



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Lyrokaul

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

Autore: Benedetta Huryk

Revisore: Maria Antonietta Riemma

Agosto 2026

Il 23 luglio 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha espresso un parere positivo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Lyrokaul (lerodalcibep), destinato al trattamento di pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Lyrokaul è lerodalcibep (codice ATC: C10AX19), appartenente alla classe dei farmaci modificatori dei lipidi. Si tratta di una nuova proteina di fusione ricombinante di piccole dimensioni costituita da un dominio legante la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) e da albumina sierica umana. La PCSK9 si lega al recettore delle lipoproteine a bassa densità (*Low-Density Lipoprotein Receptor*, LDLR) presente sulla superficie degli epatociti, promuovendone la degradazione all'interno del fegato. Inibendo il legame con PCSK9, lerodalcibep previene la degradazione del recettore LDLR, ne aumenta il riciclo e incrementa il numero di recettori LDLR disponibili per rimuovere le lipoproteine a bassa densità (*Low-Density Lipoprotein*, LDL) dal sangue, determinando così una riduzione dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C). Lyrokaul sarà disponibile in siringhe preriempite da 300 mg in soluzione iniettabile.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L'ipercolesterolemia, una forma di iperlipidemia, è caratterizzata da un aumento dei livelli plasmatici di colesterolo, in particolare del colesterolo LDL. L'ipercolesterolemia primaria può essere distinta in familiare e non familiare. Tra le forme familiari, la più comune è l'ipercolesterolemia familiare eterozigote (*heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH), caratterizzata da livelli di LDL-C da 2 a 3 volte superiori rispetto ai valori normali, con una prevalenza stimata di circa 1 individuo su 300 a livello globale. L'ipercolesterolemia primaria non familiare è definita come 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. La dislipidemia mista è caratterizzata invece da un aumento dei livelli di LDL-C associato a ipertrigliceridemia e/o a livelli ridotti o aumentati di colesterolo HDL.

L'aumento dei livelli di LDL-C rappresenta uno dei principali fattori di rischio per la malattia cardiovascolare (*cardiovascular disease*, CVD), che costituisce una delle prime cause di mortalità a livello globale ed è responsabile di oltre 4 milioni di decessi annui in Europa.

Sebbene la terapia con statine rappresenti ancora il trattamento di prima linea per ridurre il LDL-C e il rischio cardiovascolare, l'intolleranza alle statine e la risposta non ottimale rendono necessaria l'introduzione di nuove strategie terapeutiche. Ezetimibe e acido bempedoico rappresentano valide opzioni terapeutiche, ma determinano generalmente una riduzione moderata dei livelli di LDL-C (circa 15-25%). Al contrario, le terapie dirette contro l'enzima PCSK9 consentono una riduzione del LDL-C del 50-60% quando aggiunte alla terapia con statine. Le strategie per inibire l'enzima si sono concentrate principalmente su due approcci: l'uso di anticorpi monoclonali, come alirocumab ed evolocumab, che agiscono legandosi alla PCSK9 e impedendone la funzione, e di terapie basate su piccole molecole di RNA interferente (siRNA), come inclisiran, che ne inibiscono la sintesi epatica.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della decisione

Il parere positivo espresso dal CHMP si basa sui risultati dei trial clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco in diverse popolazioni di pazienti con ipercolesterolemia e/o ad alto rischio cardiovascolare. Nello studio clinico di fase III LIBERATE-HeFH, lerodalcibep è stato valutato in pazienti HeFH che necessitavano di un'ulteriore riduzione del LDL-C nonostante la terapia ipolipemizzante in corso. Il trattamento con lerodalcibep 300 mg somministrato per via sottocutanea una volta al mese ha determinato una riduzione significativa del LDL-C rispetto al placebo, pari al 58,6% alla settimana 24 e al 65% considerando la media delle settimane 22 e 24 ($p < 0,0001$). Il 68% dei pazienti trattati ha raggiunto contemporaneamente una riduzione del LDL-C $\geq 50\%$ e i target lipidici raccomandati dalla Società Europea di Cardiologia (ESC). Il profilo di sicurezza è risultato favorevole e sovrapponibile al placebo, con l'eccezione di lievi reazioni nel sito di iniezione.

Nello studio clinico di fase III LIBERATE-HR, condotto in pazienti con rischio cardiovascolare alto o molto alto, lerodalcibep 300 mg, somministrato una volta al mese, ha determinato una riduzione significativa del LDL-C

rispetto al placebo, confermando l'efficacia del farmaco anche nei pazienti che necessitano di un controllo intensivo dei livelli lipidici.

Analogamente, lo studio di fase III LIBERATE-CVD, condotto in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e LDL-C non adeguatamente controllato nonostante la terapia ipolipemizzante, ha confermato la capacità di lerodalcibep di ridurre significativamente i livelli di LDL-C rispetto al placebo, con un profilo di sicurezza complessivamente favorevole.

Bibliografia

- [European Medicines Agency \(EMA\). Lyrokaul \[Internet\]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2026 \[cited 2026 Aug 3\].](#)
- Mitchell T, Chao G, Sitkoff D, et al. Pharmacologic profile of the adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350(2):412-424. doi: 10.1124/jpet.114.214221
- Bhatnagar D, Soran H, Durrington P. Hypercholesterolaemia and its management. *BMJ*. 2008;337:a993.
- Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm*. 2013;19:139-49.
- Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490.
- Roth GA, Fihn SD, Mokdad AH, Aekplakorn W, Hasegawa T, Lim S. High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries. *Bull World Health Organ*. 2011;89:92-101
- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36:2696-2705
- Garwood CL, Cabral KP, Brown R, Dixon DL. Current and emerging PCSK9-directed therapies to reduce LDL-C and ASCVD risk: A state-of-the-art review. *Pharmacotherapy*. 2025;45(1):54-65. doi: 10.1002/phar.4635
- Raal F, Fourie N, Scott R, Blom D, De Vries Basson M, Kayikcioglu M, et al.; LIBerate-HeFH Investigators. Long-term efficacy and safety of lerodalcibep in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the LIBerate-HeFH trial. *Eur Heart J*. 2023;44(40):4272-4280. doi:10.1093/eurheartj/ehad596.
- Nicholls SJ, et al. *Lerodalcibep in Patients at High Cardiovascular Risk: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(20):1941-1954.
- Raal FJ, et al. *Lerodalcibep in Patients With Cardiovascular Disease: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *J Am Coll Cardiol*. 2025