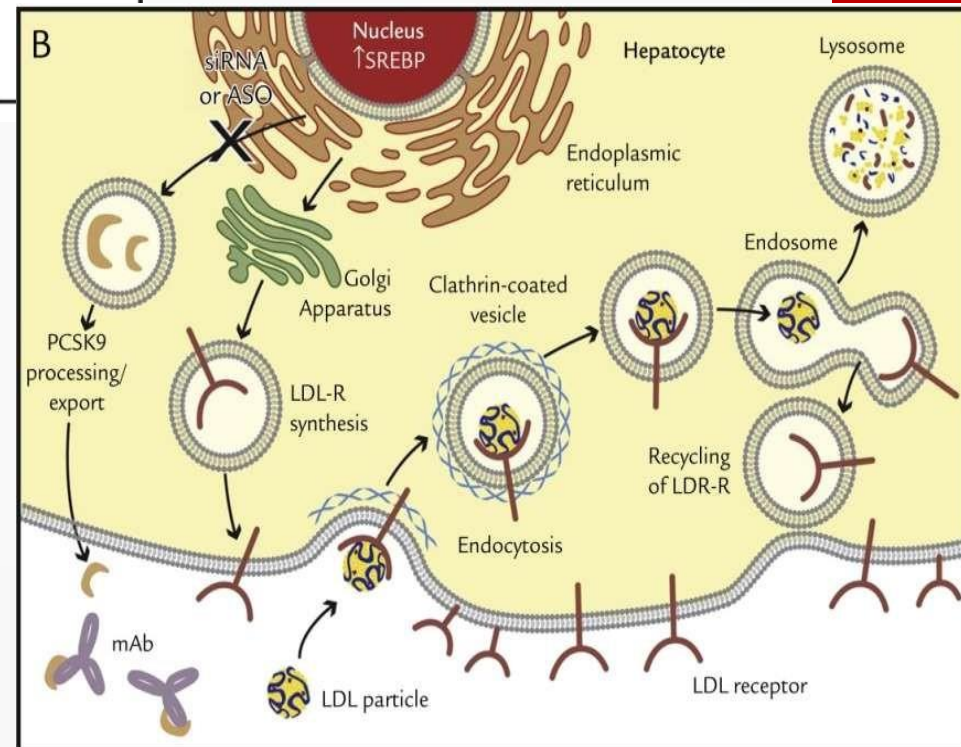
*MTP = proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi



