

Anacetrapib: nuovo inibitore CEPT

A cura di Ivana Pariggiano

Kastelein J.J.P. et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2015;385:2153-61.

Gli inibitori della proteina trasportatrice degli esteri del colesterolo (cholesterol ester-transfer protein, CEPT) rappresentano una delle nuove strategie terapeutiche promettenti per la riduzione del colesterolo nei pazienti ad alto rischio. Questa nuova classe di ipolipemizzanti agisce bloccando il trasferimento del colesterolo dall'HDL all'LDL nel plasma, con conseguente aumento dei valori di HDL e riduzione delle LDL.

Sebbene lo sviluppo clinico di questo nuovo gruppo di farmaci sia controverso, gli ultimi trial sull'Anacetrapid sembrano alimentare nuove speranze.

L'Anacetrapid si è già dimostrato efficace nel ridurre il colesterolo LDL di circa il 25-40% e nel raddoppiare i valori di HDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare. Nel trial REALIZE, il farmaco, somministrato nella dose di 100 mg al giorno per via orale, in aggiunta alla terapia con statine, ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa dei livelli di LDL nei 200 pazienti del braccio attivo rispetto al placebo, alla settimana 52 (-39,7%, $p < 0,0001$), che si è mantenuta nel tempo. I pazienti trattati con anacetrapib rispetto al placebo hanno raggiunto valori assoluti di LDL inferiori a 2,59 mmol/L (100 mg/dl) e 1,81 mmol/L (70 mg/dl), in percentuali significativamente maggiori rispetto al placebo (82 vs 18% e 44 vs 5%). Il trattamento con anacetrapib ha fatto aumentare significativamente i livelli di HDL rispetto al placebo. Ha inoltre dimostrato un buon profilo di sicurezza, dal momento che non sono stati osservati casi di alterazione della pressione arteriosa, di squilibri elettrolitici e di aumento degli enzimi epatici e della creatinofosfochinasi (CPK), causa dell'aumento della mortalità, e quindi dell'interruzione della sperimentazione, del capostipite degli inibitori CEPT, il torcetrapib.

Recentemente, sono stati annunciati i risultati positivi dello studio REVEAL, relativi alla riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori.

Lo studio REVEAL è uno studio clinico randomizzato di fase III che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di anacetrapib (100 mg al giorno) al trattamento standard con atorvastatina per una durata media di almeno 4 anni, arruolando circa 30.000 pazienti di età superiore ai 50 anni con elevato rischio di eventi cardiovascolari.

I risultati dello studio REVEAL saranno presentati al Congresso Europeo della Cardiologia (ESC) 2017 a fine agosto a Barcellona.

Tuttavia, per stabilire più appropriatamente il ruolo in terapia di queste nuove classi di farmaci, sono necessari studi di confronto diretto e soprattutto studi di esito cardiovascolare a lungo termine.

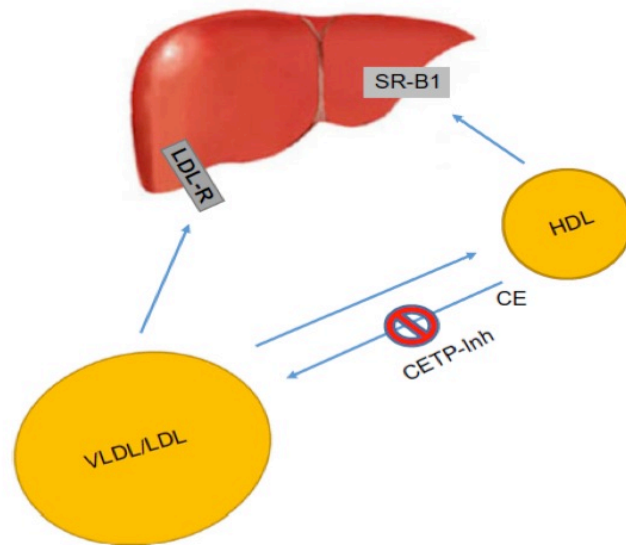


Figure 2. Cholesteryl ester transfer protein Inhibitors (CETP-Inh). CETP promotes the transfer of Cholesteryl Esters (CE) from HDL to VLDL and LDL. Therefore, CETP inhibition raises HDL-C levels and decreases LDL-C levels.

Kastelein J.J.P. et al *Lancet* 2015;385:2153-61

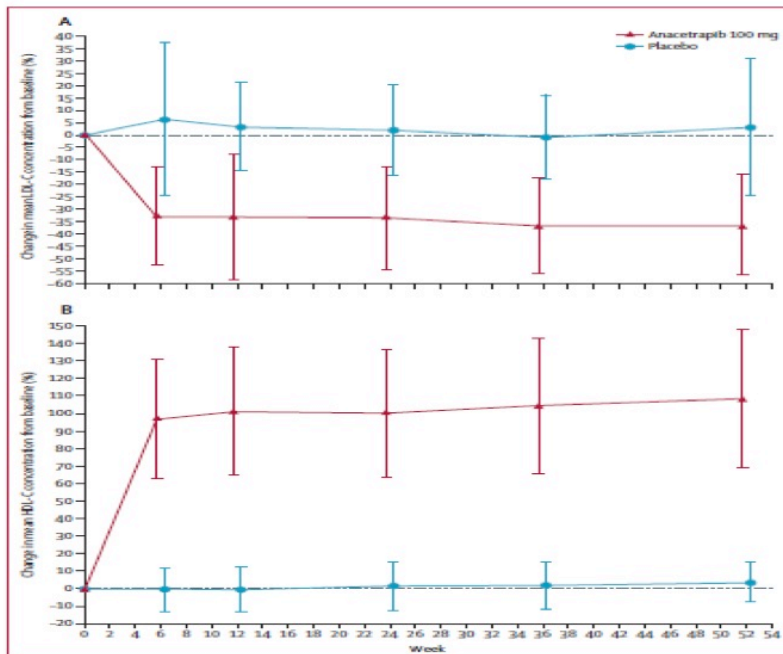


Figure 2: Mean percentage change from baseline in (A) LDL cholesterol and (B) HDL cholesterol after treatment with anacetrapib 100 mg or placebo

Kastelein J.J.P. et al *Lancet* 2015;385:2153-61