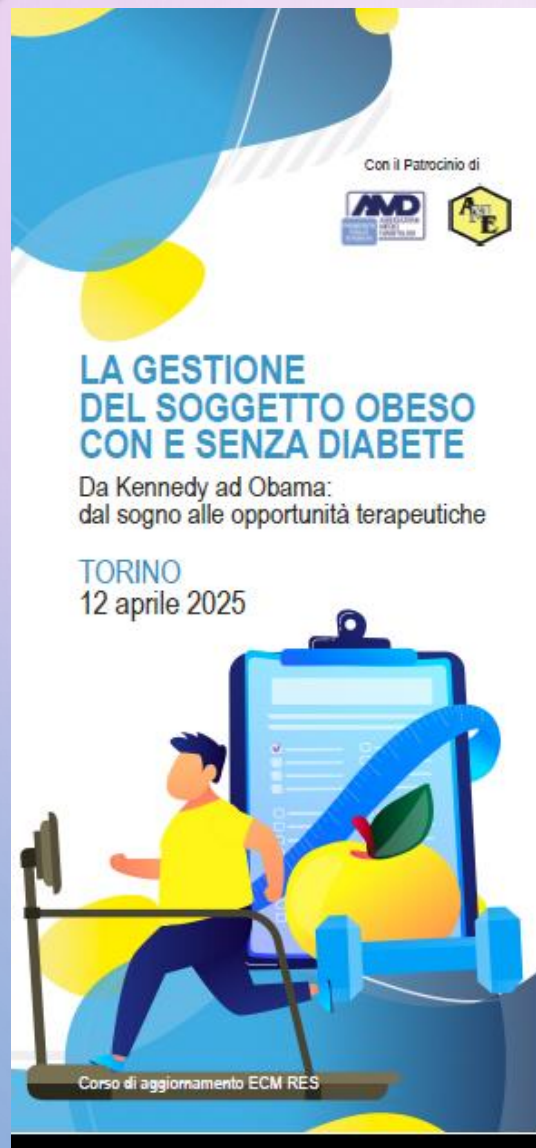




Metabolismo lipidico e rischio cardiovascolare: focus sulle nuove opportunità di trattamento

M.C. Ponziani

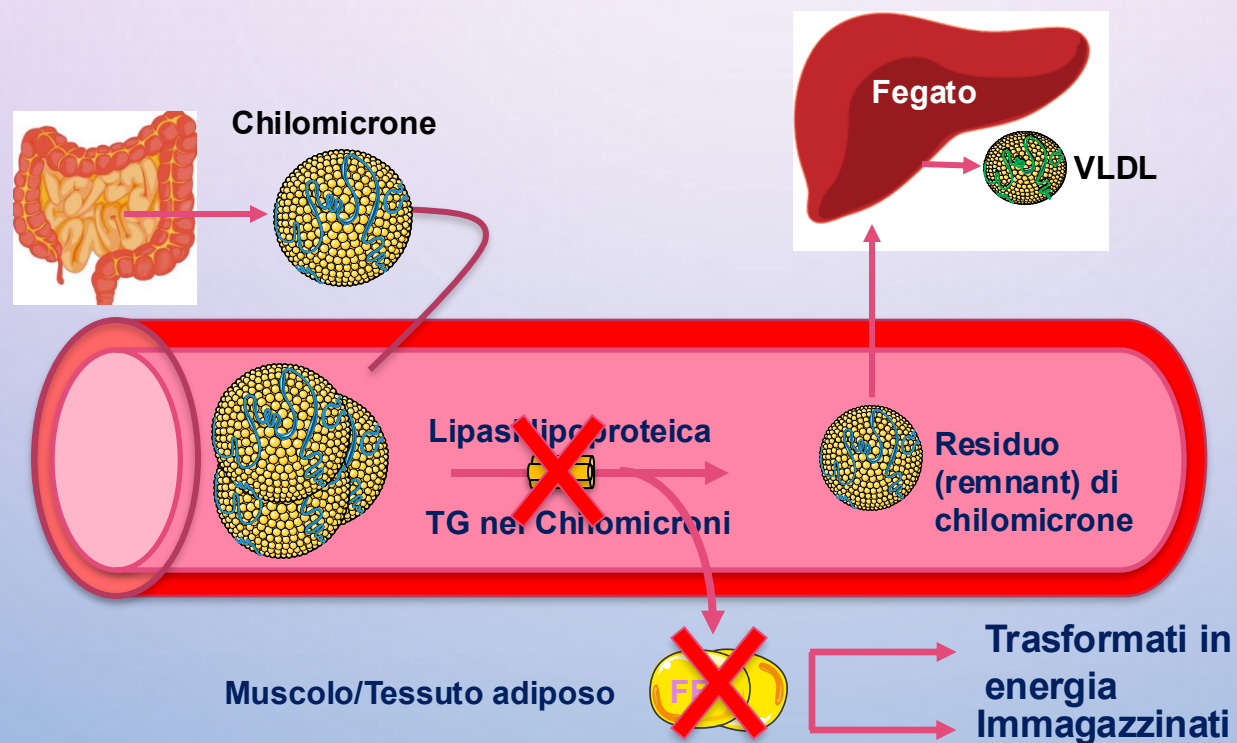
- LA SOTTOSCRITTA MARIA CHANTAL PONZIANI AI SENSI DELL'ART. 3.3 SUL CONFLITTO DI INTERESSI, PAG. 17 DEL REG. APPLICATIVO DELL'ACCORDO STATO-REGIONE DEL 5 NOVEMBRE 2009 DICHIARA CHE NEGLI ULTIMI DUE ANNI NON HA AVUTO RAPPORTI DI **FINANZIAMENTO DIRETTO** CON SOGGETTI PORTATORI DI INTERESSI COMMERCIALI IN CAMPO SANITARIO.