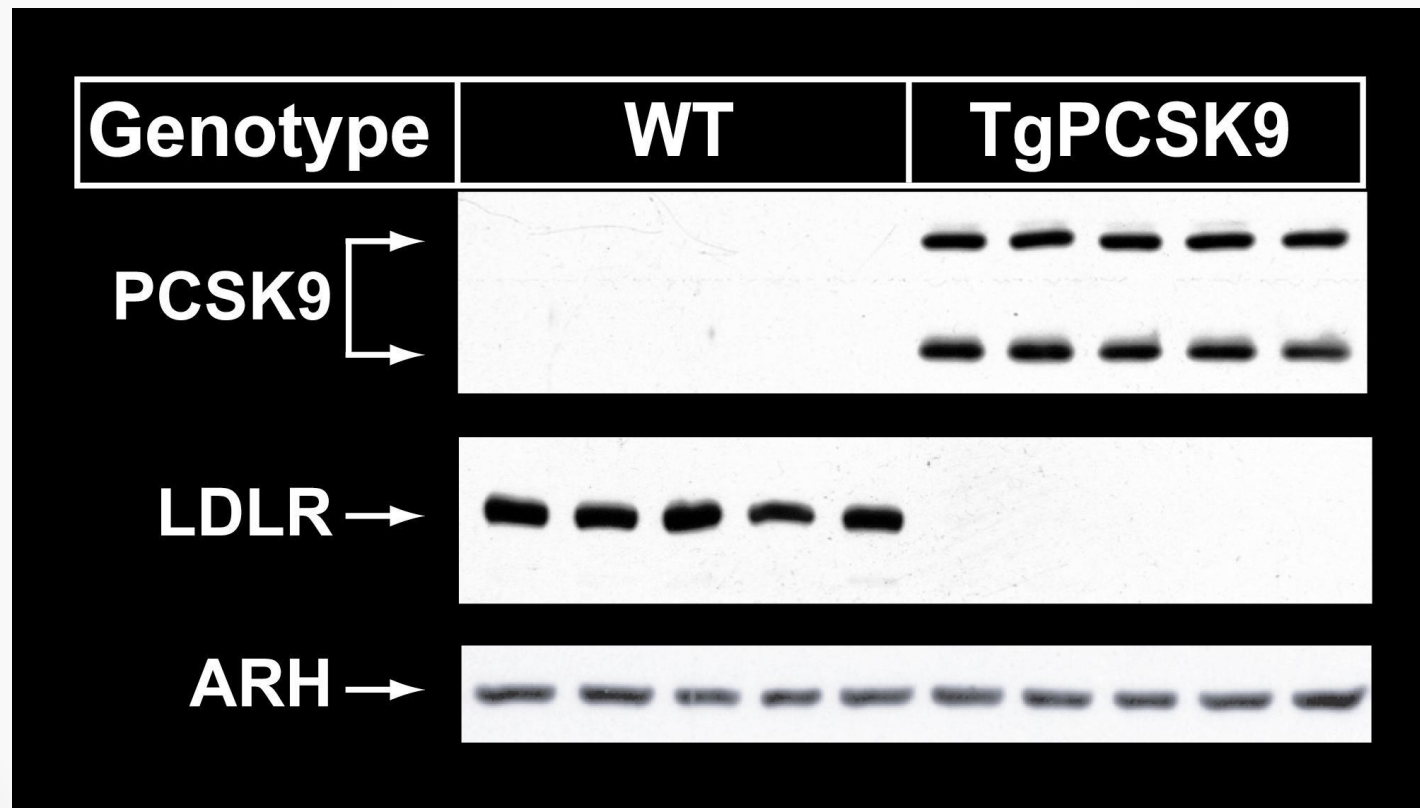


PCSK9 riduce il riciclo del LDLR sulla superficie della cellula favorendone la degradazione.

