

## *Efficacia e sicurezza di Mipomersen a lungo termine nell'ipercolesterolemia familiare*

A cura di Ivana Pariggiano

### **Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension (CC)**

**Raul D. Santos, P. Barton Duell, Cara East, John R. Guyton, Patrick M. Moriarty, Wai Chin, Robert S. Mittleman**

L'ipercolesterolemia familiare è un disordine genetico caratterizzato da livelli elevati di colesterolo LDL, e gravato da un alto rischio cardiovascolare e di mortalità precoce, soprattutto per la forma omozigote, in cui i valori di LDL spesso rimangono elevati nonostante terapia ipolipemizzante massimale, ed episodi di natura cardiovascolare possono comparire già durante l'infanzia o l'adolescenza. Il rischio risulta maggiore per coloro che presentano un precedente evento cardiovascolare e per coloro che non tollerano la terapia standard. Pertanto, nuove terapie per ridurre la concentrazione plasmatica di lipoproteine aterogene sono in fase di sviluppo.

Il Mipomersen è il capostipite di una nuova classe di ipolipemizzanti, gli inibitori di sintesi dell'apolipoproteina B, la cui funzione è quella di ridurre il colesterolo LDL (LDL-C) attraverso la prevenzione della formazione di lipoproteine aterogene. Il farmaco agisce come oligonucleotide antisense, che, inibendo la traslazione dell'RNA messaggero, riduce la sintesi dell'apolipoproteina B, proteina che costituisce il nucleo strutturale delle particelle aterogene, incluso il colesterolo LDL e la lipoproteina-a (Lp(a)). Il farmaco è già stato approvato negli Stati Uniti dall'FDA per l'ipercolesterolemia familiare omozigote.

Un recente studio pubblicato sullo *European Heart Journal* ha valutato l'efficacia a lungo termine e sicurezza di Mipomersen in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare, in terapia ipolipemizzante alle massime dosi tollerate. È stata effettuata un'analisi *ad interim* di uno studio di estensione, in aperto, in 141 pazienti con ipercolesterolemia familiare, divisi in 58 nel gruppo placebo e 83 nel gruppo con farmaco attivo, per un'osservazione mediana di 18,2 mesi.

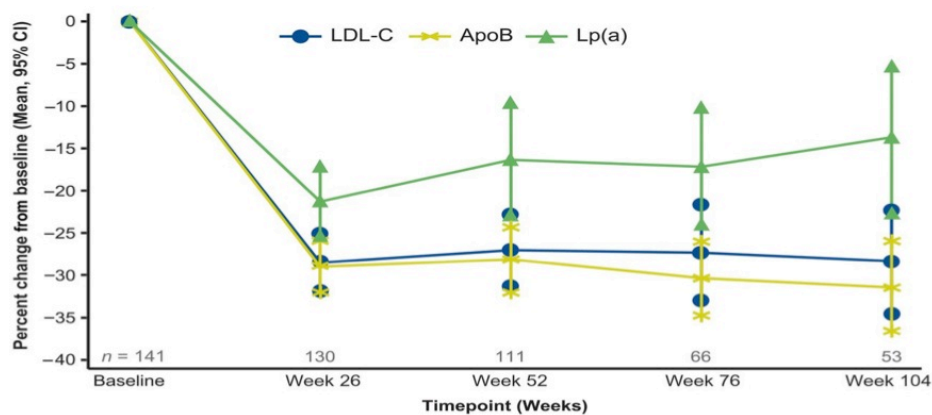
I pazienti assegnati al braccio attivo di trattamento assumevano terapia settimanale con Mipomersen 200 mg mediante iniezione sottocutanea, in aggiunta a dosaggi massimi tollerati di ipolipemizzante fino a 104 settimane. Solo i pazienti che hanno completato studi di fase 3 sono stati inclusi nell'analisi.