I'VE A DREAMS

- CURARE L'IPERCHILOMICRONEMIA FAMILIARE
- MIGLIORARE QUALITA' DI VITA E ESITI DEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE
- RIDURRE IL RISCHIO RESIDUO

CURARE L'IPERCHILOMICRONEMIA FAMILIARE

- NELLA FCS, L'IPERTRIGLICERIDEMIA CON IPERCHILOMICRONEMIA È CAUSATA DA DIFETTI EREDITATI NEL METABOLISMO DEL CHILOMICRONE²



Adattato da Braham, *Nat Rev Endocrinol*, 2015.

Abbreviazioni: FFA, acido grasso libero; TG, trigliceride; VLDL, lipoproteina a densità molto bassa.

1. Brunzell JD, Bierman EL. Chylomicronemia syndrome: interaction of genetic and acquired hypertriglyceridemia. *Med Clin North Am.* 1982;66(2):455-468;

2. Braham AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:352-362. doi:10.1038/nrendo.2015.26.

QUALI SONO I SEGNI E I SINTOMI DELLA

Lipemia Retinica

- Vasi retinici bianchi su oftalmoscopia
- Vista inalterata

Epatosplenomegalia

- Dovuta ad infiltrazione di macrofagi

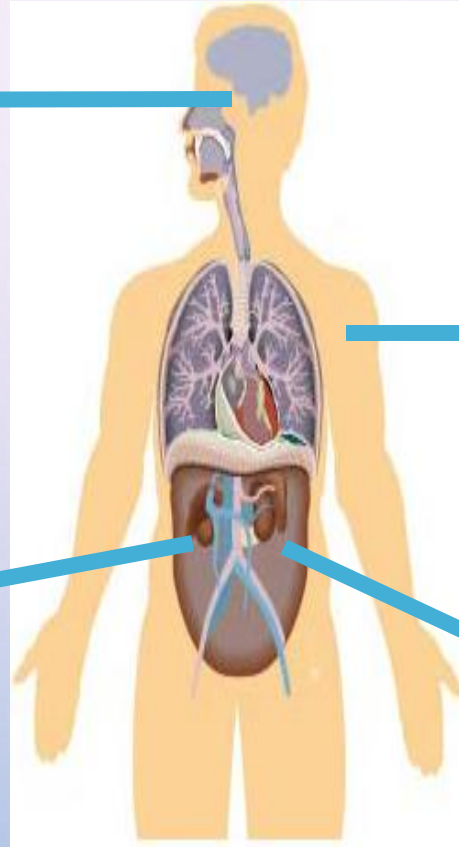
Xantomi eruttivi

- Spalle
- Estremità
- Glutei

Dolore addominale e Pancreatite

(ricorrente e cronica)

- Manifestazione clinica più severa



NON ESISTONO FARMACI APPROVATI INDICATI PER RIDURRE I TRIGLICERIDI NEI PAZIENTI AFFETTI DA FCS

Fibrati ^{1,2}	Oli di pesce ^{3,4}	Niacina ⁵	Statine ^{6,7}
Aumentano la lipolisi e l'eliminazione delle particelle ricche di TG <u>attivando la lipasi lipoproteica</u> Diminuiscono VLDL-C, aumentano HDL-C	Aumentano la β-ossidazione della DGAT <u>Aumentano l'attività della lipasi lipoproteica nel plasma</u> Diminuiscono la sintesi epatica dei TG	Inibisce il rilascio di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo <u>Aumenta l'attività della lipasi lipoproteica</u> Diminuisce la sintesi epatica di VLDL, LDL	Bloccano la sintesi del colesterolo Aumentano il numero dei recettori epatici della LDL per migliorare l'assunzione e il catabolismo di LDL Inibiscono la sintesi epatica di VLDL e LDL