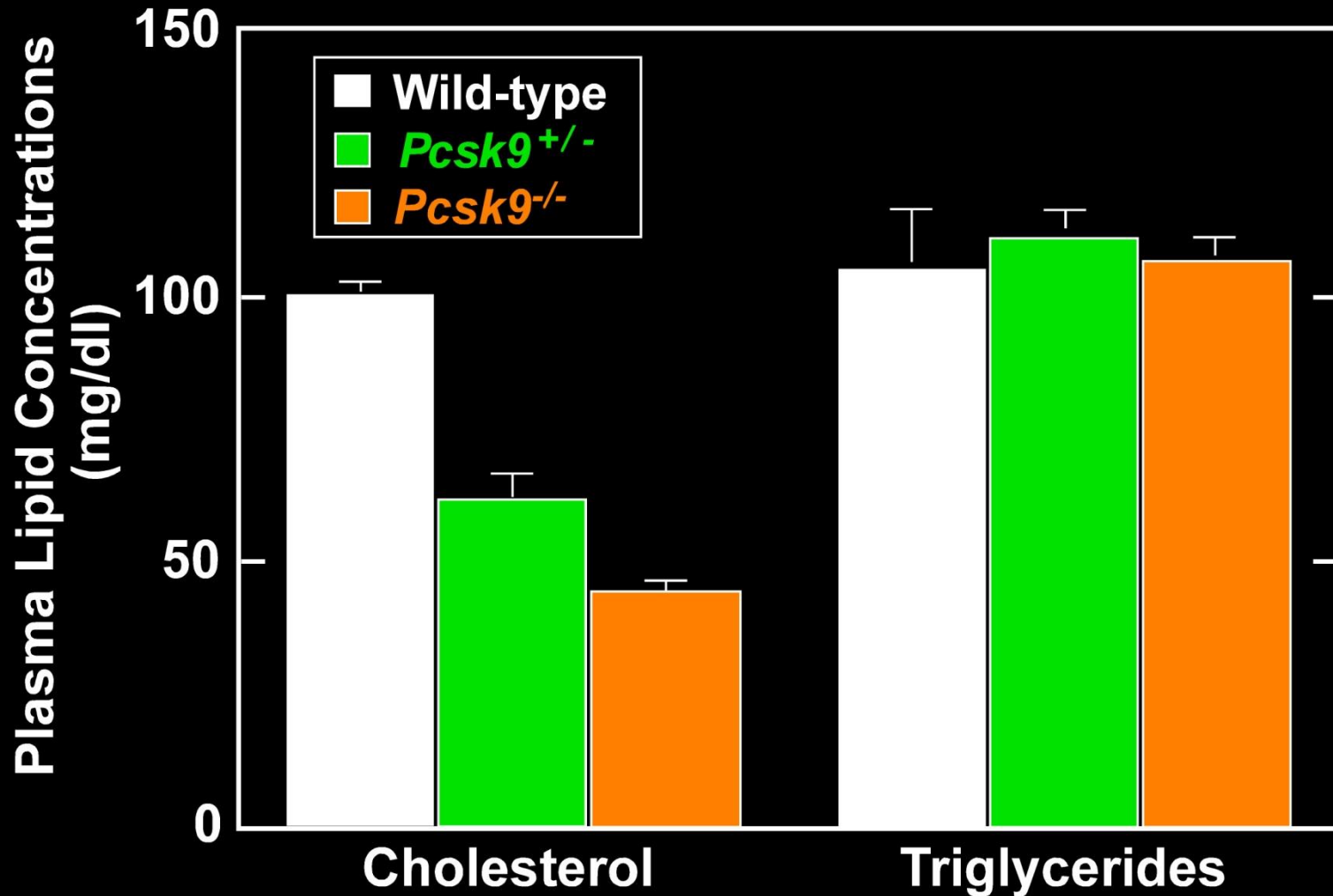
Il legame dell'anticorpo a PCSK9 impedisce la degradazione del LDL-R



La sovraespressione di PCSK9 riduce l'espressione di LDLR nel fegato



Plasma Cholesterol Levels are Reduced in the Absence of PCSK9





PCSK9: From Target Validation to Clinical Trial in 7 Years



* ASO in Mice: Isis *J Lipid Res*, 2007

RNAi in Primates: Alnylam *Proc Natl Acad Sci*, 2008

mAb in Primates: Amgen *Proc Natl Acad Sci*, 2009

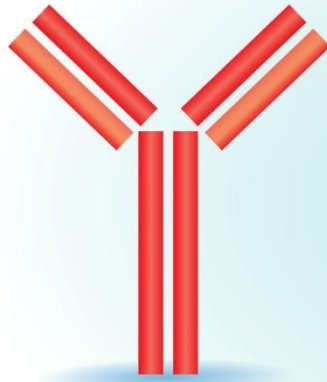


INIBITORI DI PCSK9 DISPONIBILI

- **ALIROCUMAB** (Sanofi e Regeneron)
- **EVOLOCUMAB** (Amgen)
- **BOCOCIZUMAB** (Pfizer)

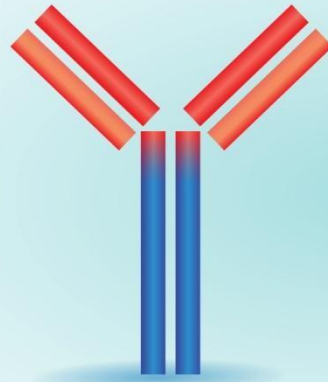


**Mouse
(0% human)**



-omab

**Chimeric
(65% human)**



-ximab

**Humanized
(> 90% human)**



-zumab

**Fully Human
(100% human)**



-umab

Generic suffix

High

Potential for immunogenicity

Low

Elaborated from:

1. Weiner LM. *J Immunother.* 2006;29:1-9.
2. Yang XD, et al. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001;38:17-23.
3. Lonberg N. *Nat Biotechnol.* 2005;23:1117-1125.
4. Gerber DE. *Am Fam Physician.* 2008;77:311-319.

ALIROCUMAB STUDI CLINICI

Alirocumab (SAR236553/REGN727_Sanofi/Regeneron) è attualmente oggetto della sperimentazione clinica di fase III ODISSEY, che comprende 12 trial clinici di fase III in cui è previsto l'arruolamento di un totale di 23.000 pazienti.

ODISSEY OUTCOMES è uno studio sulla caratterizzazione dell'efficacia di alirocumab nel diminuire l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti con recente sindrome coronarica acuta trattati con alirocumab e statina vs pazienti trattati con la sola statina.

End points: morte per malattia coronarica, infarto del miocardio non fatale, ictus fatale e non fatale e angina instabile con conseguente ospedalizzazione

ALIROCUMAB STUDI CLINICI

ODISSEY MONO è stato il primo studio di fase III ad analizzare l'efficacia nel ridurre i livelli di LDL-C di 24 settimane di trattamento con alirocumab rispetto a ezetimibe.

Soggetti reclutati: 103 soggetti con ipercolesterolemia e moderata malattia cardiovascolare su base aterosclerotica, di cui 88 hanno completato il periodo di trattamento.

La somministrazione di alirocumab si associa ad una riduzione di LDL-C del 47% rispetto ad una riduzione del 16% ottenuta con ezetimibe ($p < 0,0001$), senza differenze significative negli eventi avversi osservati nei due gruppi di pazienti.

ALIROCUMAB STUDI CLINICI

Tabella 2 Risultati dei trials clinici di fase III con alirocumab

Studio	Popolazione	Durata	% riduzione LDL-C		P value
			Alirocumab	Trattamento di confronto	
MONO	Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare moderato	24 settimane	47 %	16 % (ezetimibe)	p<0,0001
FH I	HeFH	24 settimane	49 %	9 % (placebo)	p<0,0001
FH II	HeFH	24 settimane	49 %	3 % (placebo)	p<0,0001
HIGH FH	HeFH	24 settimane	46 %	7 % (placebo)	p<0,0001
LONG TERM	Rischio cardiovascolare alto ASCVD/HeFH	52 settimane	57 %	+4 (placebo)	p<0,0001
ALTERNATIVE	Rischio cardiovascolare alto e intolleranza ad almeno due statine	24 settimane	45 %	15 % (ezetimibe)	p<0,0001
OPTIONS I	Rischio cardiovascolare alto	24 settimane	44-54 %	21-23 % (ezetimibe) 5% (doppia dose di statina) 21% (cambio di statina)	p=0,01
OPTIONS II	Rischio cardiovascolare alto	24 settimane	35-51 %	11-14 % (ezetimibe) 16% (doppia dose di statina)	p=0,0125
COMBO I	Rischio cardiovascolare alto	24 settimane	48 %	2% (placebo)	p<0,0001
COMBO II	Rischio cardiovascolare alto	24 settimane	51 %	21% (ezetimibe)	p<0,0001

LDL-C=colesterolo LDL, FH=ipercolesterolemia familiare, HeFH=ipercolesterolemia familiare eterozigote

EVOLOCUMAB STUDI CLINICI

Il farmaco è oggetto di 20 trial clinici, di cui 14 di fase III, in cui viene valutata l'efficacia e la sicurezza di evolocumab somministrato ogni due settimane o una volta al mese in combinazione con altri agenti ipolipemizzanti o in monoterapia

