

Commento della Prof.ssa Stefanutti all'articolo "Colesterolo: cresce l'attesa per l'arrivo degli inibitori del PCSK9" del 30 agosto 2016 riportato sul QuotidianoSanità.it

Leggo nell'articolo imprecisioni in qualche caso preoccupanti; si ipotizza l'uso di alirocumab in bambini omozigoti, laddove non esiste neanche l'approvazione di indicazione pediatrica del farmaco stesso, al momento strettamente limitato agli adulti.

Al contrario, un altro inibitore PCSK9, l'evolocumab, ha indicazioni formali FDA/EMA per il trattamento dei Pazienti omozigoti adulti e sono in corso sperimentazioni nei Pazienti in età pediatrica, sempre che, beninteso, siano portatori di mutazioni (varianti) genetiche *LDL receptor defective* perché se geneticamente 'null', i Pazienti non hanno alcuna possibilità di rispondere né all'Alirocumab, né all'Evolocumab, ma soltanto alla Lipoprotein Apheresis / Aferesi Lipoproteica o alla Lomitapide per il suo particolare meccanismo di azione diverso ovviamente, da quello degli inibitori PCSK9. Anche Lomitapide, peraltro, non ha approvazione d'indicazione nei soggetti Omozigoti in età pediatrica.

Quanto allo studio Odyssey Escape, sarebbero numerose le oggettive precisazioni o critiche da enunciare:

1_ lo studio, comunque interessante come *proof-of-concept*, è stato condotto escusivamente su supposti Eterozigoti con Ipercolesterolemia Familiare; il risultato favorevole era ampiamente atteso, anche per la disponibilità di dati antecedenti allo studio in questa tipologia di Pazienti;

2_ I livelli plasmatici di PCSK9 erano ridotti non solo dal farmaco ma anche dall'aferesi; questo non si dice

3_ La Lp(a) non ha mostrato alcuna significativa riduzione, ridimensionando le ambizioni del farmaco; si noti che la randomizzazione dei Pazienti avveniva soltanto per stratificazione della frequenza di aferesi e dei livelli di Lp(a); se ne deduce un possibile *bias* (errore/difetto) sistematico

4_ Non tutti i Pazienti erano stati sottoposti a diagnosi genetica, con la possibilità che alcuni di loro non fossero in realtà eterozigoti e questo fa differenza in termini di risposta clinica

5_ Il gruppo dei Pazienti U.S.A. mostravano una diversa (minore) frequenza di trattamento con aferesi ed una LDL-colesterolemia iniziale più elevata del gruppo Europeo oltre che più numerosi soggetti intolleranti alle statine

4_ Il criterio di asseverazione di risultato favorevole per una riduzione osservata della colesterolemia-LDL del 30% è del tutto arbitrario, come era del tutto arbitrario il *cut-off* iniziale del colesterolo-LDL rivolto a favorire l'impatto del farmaco; anche calcolando l'intervallo medio di riduzione del colesterolo-LDL ottenibile mediante l'aferesi, l'indicazione del *target* (valore da raggiungere) di riduzione del colesterolo LDL è per quest'ultima uguale o superiore al 50%, senza alcuna difficoltà tecnica

5_ Le dimensioni del campione e la durata dello studio sono modeste e non è stata effettuata alcuna valutazione farmacoeconomica, mentre si sottolinea il costo della Lipoprotein Apheresis

6_ Si parla di impatto psicologico dell'aferesi ma non si tiene in alcun conto quello dell'Alirocumab, certamente da valutarsi a lungo termine.

Senza contare infine, che nell'articolo si enuncia la 'pesantezza' ed il grave 'disagio' per i pazienti rappresentato dall'aferesi che male tollererebbero – a me a dire il vero non risulta; tuttavia spesso si cimentano nella pratica dell'aferesi centri e *teams* di non comprovata esperienza, comunque talora coordinati da chi non è cultore della materia, in nome di una millantata competenza lipidologica / aferetica che quasi mai è vera competenza trasfusionale -, ma non si affronta mai il

tema degli eventi avversi dei PCSK9 inibitori, tra i quali il sospetto di induzione di disturbi neurocognitivi, per la valutazione dei quali sono in corso studi specifici imposti dalla FDA.

Tanto 'rumore' per nulla? No. Proprio chi ha conoscenza approfondita e ultra trentennale delle problematiche cliniche e scientifiche, apprezza gli studi di valutazione dell'effetto combinato dei cosiddetti nuovi farmaci ed aferesi terapeutica delle lipoproteine. La scienza dovrebbe idealmente essere divulgata senza interessate faziosità guardando al primario interesse del Paziente se è scienza medica. I nuovi farmaci sono appunto 'nuovi'; devono percorrere una strada di prove cliniche ancora molto lunga e produrre evidenze convincenti di sicurezza ed efficacia. L'aferesi terapeutica esiste da oltre 40 anni e dai primi anni '80 per quanto attiene la tecnica più moderna, l'aferesi lipoproteica appunto, la cui efficacia e sicurezza sono asseverate a livello nazionale ed internazionale da decenni.

Cordiali saluti

Claudia Stefanutti

Prof.ssa Claudia Stefanutti, Responsabile del Centro per le Malattie Rare - Unità di Tecniche Terapeutiche Extracorporee – Gravi Dislipidemie Genetiche, accreditato dalla Regione Lazio e del Laboratorio per lo Studio, Diagnosi, Terapia delle Dislipidemie e Prevenzione della Aterosclerosi dell'Università Sapienza / Policlinico Umberto I di Roma, nonché Presidente della società scientifica internazionale MIGHTY MEDIC (Multidisciplinary International Group for Hemapheresis Therapy and Metabolic Disturbances Contrast) e Board della International Society of Apheresis e Membro della Società Europea dell'Aterosclerosi, Esperta della UK-Heart e della Associazione Nazionale per l'Ipercolesterolemia Familiare.