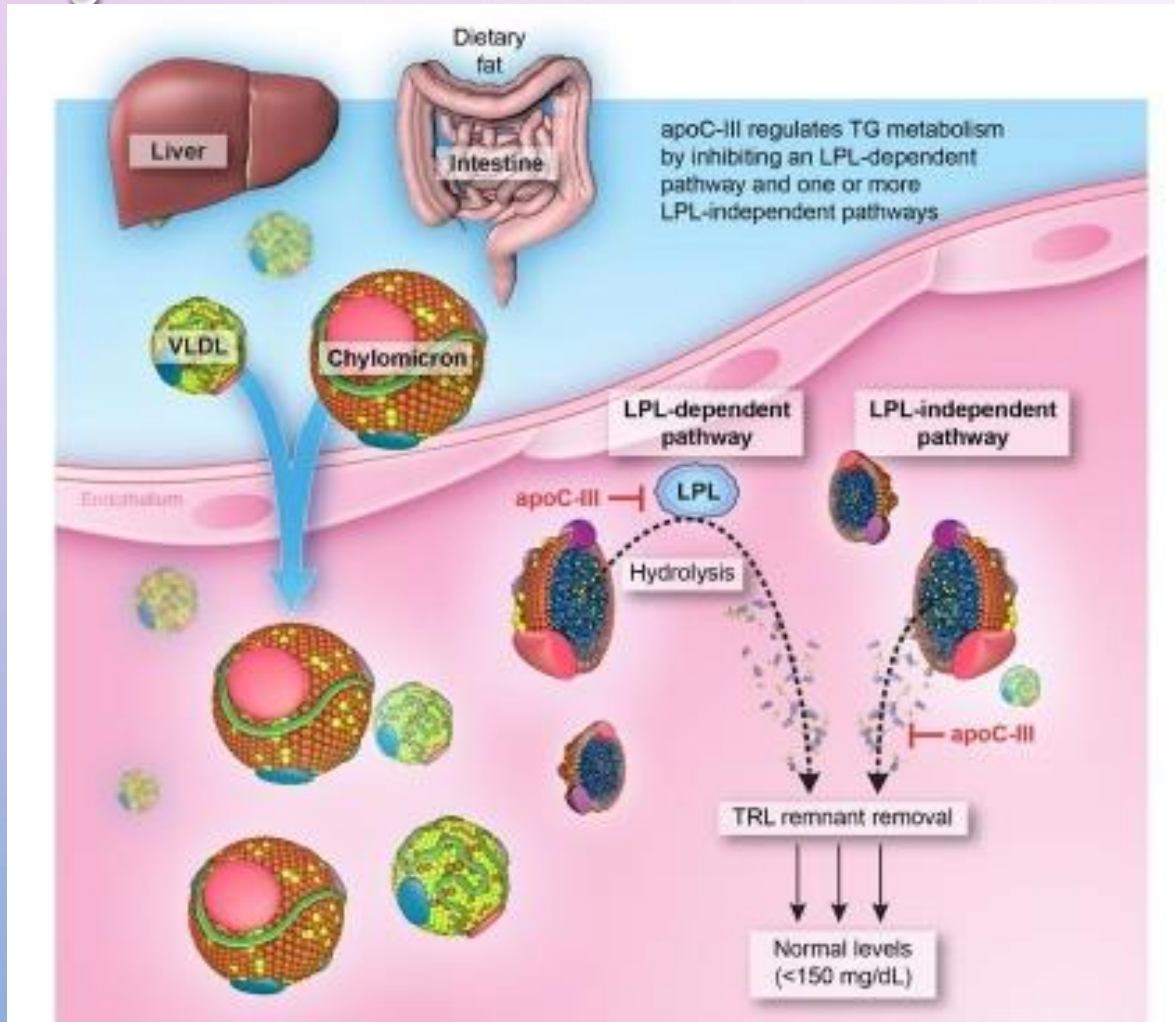
I pazienti con FSC sono generalmente poco responsivi alle terapie per l'abbassamento dei lipidi⁸

*Proposta; i meccanismi esatti possono non essere delineati con precisione.

Abbreviazioni: DGAT, diacilglicerolo aciltransferasi; HDL-C, colesterolo lipoproteico ad alta densità; LDL, lipoproteina a bassa densità; TG, trigliceride; VLDL, lipoproteina a densità molto bassa ; VLDL-C, colesterolo lipoproteico a densità molto bassa.

1. TRICOR [package insert]. North Chicago, IL: AbbVie Inc; 2016; 2. LOPID [package insert]. New York, NY: Parke-Davis; 2010; 3. VASCEPA [package insert]. Bedminster, NJ: Amarin Pharma Inc; 2015; 4. LOVAZA [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2014; 5. NIASPAN [package insert]. North Chicago, IL: AbbVie Inc; 2015; 6. CRESTOR [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2015. 7. LIPITOR [package insert]. New York, NY: Parke-Davis; 2012; 8. Toth PP, Grabner M, Ramey N, Higuchi K. Clinical and economic outcomes in a real-world population of patients with elevated triglyceride levels. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):790-797. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.029. 9. Brunzell JD. Familial lipoprotein lipase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington, 1999. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/?report=printable>. Updated 2014. Accessed May 4, 2016.