- In combinazione con statine in pazienti con ipercolesterolemia (LAPLACE-2 e YUKAWA-2).
- In pazienti ipercolesterolemici intolleranti alle statine (GAUSS2/GAUSS3).
- In pazienti ipercolesterolemici come monoterapia (MENDEL-2).
- In pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare sia nella forma eterozigote (RUTHERFORD-2 e TAUSSIG) che omozigote (TESLA e TAUSSIG)

EVOLOCUMAB STUDI CLINICI

Cinque studi sono focalizzati su sicurezza e efficacia della somministrazione di evolocumab a lungo termine.

Lo studio FOURIER (Further cardiovascular OUTcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) valuterà come il trattamento con evolocumab in associazione con statina rispetto al trattamento con statina e placebo riduca l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio cardiovascolare (n=22.500).

End points:

- incidenza di eventi cardiovascolari definiti come morte per malattia cardiovascolare
- infarto del miocardio
- ospedalizzazione per angina instabile
- ictus
- intervento di riperfusione coronarica.



EVOLOCUMAB STUDI CLINICI

Tabella 4 Risultati dei trials clinici di fase III con Evolocumab

Studio	Popolazione	Durata	% riduzione LDL-C		P value
			Evolocumab	Trattamento di confronto	
MENDEL-2	Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare basso	12 settimane	56-57 %	18-19 % (ezetimibe) 0.1-1 % (placebo)	p<0,01
DESCARTES	Ipercolesterolemia	52 settimane	47-55 %	2-10 % (placebo)	p<0,001
LAPLACE-2	Ipercolesterolemia e dislipidemia mista	12 settimane	63-75 %	19-32 % (ezetimibe)	p<0,001
GAUSS-2	Ipercolesterolemia e intolleranza ad almeno due statine	12 settimane	55-56 %	37-39 % (ezetimibe)	p<0,001
RUTHERFORD-2	HeFH	12 settimane	56-61 %	-1%/+5% (ezetimibe)	p<0,001
TESLA-B	HoFH	12 settimane	23 %	+8 % (placebo)	p<0,001

LDL-C=colesterolo LDL, FH=ipercolesterolemia familiare, HeFH=ipercolesterolemia familiare eterozigote, HoFH=ipercolesterolemia familiare omozigote.

BOCOCIZUMAB STUDI CLINICI

Bococizumab è in fase III di sperimentazione clinica (programma SPIRE), con 5 studi di intervento di fase III tra cui SPIRE-HF, SPIRE-HR, SPIRE-LDL e due studi SPIRE-1 e SPIRE-2 mirati all'analisi dell'efficacia di bococizumab nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Ad oggi sono disponibili dati degli studi di fase I e di fase II nei quali sono stati trattati pazienti ipercolesterolemici ($LDL-C \geq 100$ mg/dL e concomitante terapia con statina alla massima dose tollerata) per 12 o 20 settimane con bococizumab una volta al mese per via sottocutanea alle dosi di 0,25, 1, 3 e 6 mg/Kg.



BOCOCIZUMAB STUDI CLINICI

Complessivamente alla quarta e alla dodicesima settimana di trattamento i livelli di LDL-C si siano significativamente ridotti, rispetto al trattamento con placebo, del 58% e del 46% nel gruppo a dosaggio 3 mg/Kg e del 80% e del 46% nel gruppo a dosaggio 6 mg/Kg.

L'apparente riduzione di efficacia alla dodicesima settimana è imputabile alla decisione di interrompere il trattamento nel 30% dei soggetti in cui i livelli di LDL-C scendevano al di sotto di 25 mg/dL.