Le variazioni medie del colesterolo LDL (LDL-C) dal basale a 26 (n=130), 52 (n=111), 76 (n=66), e 104 settimane (n=53) sono state, rispettivamente, -28, -27, -27 e -28%; e della apolipoproteina B: -29, -28, -30, e -31%. Riduzioni del colesterolo totale, colesterolo non-HDL, e lipoproteina (a) erano comparabili con le diminuzioni dei livelli di colesterolo LDL e di apolipoproteina B. I valori medi di colesterolo HDL sono aumentati dal basale del 7 e del 6%, rispettivamente, alle settimane 26 e 52.

Mipomersen ha mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità sovrapponibile a quello osservato nei randomizzati di fase controllato con placebo 3 studi.

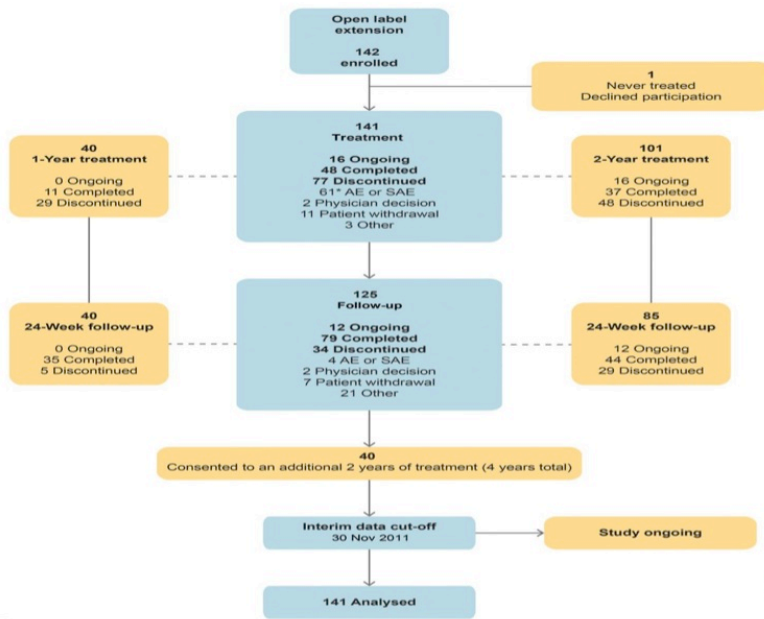
Le reazioni nel sito di iniezione sono state gli eventi avversi più frequenti, di entità variabile da lieve a moderata, generalmente autolimitanti, tendevano a ridursi nel tempo. I sintomi simil-influenzali, il motivo più comune per la sospensione del farmaco, sono stati riportati dal 65% (92/141) dei pazienti almeno una volta. A differenza ISR, l'incidenza di FLS è rimasta relativamente costante nel tempo.

Già gli studi di fase 3 hanno mostrato aumenti di ALT e AST, nonché l'aumento del grasso epatico (misurato da RM) in alcuni pazienti. La steatosi epatica risultava diretta conseguenza del meccanismo d'azione del farmaco, in quanto l'inibizione della sintesi epatica apoB da Mipomersen riduce l'esportazione dei trigliceridi dagli epatociti, favorendone l'accumulo nel fegato. Questo studio ha dimostrato, tuttavia, che gli aumenti delle transaminasi e steatosi epatica non progrediscono durante il trattamento a lungo termine al di là di un anno, ritornando ai valori basali dopo 24 settimane dalla sospensione. Valutazioni a più lungo termine di aumenti delle transaminasi e steatosi epatica sono necessari, ma i dati attuali sono rassicuranti. Il Mipomersen ha dimostrato efficacia nella riduzione delle LDL a lungo termine, mantenendo un buon profilo di tollerabilità, sebbene siano necessari ulteriori studi per valutare il potenziale cardiovascolare benefici del trattamento.



Sustained reductions in LDL-C, ApoB, and Lp(a) with long-term mipomersen treatment

Santos RD et al, Eur Heart Journal 2015; 36: 566-575



Santos RD et al, Eur Heart Journal 2015; 36: 566-575