APOC-III COME TARGET TERAPEUTICO NELLA FCS

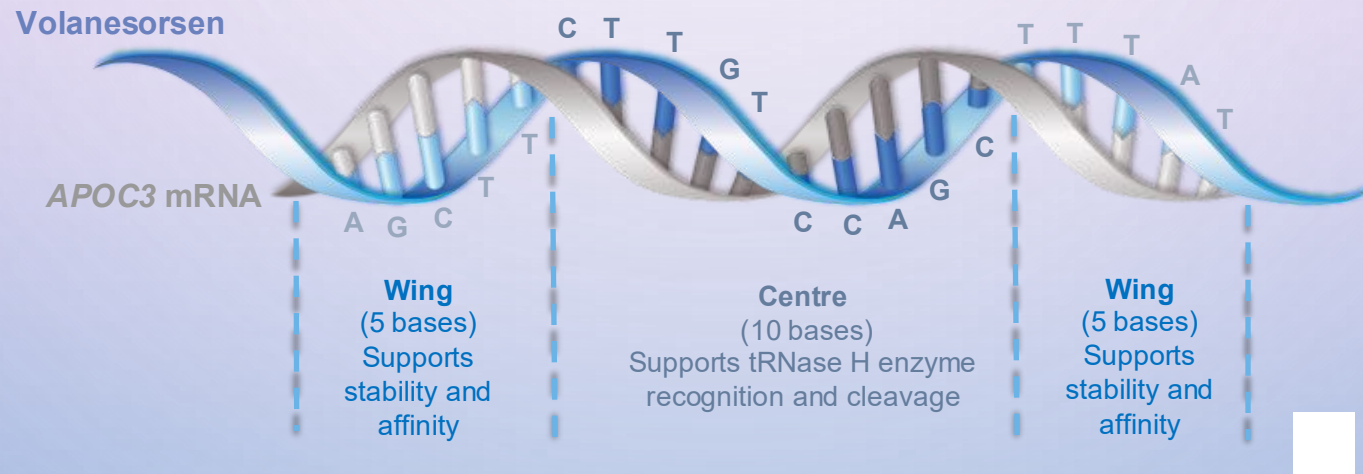


- FCS è causata da mutazioni che causano un deficit di produzione e/o attività della LPL
- L'alterata funzione della LPL porta ad una chilomicronemia persistente con ipertrigliceridemia (HTG)
 - TG >880 mg/dL (10 mmol/L)
- L'inibizione della ApoC-III è un potenziale meccanismo per ridurre i livelli sierici di TG

VOLANESORSEN

Overview

- E' UN OLIGONUCLEOTIDE ANTISENSE
- INIBITORE DI APOC3 MRNA



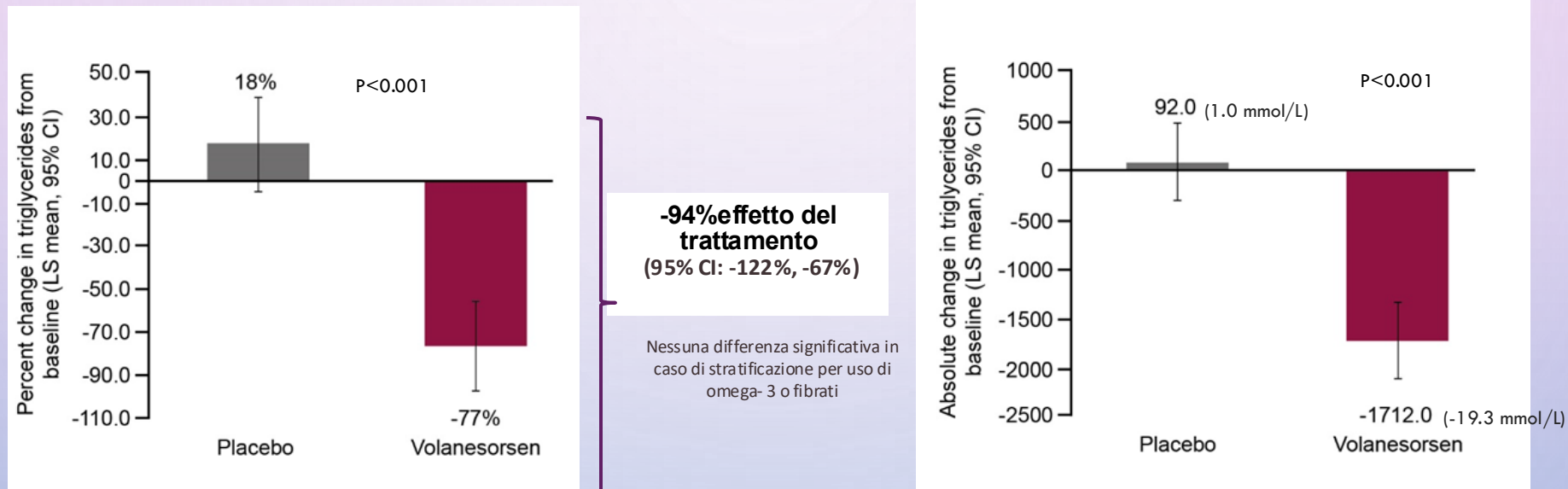
2'MOE, 2'-O-METHOXYETHYL

IONIS PHARMACEUTICALS – STUDY PROTOCOL: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 3 STUDY OF ISIS 304801 ADMINISTERED SUBCUTANEOUSLY TO PATIENTS WITH FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME (FCS), IONIS PHARMACEUTICALS INC., CARLSBAD, CA, USA

ADAPTED FROM GAUDET D ET AL. IN ENGL J MED 2014;371:2209-2216.

