

# Eficacia y seguridad de lerodalcibep en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular: estudio LIBerate-HR

## *Efficacy and safety of lerodalcibep in patients at high and very high cardiovascular risk: LIBerate-HR study*

Dra. Melina Huerin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médica, especialista en Cardiología, Jefa del Instituto Cardiovascular Lezica, Martín Lezica, Argentina

El objetivo del ensayo fue evaluar el efecto del lerodalcibep vs. placebo en el colesterol LDL (LDLc) en pacientes de prevención secundaria o equivalentes de alto o muy alto riesgo cardiovascular, tratados con estatinas en la máxima dosis tolerada, solas o en combinación con ezetimibe. El lerodalcibep es la fusión de una adnectina con una albúmina sérica humana, que le otorga una vida media plasmática más prolongada. La adnectina es una molécula pequeña que bloquea en forma específica la unión de la proteína PCSK9 a los receptores de LDLc (RLDL), reduciendo la degradación del receptor, lo que mejora el ingreso del LDLc al hepatocito y disminuye sus niveles plasmáticos.

LIBerate-HR es un estudio de fase 3, randomizado y doble ciego, cuyo punto final primario fue el cambio de LDLc a 52 semanas. Como puntos secundarios se evaluaron la proporción de pacientes alcanzando una reducción del LDLc  $\geq 50\%$  y el cambio de apolipoproteína B (apoB) y de lipoproteína a (Lp[a]). Se incluyeron 922 pacientes (edad 65 años, 47% mujeres, 44% diabéticos, 16% recibían ezetimibe, media de LDLc al ingreso de 117 mg/dl) que fueron aleatorizados 2:1 a lerodalcibep 300 mg una vez por mes, por vía subcutánea (n = 615) vs. placebo (n = 307).

Como resultados, el cambio en el LDLc a las 52 semanas fue de -56.3% en el grupo de lerodalcibep y de -0.14% en el grupo de placebo (p < 0,001). Adicionalmente, más del 90% de los pacientes en el grupo lerodalcibep alcanzó el doble objetivo de una reducción del LDLc  $\geq 50\%$  y meta de LDLc < 55 mg/dl si tenían muy alto riesgo o < 70 mg/dl si tenían alto riesgo cardiovascular vs. 16% en el grupo placebo. Los pacientes aleatorizados al lerodalcibep redujeron 43% la apoB y 33% la Lp(a). El fármaco fue bien tolerado y los eventos adversos fueron similares al placebo, con excepción de mayor proporción de reacciones en el sitio de inyección en el grupo intervención (6.9% vs. 0.3% en grupo placebo).

