



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Evlarco

Parere positivo per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista

Autore: Carmela Grillo

Revisore: Maria Antonietta Riemma

Agosto 2026

Il 23 luglio 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha espresso parere positivo, raccomandando la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Evlarco (obicetrapib/ezetimibe) per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Evlarco è un medicinale contenente i principi attivi obicetrapib ed ezetimibe (codice ATC: C10BA17), entrambi appartenenti al gruppo dei farmaci ipolipemizzanti. Obicetrapib inibisce la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP), riducendo i livelli di colesterolo LDL (*Low Density Lipoprotein*) nel sangue. Ezetimibe, invece, inibisce la proteina della parete intestinale *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), responsabile dell'assorbimento del colesterolo proveniente dagli alimenti e dalla bile, determinando una riduzione dei livelli ematici di colesterolo LDL.

Evlarco, che sarà disponibile in compresse rivestite con film da 10 mg/10 mg, è indicato negli adulti con ipercolesterolemia primaria, familiare eterozigote e non familiare, o con dislipidemia mista, come coadiuvante della dieta:

- in combinazione con una statina nei pazienti che non raggiungono gli obiettivi di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) con la dose massima tollerata di una statina in aggiunta a ezetimibe;
- da solo nei pazienti intolleranti alle statine o nei quali queste siano controindicate e che non raggiungono gli obiettivi di LDL-C con il solo ezetimibe;
- nei pazienti già in trattamento con obicetrapib ed ezetimibe somministrati in compresse separate, con o senza una statina.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L'ipercolesterolemia, una forma di iperlipidemia, è un disturbo metabolico caratterizzato da livelli elevati di colesterolo nel sangue, in particolare della frazione legata alle LDL. Può presentarsi in diverse forme, distinguibili in base alla loro origine e alle caratteristiche del profilo lipidico. Tra queste rientra l'ipercolesterolemia familiare eterozigote (*Heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH), una malattia ereditaria del metabolismo lipidico, caratterizzata da un marcato e persistente aumento dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C), generalmente pari a circa 2–3 volte quelli della popolazione generale, ed associata a un aumentato rischio di sviluppare precocemente malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Una forma distinta è rappresentata dall'ipercolesterolemia primaria non familiare, caratterizzata da un aumento dei livelli di LDL-C determinato dalla combinazione degli effetti di numerosi geni, associati a fattori nutrizionali e legati allo stile di vita. Accanto a queste forme, si colloca la dislipidemia mista, caratterizzata dalla concomitante presenza di alterazioni di più parametri lipidici, in particolare dall'associazione di elevati livelli di colesterolo e trigliceridi e da ridotti livelli di colesterolo HDL (*High-Density Lipoprotein*).

Dal punto di vista farmacologico, il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria e della dislipidemia mista prevede diverse opzioni terapeutiche finalizzate alla riduzione del colesterolo LDL. Le statine rappresentano il trattamento di prima linea e, quando non consentono di raggiungere i valori target, possono essere associate a ezetimibe o acido bempedoico. Nei pazienti che necessitano di un'ulteriore riduzione dell'LDL-C sono disponibili gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), quali gli anticorpi monoclonali, come alirocumab ed evolocumab, e inclisiran, un piccolo *RNA interferente* (siRNA) che inibisce la sintesi di PCSK9. Tra le

strategie terapeutiche più recenti rientrano infine gli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP).

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della decisione

Tra le evidenze cliniche a supporto dell'efficacia e della sicurezza della combinazione obicetrapib/ezetimibe, si colloca lo studio ROSE2, uno studio randomizzato di fase 2, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto in pazienti con livelli di colesterolo LDL-C ≥ 70 mg/dL nonostante un trattamento stabile con statine ad alta intensità. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere per 12 settimane obicetrapib 10 mg in associazione a ezetimibe 10 mg, obicetrapib 10 mg in monoterapia o placebo. Al termine del trattamento, la combinazione obicetrapib/ezetimibe ha determinato una riduzione mediana dell'LDL-C del 63,4% rispetto al valore basale, rispetto al 43,5% ottenuto con obicetrapib in monoterapia e al 6,35% con placebo ($p < 0,0001$). Nel gruppo trattato con la combinazione, il 100% dei pazienti ha raggiunto valori di LDL-C inferiori a 100 mg/dL, il 93,5% valori inferiori a 70 mg/dL e l'87,1% valori inferiori a 55 mg/dL. Sono state, inoltre, osservate riduzioni dei livelli di colesterolo non-HDL, di apolipoproteina B e delle particelle LDL totali e piccole. La combinazione è risultata ben tollerata e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

Ulteriori evidenze derivano dallo studio TANDEM, uno studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato direttamente la formulazione a dose fissa (*fixed-dose combination*, FDC) di obicetrapib 10 mg ed ezetimibe 10 mg, cioè la combinazione corrispondente a Evlarco. In particolare, sono stati inclusi 407 pazienti adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica preesistente o ad alto rischio cardiovascolare, ipercolesterolemia familiare eterozigote o intolleranza alle statine, con livelli di LDL-C ≥ 70 mg/dL nonostante il trattamento ipolipemizzante alla dose massima tollerata, ad eccezione di ezetimibe. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 84 giorni la FDC di obicetrapib 10 mg ed ezetimibe 10 mg, obicetrapib 10 mg in monoterapia, ezetimibe 10 mg in monoterapia o placebo. Al giorno 84, la combinazione obicetrapib/ezetimibe ha determinato una riduzione dell'LDL-C del 48,6% rispetto al placebo, del 27,9% rispetto a ezetimibe in monoterapia e del 16,8% rispetto a obicetrapib in monoterapia. Obicetrapib in monoterapia ha determinato una riduzione dell'LDL-C del 31,9% rispetto al placebo. Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi sono stati riportati nel 51% dei pazienti trattati con la combinazione, nel 54% di quelli trattati con obicetrapib, nel 53% di quelli trattati con ezetimibe e nel 37% di quelli trattati con placebo. Gli eventi avversi gravi sono stati riportati rispettivamente nel 3%, 6%, 7% e 4% dei pazienti.

Bibliografia

- European Medicines Agency. Evlarco (obicetrapib/ezetimibe) [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2026 [cited 2026 Aug 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/>
 - Bhatnagar D, Soran H, Durrington P. Hypercholesterolaemia and its management. *BMJ*. 2008;337:a993. doi:10.1136/bmj.a993.
 - Özcan ÖU, Güleç S. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi [Heterozygous familial hypercholesterolemia]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014;42 Suppl 2:10-18. PMID: 25693359.
- Miller M. Managing mixed dyslipidemia in special populations. *Prev Cardiol*. 2010;13(2):78-83. doi:10.1111/j.1751-7141.2009.00057.x.

- Tomlinson B. Pharmacological management of elevated LDL in patients with hypercholesterolemia and mixed dyslipidaemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2026;27(3):211-225. doi:10.1080/14656566.2026.2642210.
- Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJP, Nelson AJ, Kling D, Hsieh A, et al. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: a randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol.* 2023;17(4):491-503. doi:10.1016/j.jacl.2023.05.098.
- Sarraju A, Brennan D, Hayden K, Stronczek A, Goldberg AC, Michos ED, et al. Fixed-dose combination of obicetrapib and ezetimibe for LDL cholesterol reduction (TANDEM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2025;405(10491):1757-1768. doi:10.1016/S0140-6736(25)00721-4.