

PCSK9 e risposta immune: i risultati del programma SPIRE

A cura di Ivana Pariggiano

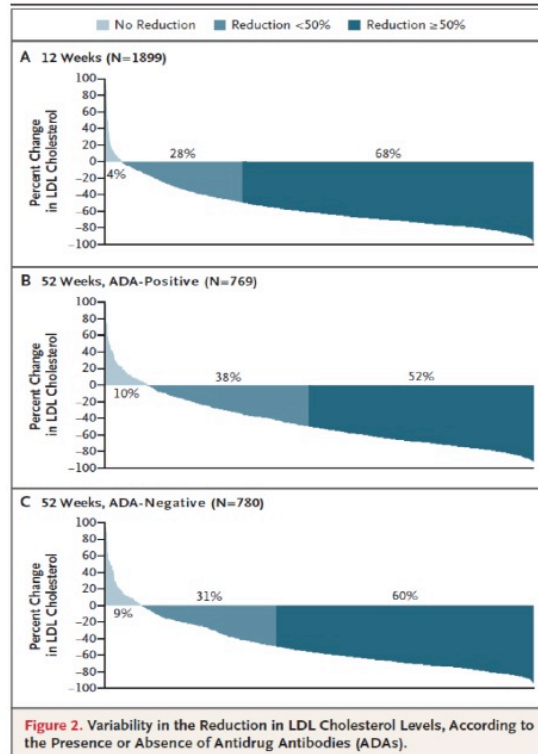
Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al, Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017; DOI:10156/NEJMoa1614062.

Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL. Antidrug antibodies in patients treated with alirocumab. *N Engl J Med* 2017; DOI:10156/c1616623.

Gli inibitori della proteina PCSK9 rappresentano un importante avanzamento terapeutico degli ultimi decenni nell'ambito delle terapie ipolipemizzanti. Se da un lato i nuovi studi forniscono conferme sull'efficacia nella riduzione delle LDL e degli eventi cardiovascolari, dall'altro hanno messo in luce la possibilità di una risposta immune dell'organismo, comune alle terapie con anticorpi monoclonali.

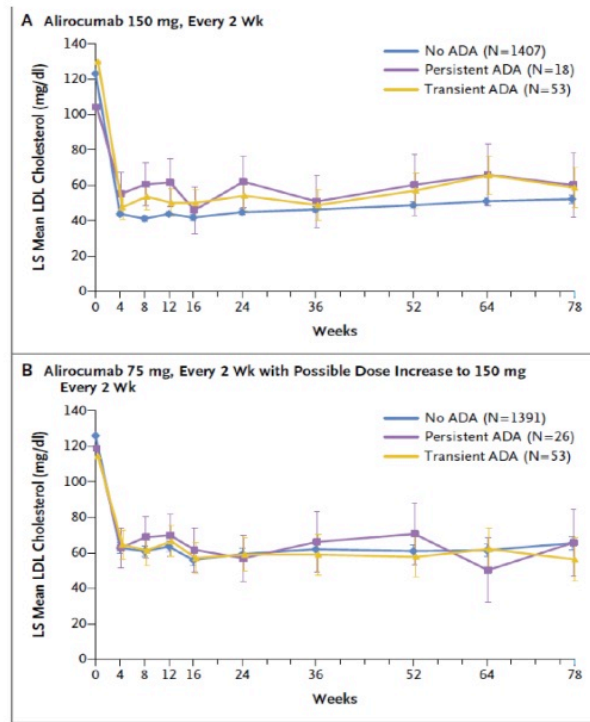
Il risultati del programma SPIRE, che includeva 6 differenti trial con oltre 4300 pazienti designati per valutare l'efficacia e la sicurezza del Bococizumab, hanno dimostrato lo sviluppo di anticorpi antifarmaco in gran parte della popolazione in studio e la conseguente riduzione dell'efficacia nell'abbassamento dei valori di LDL. Tali dati sono stati presentati all'American College of Cardiology (ACC) 2017 e pubblicati simultaneamente sul *New England Journal of Medicine*.

A 12 settimane, i pazienti che avevano ricevuto Bococizumab avevano registrato una riduzione significativa (54,2%) del livello di colesterolo LDL dal basale, rispetto a un incremento dell'1,0% tra coloro che avevano ricevuto placebo. Tuttavia, questa precoce riduzione delle LDL risultava mitigata a distanza nella popolazione che aveva sviluppato anticorpi antifarmaco, limitandosi al 31% a 52 settimane (che si riduceva al 12% nei pazienti che avevano un elevato titolo anticorpale), rispetto al 43% tra i pazienti senza anticorpi antifarmaco (con un'ampia variabilità nella riduzione dei livelli di colesterolo LDL a 12 settimane e 52 settimane).



N Engl J Med 2017; 376:1589-1590

A differenza di quanto emerso per il Bococizumab, i dati di 10 studi con Alirocumab, per un totale di 4747 pazienti (tra i quali 3039 hanno ricevuto farmaci attivi), mostrano che gli anticorpi si sviluppano solo nel 5% dei pazienti e neutralizzano il farmaco solo nell'1,3%, senza limitare l'efficacia del farmaco nel tempo. Quindi i titoli degli anticorpi osservati con Alirocumab erano molto più bassi di quelli osservati con Bococizumab e probabilmente non abbastanza elevati per avere alcun effetto significativo sulla riduzione di LDL.



N Engl J Med 2017; 376:1589-1590

Nel trial FOURIER, l'Evolocumab ha mostrato un tasso di immunogenicità ancora più basso. La riduzione delle LDL nei 26 mesi è stata costante, senza che si siano registrati titoli significativi di anticorpi antifarmaco.

La ragione della diversa risposta immunogenica tra il Bococizumab e gli altri due agenti è da ricondurre probabilmente alla struttura della molecola: Bococizumab è un anticorpo monoclonale parzialmente murino, mentre l'Alirocumab e l'Evolocumab sono entrambi completamente umanizzati. Gli anticorpi antifarmaco possono generarsi verso qualsiasi parte della proteina, tuttavia solo gli anticorpi che si legano al farmaco nel punto in cui interagisce con il suo target possono comprometterne l'azione.

Sebbene i dati suggeriscano che gli anticorpi osservati con Alirocumab non abbiano avuto alcun effetto sulla sua efficacia, il numero di pazienti risulta ancora troppo limitato e ulteriori monitoraggi dell'immunogenicità (relativi alla formazione di anticorpi e al suo effetto sui livelli di colesterolo e risultati cardiovascolari) dovrebbero essere effettuati in popolazioni più ampie. Pur avendo determinato la chiusura del programma di studio, i dati del Bococizumab non precludono necessariamente lo sviluppo di altri agenti PCSK9 parzialmente murini, che, a costo di una maggiore immunogenicità, potrebbero risultare più competitivi sul mercato.