

Efficacia e sicurezza a lungo termine di evolocumab: lo studio FOURIER-OLE

La riduzione dei livelli sierici del colesterolo LDL con evolocumab è sicura e ben tollerata anche a lungo termine, e porta ad un'ulteriore riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto a un trattamento più breve, e ancor più quanto il trattamento è iniziato tempestivamente: questo quanto emerso dallo studio FOURIER-OLE, recentemente presentato all'annuale congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC 2022), e contestualmente pubblicato sulla rivista *Circulation*. Questo studio rappresenta l'estensione con disegno "open label" (OLE) dello studio di fase 3 FOURIER, che aveva già dimostrato che l'inibitore della proteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9i) evolocumab riduceva del 15%, ad un follow-up mediano di 2 anni, il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica) in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (ASCVD) - ovvero con anamnesi di infarto miocardico, ictus ischemico o arteriopatia periferica sintomatica - e con un LDL ≥ 70 mg / dL o un non-HDL-C ≥ 100 mg / dL nonostante terapia ottimizzata con statine.

Sono stati arruolati i 6.635 dei 27,564 pazienti che avevano partecipato allo studio originale (3.355 erano stati originariamente assegnati a trattamento con evolocumab e 3.280 al placebo, dimostrando la sicurezza del trattamento). In questo studio di estensione i pazienti hanno assunto evolocumab, potendo scegliere tra una dose di 140 mg ogni due settimane o una di 420 mg al mese, sono stati poi sottoposti a visite periodiche. L'obiettivo principale era valutare sicurezza e tollerabilità a lungo termine del farmaco, con un follow-up mediano di 5 anni e un'esposizione massima al farmaco di oltre 8 anni.

A 12 settimane, il colesterolo LDL mediano era di 30 mg/dL, l'80% dei pazienti alla dodicesima settimana ha raggiunto livelli di colesterolo LDL inferiori ai 55 mg/dL raccomandati dalle linee guida ESC/EAS 2019 in prevenzione secondaria e il 63.2% dei partecipanti ha raggiunto con evolocumab un livello di colesterolo LDL < 40 mg/dL. Inoltre, la riduzione del 58% dei valori basali del colesterolo LDL è risultata costante nel follow-up a lungo termine.

L'incidenza di eventi avversi gravi, eventi correlati muscolari, diabete di nuova insorgenza, ictus emorragico ed eventi neurocognitivi con evolocumab a lungo termine non è risultata superiore a quella riscontrata nei pazienti trattati con placebo durante lo studio principale, e non è aumentata nel tempo.

Un'analisi esplorativa addizionale pre-specificata ha dimostrato un tasso inferiore di eventi cardiovascolari maggiori, incluse le morti cardiovascolari, nei pazienti originariamente randomizzati a evolocumab (20% di riduzione del rischio relativo (RRR) per eventi cardiovascolari maggiori e 23% di RRR per morti cardiovascolari) rispetto a coloro che erano stati randomizzati al placebo nello studio originale FOURIER. Un avvio più precoce del trattamento con evolocumab è quindi stato associato ad un accumulo crescente di beneficio cardiovascolare, anche in termini di mortalità, nel corso degli anni successivi. Questi risultati supportano un precoce inizio della terapia al fine di una riduzione più rapida, marcata e sostenuta del colesterolo LDL che consenta di massimizzare il beneficio clinico.

Fonte:

O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022 Aug 29.