



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Lojuxta

Estensione di indicazione nei pazienti pediatrici con
ipercolesterolemia familiare omozigote

Autore: Giovanna Rigillo

Revisore: Maria Antonietta Riemma

Aprile 2026

Il 26 marzo 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha adottato un parere positivo per l'estensione di indicazione del farmaco Lojuxta (lomitapide). In particolare, il farmaco è ora indicato come coadiuvante di una dieta a basso contenuto di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti, con o senza aferesi delle lipoproteine a bassa densità (*Low Density Lipoprotein*, LDL), anche nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 5 anni affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (*homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH).

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Lojuxta è la lomitapide (codice ATC: C10AX12), un inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (*microsomal transfer protein*, MTP), una molecola essenziale per l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine contenenti apolipoproteina B (*Very Low Density Lipoprotein* - VLDL e chilomicroni), che trasportano trigliceridi e colesterolo nel sangue verso i tessuti periferici.

Attraverso l'inibizione della MTP, lomitapide riduce la produzione di VLDL nel fegato, determinando una conseguente diminuzione dei livelli plasmatici di colesterolo-LDL indipendentemente dall'attività del recettore LDL (*Low Density Lipoprotein*). Questo meccanismo lo rende particolarmente efficace nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (*homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH), nei quali la funzione del recettore LDL è gravemente compromessa o assente [1].

Il farmaco è già approvato nell'Unione Europea come trattamento aggiuntivo alla dieta e ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti con HoFH [2–4].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L'HoFH è una malattia genetica rara a trasmissione autosomica codominante, causata dalla presenza di mutazioni patogenetiche in entrambi gli alleli di geni coinvolti nel metabolismo delle LDL, più frequentemente nel gene del recettore delle LDL (LDLR), ma anche nei geni *APOB*, *PCSK9* (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*) o *LDLRAP1* (*Low-density lipoprotein receptor adapter protein 1*). La condizione di omozigosi comporta una marcata o completa assenza della funzionalità del recettore LDL, con conseguente ridotta *clearance* delle LDL circolanti.

Dal punto di vista fisiopatologico, ciò determina livelli estremamente elevati di colesterolo LDL fin dalla nascita, spesso > 500 mg/dL, con un accumulo precoce e progressivo di colesterolo nei tessuti e nella parete vascolare. Ne deriva uno sviluppo accelerato di aterosclerosi, che rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità in questi pazienti.

In assenza di trattamento, i pazienti con HoFH possono sviluppare eventi cardiovascolari maggiori (come infarto miocardico o stenosi aortica severa) già durante l'infanzia o l'adolescenza, con una significativa riduzione dell'aspettativa di vita.

La gestione terapeutica dell'HoFH è complessa e richiede un approccio intensivo e multimodale, che include modifiche dello stile di vita e l'impiego combinato di più farmaci ipolipemizzanti. Tuttavia, l'efficacia di molte terapie è limitata dalla ridotta o assente funzionalità del recettore LDL.

Le principali opzioni terapeutiche attualmente disponibili comprendono:

- statine, che riducono la sintesi epatica di colesterolo ma risultano meno efficaci in assenza di recettori LDL funzionali;
- ezetimibe, che inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo;
- inibitori di PCSK9, in particolare evolocumab approvato per i pazienti con HoFH a partire dai 12 anni di età, la cui efficacia dipende dalla presenza di una residua attività recettoriale;

- evinacumab, anticorpo monoclonale anti-ANGPTL3 (*Angiopoietin-like Protein 3*), efficace anche indipendentemente dal recettore LDL e approvato per l'HoFH a partire dai 12 anni di età;
- LDL-afèresi, procedura extracorporea che consente la rimozione meccanica delle LDL dal plasma e rappresenta spesso lo standard di cura nei casi più gravi.

Nonostante queste opzioni, molti pazienti, in particolare in età pediatrica, non raggiungono i livelli target di colesterolo-LDL raccomandati dalle linee guida. In questo contesto, farmaci con meccanismi d'azione indipendenti dal recettore LDL, come lomitapide, rivestono un ruolo particolarmente rilevante.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Il parere positivo del CHMP per l'estensione di indicazione pediatrica di Lojuxta si basa sui risultati dello studio di fase III APH-19, condotto in pazienti di età compresa tra 5 e 17 anni affetti da HoFH già in trattamento con le terapie standard, inclusa, ove necessario, la LDL-afèresi [5,6].

Il trattamento con lomitapide orale fino alla dose massima tollerata, a partire da 2 mg (pazienti di età compresa tra 5 e 15 anni) o 5 mg (pazienti di età compresa tra 16 e 17 anni), ha determinato una riduzione media dei livelli di LDL-colesterolo di circa il 50–55% alla settimana 24, con un effetto rapido e sostenuto nel tempo, mantenuto fino a 104 settimane e associato a un miglioramento degli altri parametri lipidici. L'efficacia, coerente con quella osservata negli adulti, risulta indipendente dall'attività del recettore LDL, rendendo il farmaco particolarmente rilevante nei pazienti con forme più severe di malattia.

Il profilo di sicurezza è risultato in linea con quello già noto, senza nuovi segnali di tossicità. Gli eventi avversi più frequenti sono stati di natura gastrointestinale ed epatica, con aumento delle transaminasi e del contenuto di grasso epatico, generalmente gestibili con adeguato monitoraggio e aggiustamento della dose. La maggior parte degli eventi è stata di grado lieve-moderato e solo una minoranza di pazienti ha richiesto l'interruzione del trattamento.

Nel complesso, lomitapide ha mostrato una significativa efficacia nel ridurre i livelli di LDL-colesterolo nei pazienti pediatrici con HoFH, con un profilo di sicurezza gestibile nell'ambito di un attento *follow-up* clinico [7].

Bibliografia

1. [EMA. Lojuxta - opinion on variation to marketing authorisation.](#)
2. Wei, N. et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: A Systematic Review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022, 23, 151, doi:10.31083/J.RCM2305151.
3. D'Erasmus, L. et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: The Pan-European Retrospective Observational Study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022, 29, 832–841, doi:10.1093/EURJPC/ZWAB229.
4. Underberg, J.A. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lomitapide in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Five-Year Data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J. Clin. Lipidol.* 2020, 14, 807–817, doi:10.1016/j.jacl.2020.08.006.

5. Masana, L. et al. Lomitapide in Pediatric Patients with HoFH – Analysis of Long-Term (104-Week) Safety and Efficacy from the APH-19 Study. *J. Clin. Lipidol.* 2025, 19, e125–e126, doi:10.1016/J.JACL.2025.04.178.
6. Masana, L. et al. Lomitapide for the Treatment of Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (APH-19): Results from the Efficacy Phase of an Open-Label, Multicentre, Phase 3 Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024, 12, 880–889, doi:10.1016/S2213-8587(24)00233-X.
7. Hooper, A.J.; et al. Lomitapide for the Treatment of Pediatric Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2025, 26, 1289–1295, doi:10.1080/14656566.2025.2545800.