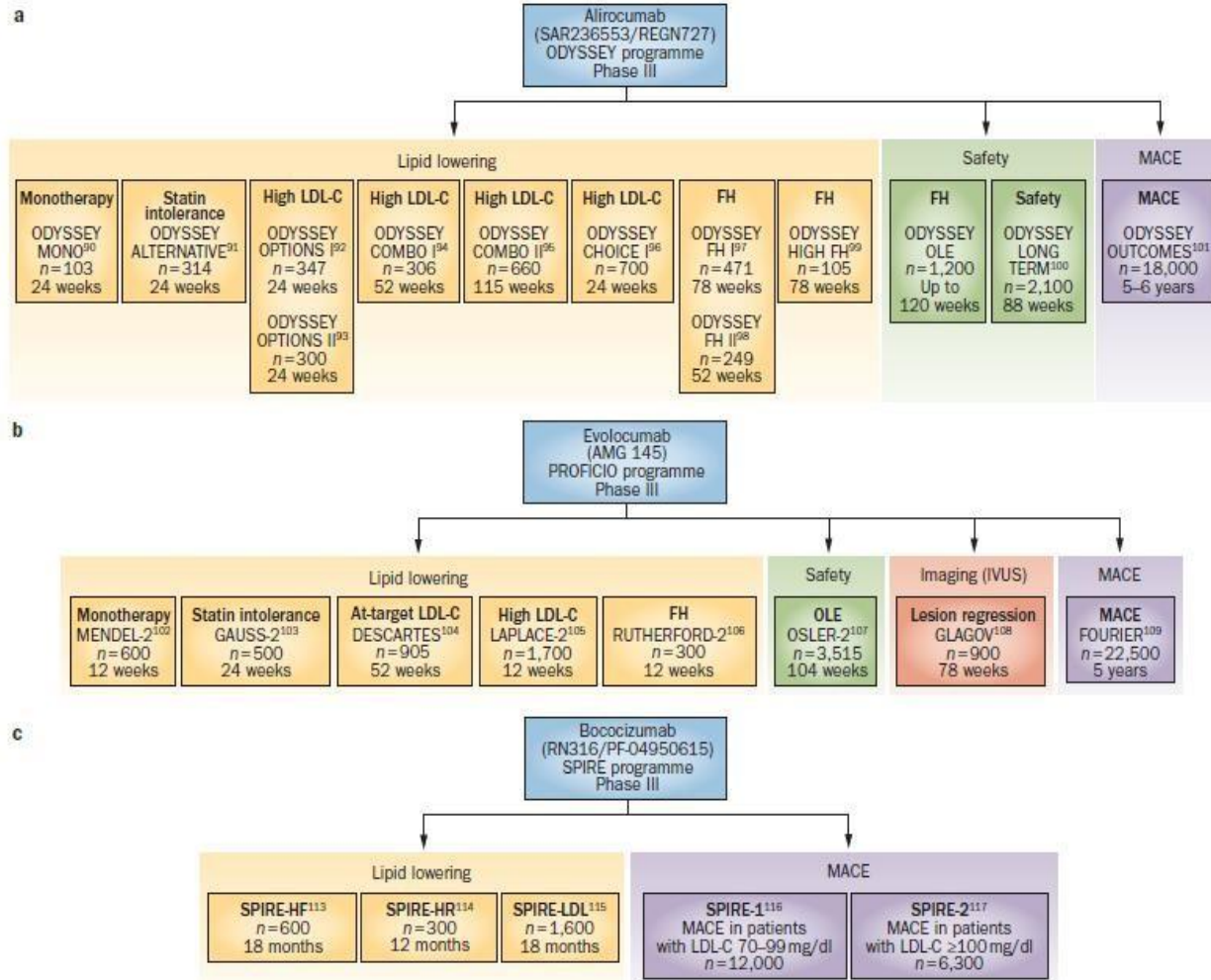
END POINTS STUDI CLINICI

Table 1. Predictions for 5–10 Years Hence

Lipoprotein	Prediction
LDL	<ol style="list-style-type: none"> 1. PCSK9 trials will lower ASCVD events but no added effect will exist at LDL-C ≤ 40 mg/dl; the FDA may no longer consider LDL as a surrogate for ASCVD. 2. ETC-1002 will be approved but no outcome trials will be done. 3. ACC/AHA and other cholesterol guidelines will be updated. 4. Lomitapide will no longer be marketed.
HDL	<ol style="list-style-type: none"> 1. CETP inhibitor outcome trials will be negative. 2. Measures of HDL function will be optimized and made clinically available. 3. ApoA-1 mimetics and drugs to increase apoA-1 synthesis will be further developed but not FDA approved.
TG-rich lipoproteins (VLDL, chylomicrons)	<ol style="list-style-type: none"> 1. The optimal fibrate trial in patients with fasting TG ≥ 200 but ≤ 500 mg/dl will demonstrate a reduction in CVD events in high-risk patients on maximum tolerated statin therapy and a new FDA indication will follow. 2. The omega-3 fatty acids trial in patients with fasting TG ≥ 200 but ≤ 500 mg/dL in high-risk patients on maximum tolerated statin therapy will also demonstrate ASCVD risk reduction and a new FDA indication will follow. 3. Antisense ApoC-III in high risk patients on maximum tolerated statin therapy will also demonstrate ASCVD risk reduction and a new FDA indication will follow. 4. Antisense ApoC-III will also be approved for the reduction in pancreatitis incidence in patients with severe hypertriglyceridemia. 5. LPL gene therapy will be approved for the reduction in pancreatitis incidence in patients with severe hypertriglyceridemia. 6. Antibodies and antisense molecules that inhibit angiopoietin-4 will be further tested.
Lipoprotein (a)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antisense lipoprotein (a) strategies to reduce ASCVD risk will be extended to phase 3 outcome trials and be FDA approved for this indication.