IL TRATTAMENTO CON IL VOLANESORSEN HA RIDOTTO SIGNIFICATIVAMENTE I TRIGLICERIDI NEL PLASMA IN PAZIENTI CON FCS DOPO 3 MESI

Variazione dei livelli di TG dopo 3 mesi (endpoint primario)

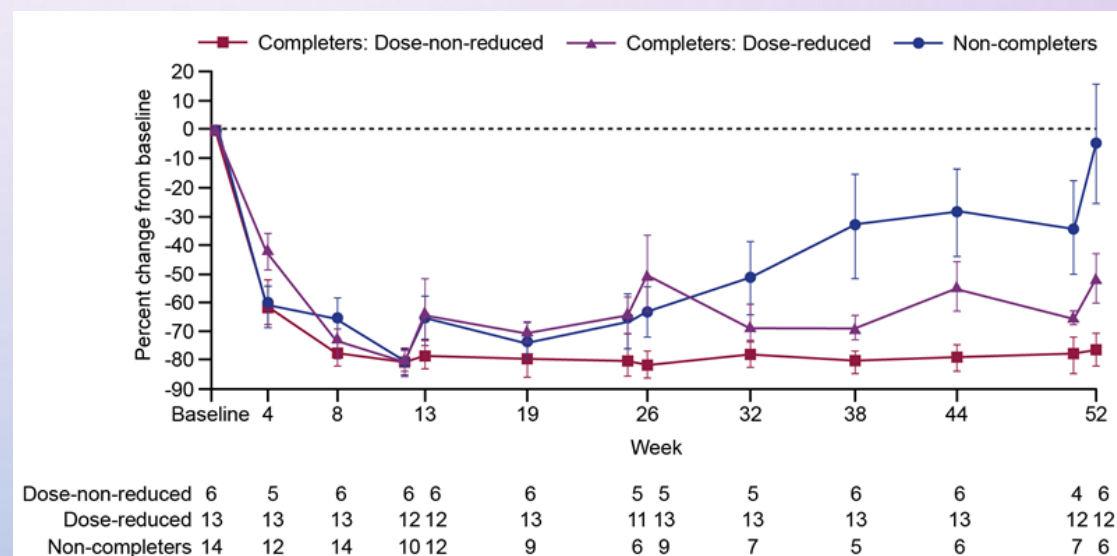


Inoltre, il 77% dei pazienti nel gruppo in trattamento con il Volanesorsen vs il 10% dei pazienti nel Gruppo placebo ($P < 0.001$) ha raggiunto livelli di TG < 750 mg/dL (8.5 mmol/L) dopo 3 mesi. I livelli di TG al di sotto di questa soglia dovrebbe diminuire il rischio di pancreatite

IL TRATTAMENTO CON VOLANESORSEN RIDUCE I LIVELLI DI TG ANCHE NEI PAZIENTI IN CUI SI È AVUTA UNA DIMINUIZIONE DELLA DOSE

- RIDUZIONE DEI LIVELLI DI TG NEI 6 PAZIENTI CHE NON HANNO AVUTO VARIAZIONI NEL DOSAGGIO (300MG/SETTIMANA):
 - 79% A 3 MESI
 - 80% A 6 MESI
 - 72% A 12 MESI
- RIDUZIONE DEI LIVELLI DI TG NEI 13 PAZIENTI CHE HANNO RICEVUTO UNA DOSE RIDOTTA:
 - 71% A 3 MESI
 - 52% A 6 MESI
 - 54% A 12 MESI

Variazione dei livelli di TG nei pazienti con e senza variazioni del dosaggio



APPROACH: STUDIO DI FASE 3

EVENTI DI PANCREATITE ACUTA^{1,2}

APPROACH Study
Pazienti con eventi di pancreatite
ed numero di eventi

Placebo n=33		Volanesorsen n=33	
Pazienti	Eventi	Pazienti	Eventi
3	4	1	1
p=0.6132 ²			

Pancreatite in pazienti ad alto
rischio (≥2 eventi negli ultimi 5
anni)

	Placebo n=33		Volanesorsen n=33	
Pazienti	Pazienti	Eventi	Pazienti	Eventi
Pazienti con 2 o più più eventi nei 5 anni precedenti* (analisi post- hoc)	4	17	7	24
Eventi durante lo studio	3	4	0	0
p=0.0242				

1. WAYLIVRA SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. AVAILABLE AT: <https://www.waylivra.eu/wp-content/uploads/2019/05/WAYLIVRA-SMPC.PDF> (ACCESSED MAY 2019).
2. AKC-UK-DOF-0006

Effetti collaterali durante lo studio:

Table 3. Adverse Events.*

Adverse Event	Placebo (N = 33)	Volanesorsen (N = 33)
	<i>number (percent)</i>	
Injection-site reaction	0	20 (61)
Platelet count decreased	1 (3)	11 (33)
Abdominal pain	7 (21)	9 (27)
Fatigue	3 (9)	7 (21)
Headache	5 (15)	7 (21)
Nausea	2 (6)	6 (18)
Asthenia	3 (9)	5 (15)
Myalgia	1 (3)	5 (15)
Diarrhea	2 (6)	5 (15)
Epistaxis	0	5 (15)
Vomiting	3 (9)	5 (15)
Nasopharyngitis	7 (21)	5 (15)
Petechiae	0	4 (12)
Arthralgia	0	4 (12)
Pain in extremity	1 (3)	4 (12)
Thrombocytopenia	0	4 (12)
Diabetes mellitus	0	4 (12)

Conta piastrinica (x10 ⁹ /L)	Dose (285 mg siringa preriempita)	Frequenza di monitoraggio
Normale (≥140)	Dose iniziale: settimanale Dopo 3 mesi;ogni 2 settimane	Ogni 2 settimane
Da 100 a 139	Ogni 2 settimane	Settimanale
Da 75 a 99	Sospendere per ≥4 settimane e riprendere il trattamento dopo che i livelli piastrinici sono ≥100 x 10 ⁹ /L	Settimanale
Da 50 a 74	Sospendere per ≥4 settimane e riprendere il trattamento dopo che i livelli piastrinici sono ≥100 x 10 ⁹ /L	Ogni 2-3 giorni
Meno di 50	Interrompere il trattamento Glucocorticoidi raccomandati	Ogni giorno

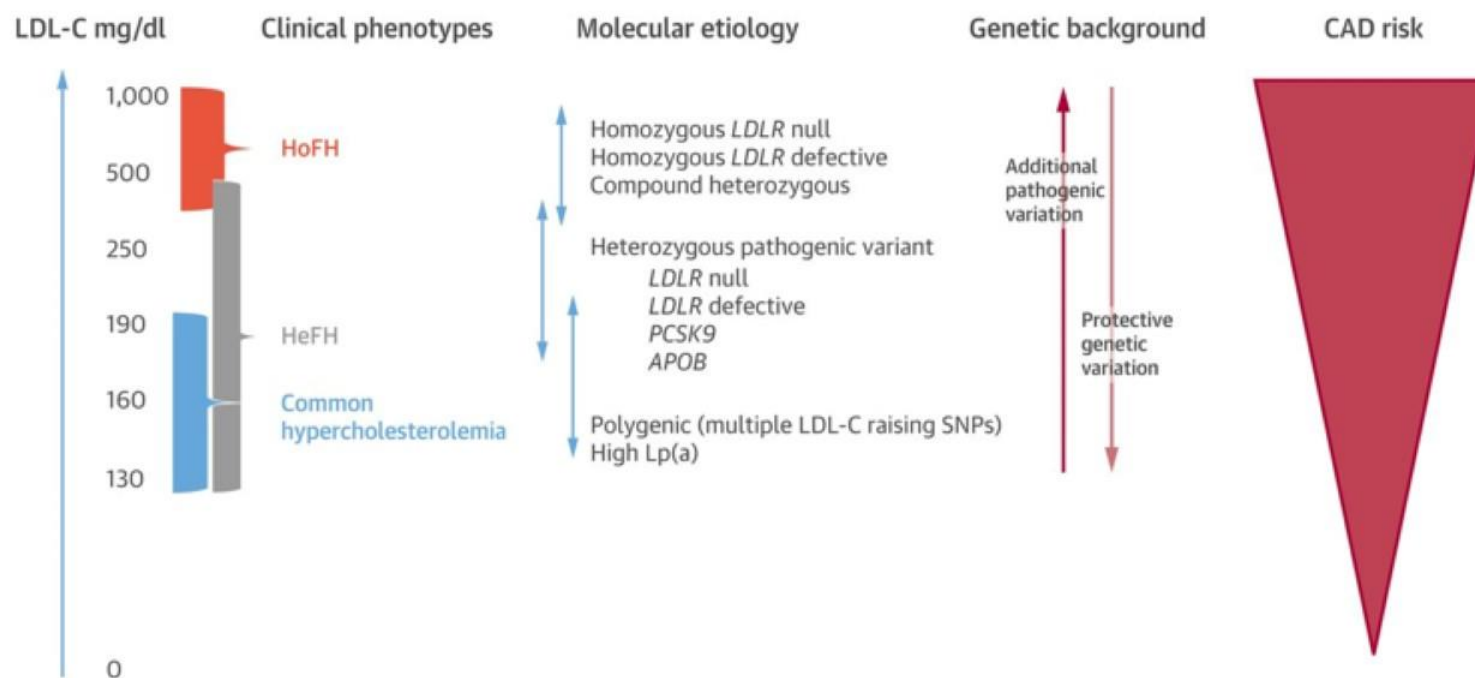
YES WE CAN

Indicazione rimborsata: è rimborsato in pazienti adulti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) confermata geneticamente e con storia di pancreatite acuta (almeno 1 episodio negli ultimi 5 anni), nonostante la dieta e la terapia di riduzione dei trigliceridi con fibrati e acidi grassi omega 3.