### COMENTARIO

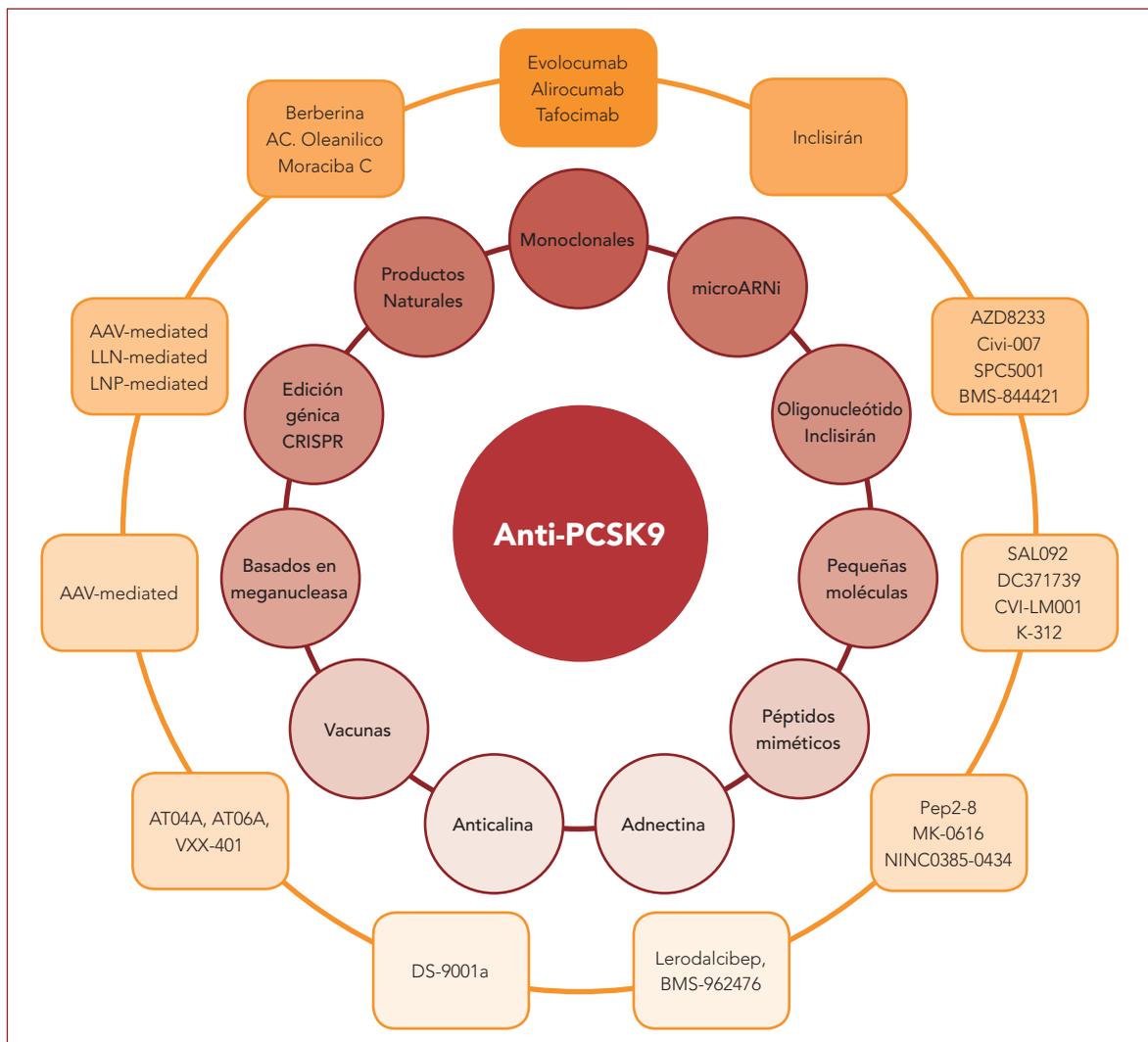
El trabajo, presentado en la reunión anual del ACC 2024, comunicó los resultados de un estudio Fase 3 que evaluó el efecto de lerodalcibep vs. placebo en el LDLc a 52 semanas. Las adnectinas, grupo al que pertenece lerodalcibep, son moléculas pequeñas, derivadas de la fibronectina humana. En este caso, la fusión de la adnectina con una albúmina humana le otorga un incremento de vida media de alrededor de 15 días, lo cual permite su

administración una vez al mes y la dosis de 300 mg testeada en estudios previos se administra en 1,2 ml de solución por vía subcutánea. El lerodalcibep es un nuevo agente en el universo de las opciones farmacológicas actuales y futuras, para reducir el LDLc, variable de probada asociación causal con el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Entendiendo el rol central de PCSK9, proteína que interactúa con el LDL, que reduce la capacidad de este para retornar a la superficie del hepatocito y genera mayor concentración plasmática de LDLc, han aparecido numerosas moléculas que, inhibiendo o bloqueando al PCSK9, representan herramientas terapéuticas a considerar en la reducción de riesgo cardiovascular. Algunas de estas se grafican en la figura 1.<sup>1</sup>

Estas moléculas emplean diferentes sitios y mecanismos de acción para reducir la actividad de PCSK9 que se grafican en la figura 2.<sup>2</sup>