Abbreviations: ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; FDA, Food and Drug Administration.

STUDI CLINICI DI FASE 3



Considerare gli eventi avversi muscoloscheletrici attribuibili alle statine in rapporto al Rischio CV del paziente (misurare livelli basali di **CPK**)!
(debolezza muscolare sintomatica, crampi, astenia e/o dolore)

Sintomi senza aumento o con $CPK < 5 \times ULN$

Stop terapia almeno 2-4 settimane

**Sintomi persistono:
Statin Re-challenge**

**Miglioramento sintomi:
Seconda Statina a dosi normali**

Non sintomi Ricomparsa dei sintomi

**1) Basse dosi terza statina alta efficacia
2) Statina alta efficacia a di alterni o 2-3 volte settimana**

Scopo: raggiungere il target di LDL con max dose tollerata di statina

EZETIMIBE (± minime dosi statina se tollerata)

A) Resina

B) Fenofibrato

A + B

Still Not at goal for LDL-C: Consider PCSK9 monoclonal Ab, CETP inhibitors



CONCLUSIONI

Anticorpi monoclonali anti-PCSK9 somministrati due volte o una volta al mese per sottocute sono disponibili in Europa e negli Stati Uniti. Tuttavia, i loro prezzi, nonostante differenze da paese a paese, sono ancora molto elevati soprattutto rispetto ai farmaci classici per la riduzione dei livelli dei lipidi plasmatici. Va anche ricordato che esiste una controversia legale sui brevetti degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 tra Amgen e Sanofi / Regeneron.



CONCLUSIONI

Ci auguriamo che questa classe di farmaci dimostrerà la propria efficacia non solo nell'abbassare i livelli di colesterolo e LDL (proprietà già abbastanza provata), ma sia anche in grado di ridurre il rischio cardiovascolare.

Tale dimostrazione dovrà avvenire attraverso studi che includano un maggior numero di soggetti e trattati per lunghi periodi.

I risultati sulla riduzione dei livelli di colesterolo da parte degli anti-PCSK9 sono interessanti e promettenti.

E' auspicabile possano diventare un presidio sicuro ed efficace nella lotta a lungo termine contro la malattia cardiovascolare.