MIGLIORARE QUALITA' DI VITA E ESITI DEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

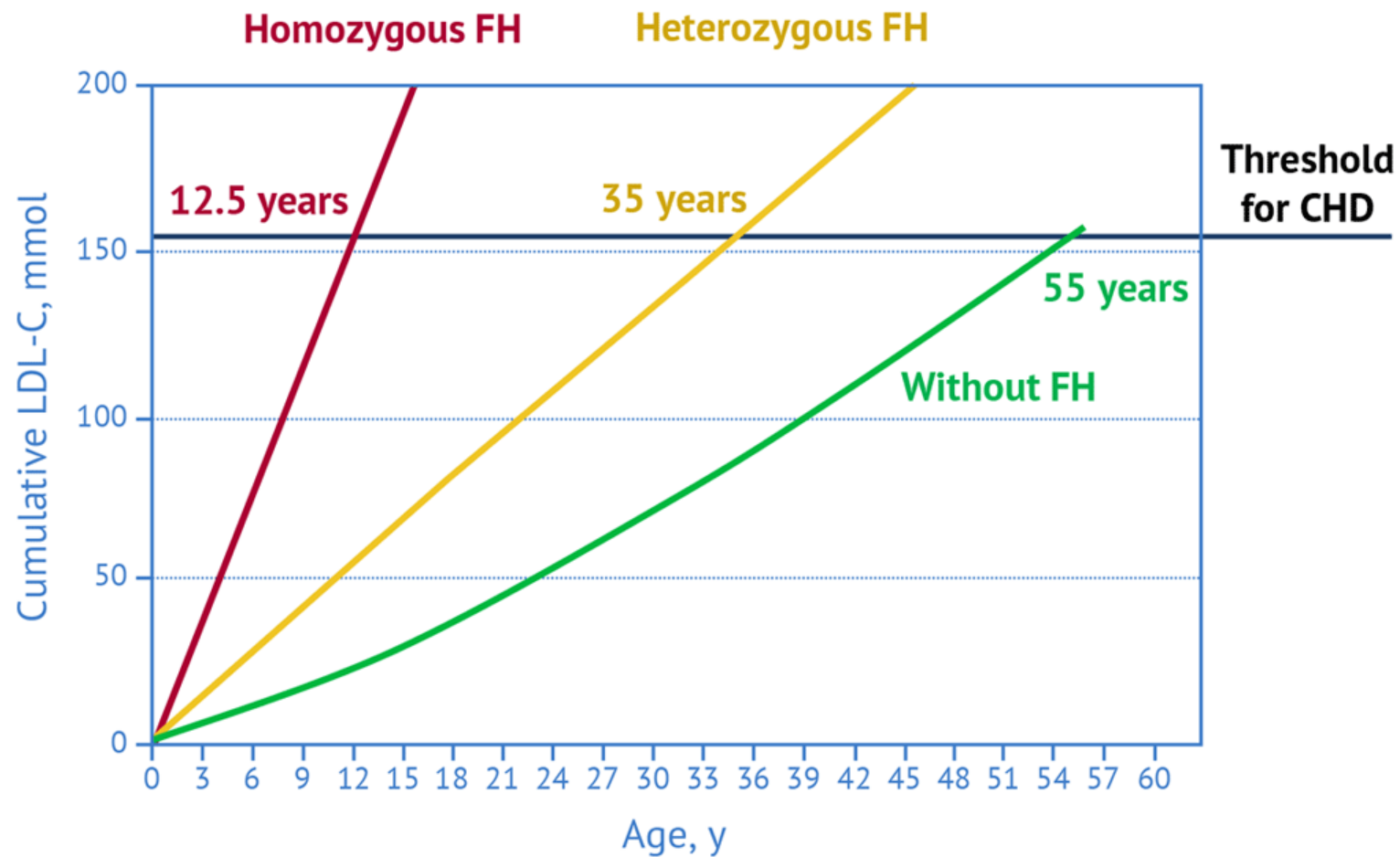
FH

Multiple Clinical Phenotypes Due to Different Underlying Molecular Etiologies

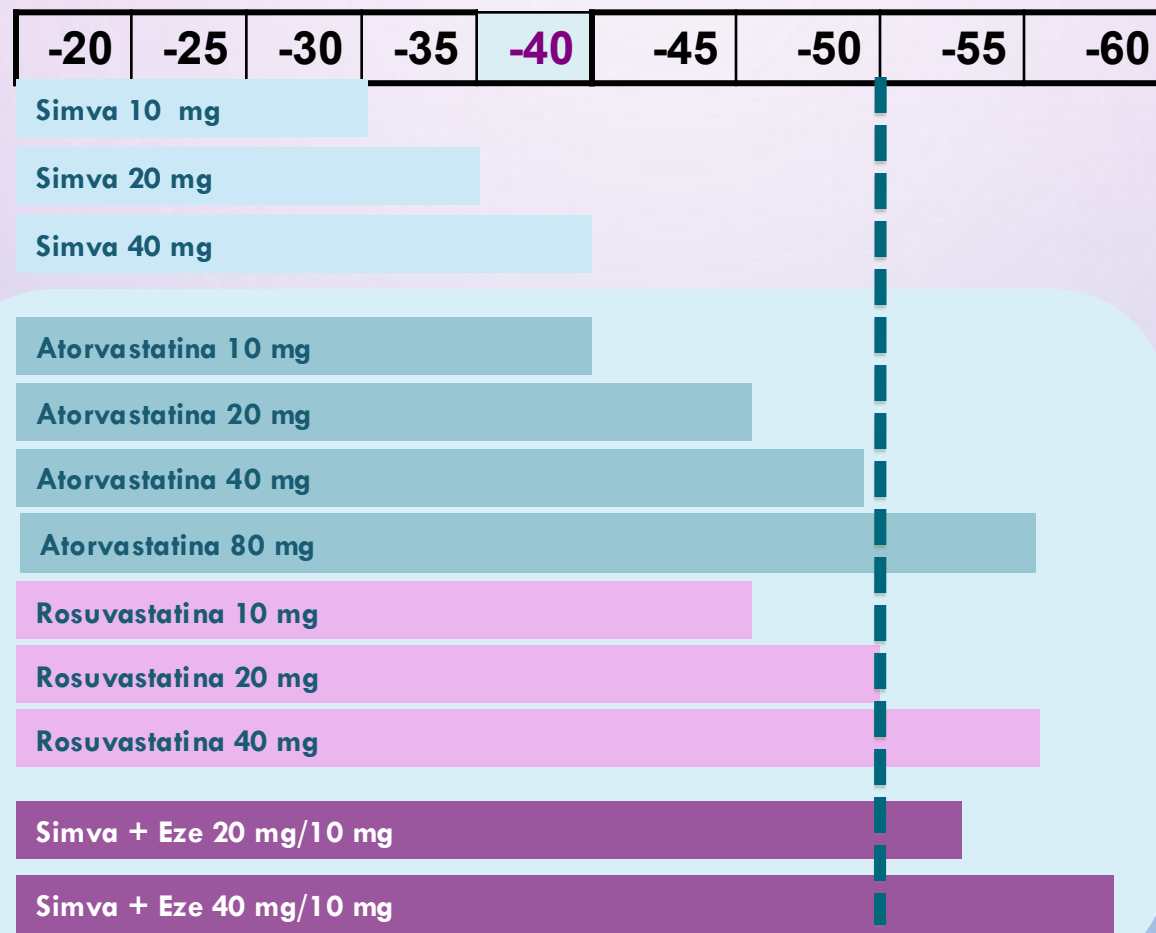


- Regardless of the molecular etiology, the clinical phenotype (LDL-C level) is treated