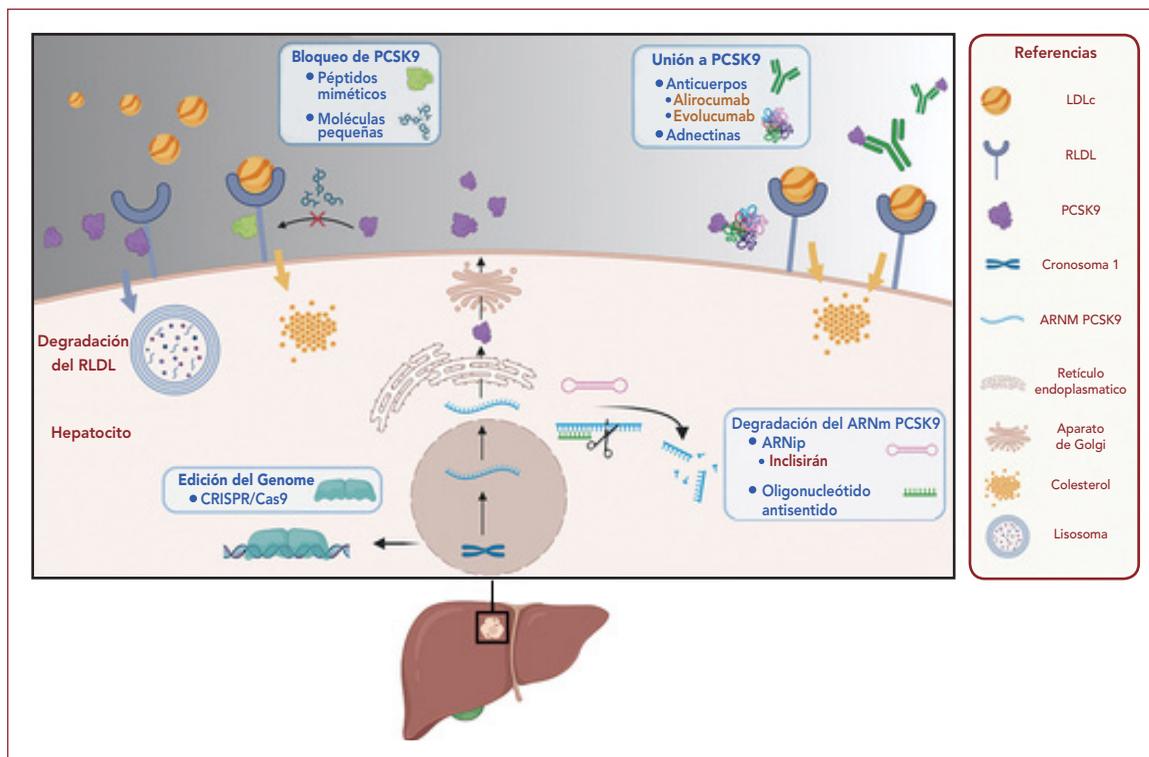
En un trabajo previamente publicado,<sup>3</sup> el lerodalcibep se asoció con la reducción del LDLc de 60% vs. placebo en 478 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) a 24 semanas. Durante la misma reunión del ACC 2024, se presentaron los resultados del seguimiento alejado, a 48 semanas, de 421 de los 478 pacientes, que continuaron con lerodalcibep en forma abierta, y se verificó reducción del 50% LDLc, sin atenuación del efecto.

En resumen, 300 mg de lerodalcibep administrados por vía subcutánea una vez por mes a pacientes



**Figura 1.** Moléculas anti-PCSK9 actuales y en desarrollo.

Fuente: adaptado de X Bao, Y Liang, H Chang, TCai, B Feng y col. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside. Signal Transduct Target Ther. 9: 13. 2024.



**Figura 2.** Sitios y mecanismos de acción de las principales moléculas anti-PCSK9

LDLc, colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad; RLDL, receptores de LDLc; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Fuente: adaptado de F Agnello, M S Mauro, C Rochira, D Landolina, S Finocchiaro y col. PCSK9 inhibitors: current status and emerging frontiers in lipid control. Expert Review of Cardiovascular Therapy 22(1-3):41-58. Mar 2024

de alto o muy alto riesgo cardiovascular se asoció a una reducción del LDLc a las 52 semanas de 56%; la mayoría de los pacientes alcanzó el doble objetivo de reducción del LDLc  $\geq 50\%$  y meta de LDLc  $< 70$  mg/dl o  $< 55$  mg/dl, dependiendo de si tenían alto riesgo o muy alto riesgo cardiovascular. Lerodalcibep redujo 43% la apoB y 33% la LP(a) y fue bien tolerado.

De este modo, el lerodalcibep adicionado a las estatinas, solas o combinadas con ezetimibe, representa una opción terapéutica efectiva y segura para reducir el LDLc en este grupo de pacientes. Si bien, no existe a la fecha, evidencia disponible del efecto de lerodalcibep en eventos cardiovasculares mayores, la reducción importante y sostenida del LDLc constituye una prueba razonable y suficiente que avala su recomendación.

Resta considerar, al igual que en muchas de estas nuevas moléculas emergentes, si su costo y, por ende, la accesibilidad permiten su aplicación en un gran número de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bao X, Liang Y, Chang H, Cai T, Feng B, Gordon K, Zhu Y, Shi H, He Y, Xie L. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside. Signal Transduction and Targeted Therapy 9:13, 2024.
2. Agnello F, Mauro M S, Rochira C, Landolina D, Finocchiaro S, Greco A, Ammirabile N, Raffo C, Mazzone P M, Spagnolo M, Occhipinti G, Imbesi A, Giacoppo D, Capodanno D. PCSK9 inhibitors: current status and emerging frontiers in lipid control. Expert Review of Cardiovascular Therapy 22:1-3, 41-58, 2024. DOI: 10.1080/14779072.2023.2288169.
3. Raal F, Fourie N, Scott R, Blom D, De Vries Basson M, Kayikcioglu M, Caldwell K, Kallend Dd, Stein E, LIBerate-HeFH Investigators. Long-term efficacy and safety of lerodalcibep in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the LIBerate-HeFH trial. Eur Heart J. 44(40): 4272-4280, 21 Oct 2023. doi: 10.1093/eurheartj/ehad596 PMID: PMC10590131. PMID: 37639462.