

*Evolocumab in aggiunta a terapia con statine:  
i risultati del trial LAPLACE*

A cura di Ivana Pariggiano

**Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate- or High-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia, The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial FREE, Jennifer G. Robinson, MD, MPH<sup>1,2</sup>; Bettina S. Nedergaard, MD, PhD<sup>3</sup>; William J. Rogers, MD<sup>4</sup>; Jonathan Fialkow, MD<sup>5</sup>; Joel M. Neutel, MD<sup>6</sup>; David Ramstad, MD, MPH<sup>7</sup>; Ransi Somaratne, MD, MBA<sup>8</sup>; Jason C. Legg, PhD<sup>8</sup>; Patric Nelson, MPH, MBA<sup>8</sup>; Rob Scott, MD<sup>8</sup>; Scott M. Wasserman, MD<sup>8</sup>; Robert Weiss, MD<sup>9</sup> ; for the LAPLACE-2 Investigators, JAMA. 2014;311(18):1870-1883. doi:10.1001/jama.2014.4030.**

Gli elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDLC) rappresentano uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato infatti che, indipendentemente dal tipo di paziente e dal valore basale di LDL-C, la riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C si associa linearmente alla riduzione del rischio cardiovascolare. Le terapie ipolipemizzanti standard sono spesso limitate da effetti collaterali e della scarsa aderenza alla terapia e molti pazienti in prevenzione secondaria rimangono con valori di colesterolo LDL >70 mg/dl. Da qui l'esigenza di terapie alternative che, con meccanismi d'azione differenti, possano contribuire a portare ai target raccomandati i pazienti a elevato rischio. Il crescente interesse sul ruolo della proteina PCSK9 nel metabolismo lipidico e l'integrazione degli studi in ambito genetico e clinico hanno condotto alla definizione di una nuova classe farmacologica di anticorpi monoclonali, gli inibitori della PCSK9, la cui azione determina una maggiore espressione del LDLR a livello epatico e un conseguente effetto ipolipemizzante. L'evolocumab è uno dei capostipiti della classe, la cui efficacia e sicurezza è attualmente valutata all'interno di un ampio programma di sperimentazione clinica, il PROFICIO, che include oltre 20 trial di fase II/III.

Nello studio LAPLACE-2, un trial in fase III randomizzato in doppio cieco, è stata comparata la sicurezza e l'efficacia di evolocumab in pazienti con ipercolesterolemia (colesterolo LDL >80 mg/dL), in associazione con terapia con statina ad alta o moderata potenza. Sono stati randomizzati 1899 pazienti in ben 24 bracci di trattamento, divisi inizialmente in cinque gruppi di terapia con statine: due gruppi in terapia con statine ad alta potenza (atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg) e tre gruppi in terapia con statine a bassa potenza (simvastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg o rosuvastatina 5 mg). I pazienti sono stati poi ulteriormente randomizzati in tre gruppi: il primo in trattamento con evolocumab e placebo (n=1117), il secondo in trattamento con ezetimibe e placebo (n=221) e il terzo con solo placebo (n=558). L'evolocumab veniva somministrato per via sottocutanea 140 mg a settimane alterne o 420 mg una volta al mese.

Alle settimane 10 e 12 in tutti i gruppi di trattamento con evolocumab sono state osservate riduzioni significative dei livelli plasmatici di LDL-C rispetto ai gruppi trattati con placebo (riduzioni dal 63% al 75% rispetto a riduzioni dal 19% al 32% osservate nei gruppi trattati con ezetimibe,  $p < 0,001$ ), per tutte le coorti di trattamento con statine. Livelli di LDL-C inferiori a 70 mg/dL sono stati raggiunti nell'86-94% dei partecipanti che assumevano evolocumab e statine a media intensità, e nel 93-95% di quelli randomizzati a evolocumab e statine ad alta

intensità.

I risultati dello studio LAPLACE-2 mostrano come il trattamento con evolocumab in aggiunta alla terapia con statine riduca significativamente i livelli di LDL-C indipendentemente dal tipo e dal dosaggio di statina utilizzati. In considerazione dello scarso controllo lipidico e dei limiti legati all'utilizzo delle statine in pazienti a elevato rischio CV, gli inibitori di PCSK9 appaiono una delle più importanti innovazioni farmacologiche per la riduzione del rischio CV, potenzialmente utilizzabili in prevenzione secondaria e primaria.

Obiettivo futuro sarà dimostrare l'effettiva riduzione degli eventi cardiovascolari con l'utilizzo di tale farmaco, attraverso la riduzione dei valori di LDL. Sono infatti attesi i risultati del trial FOURIER, uno studio in corso dove 22.500 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica sono stati randomizzati a evolocumab o placebo in associazione alle statine, in cui l'endpoint finale è rappresentato dalla frequenza di eventi cardiovascolari.

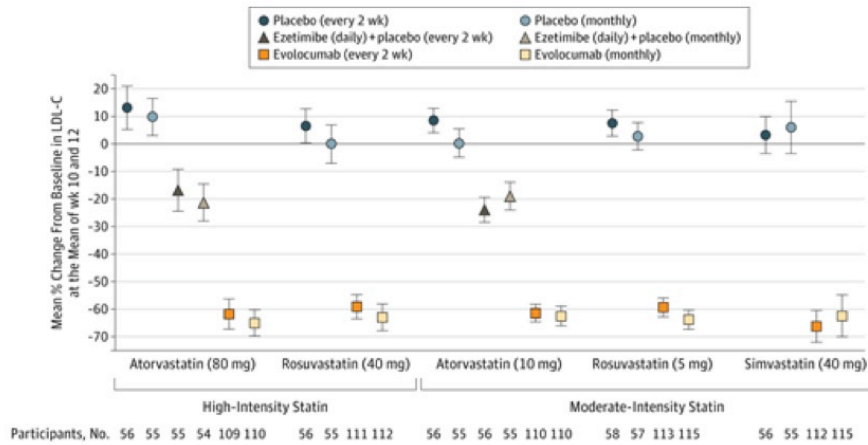


Fig. Mean Percent Change From Baseline in LDL-C at the Mean of Weeks 10 and 12.

Jennifer G. et al JAMA. 2014;311(18):1870-1883.