LDL-Cholesterol Burden in HeFH and HoFH⁴



Che percentuale di riduzione del C-LDL
è necessaria per raggiungere il target?

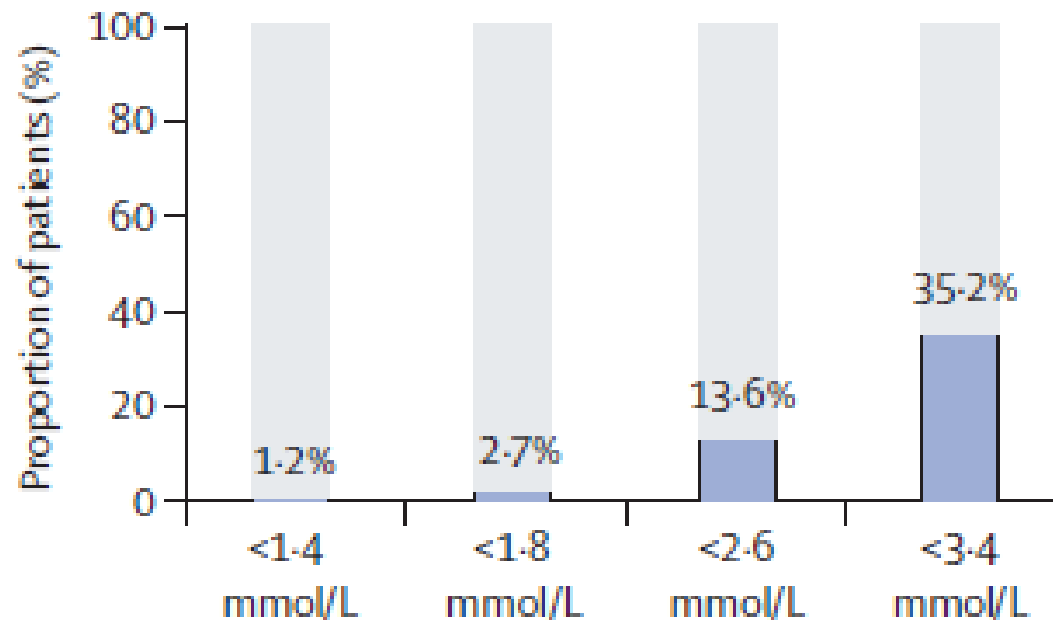


Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC)

EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC)*

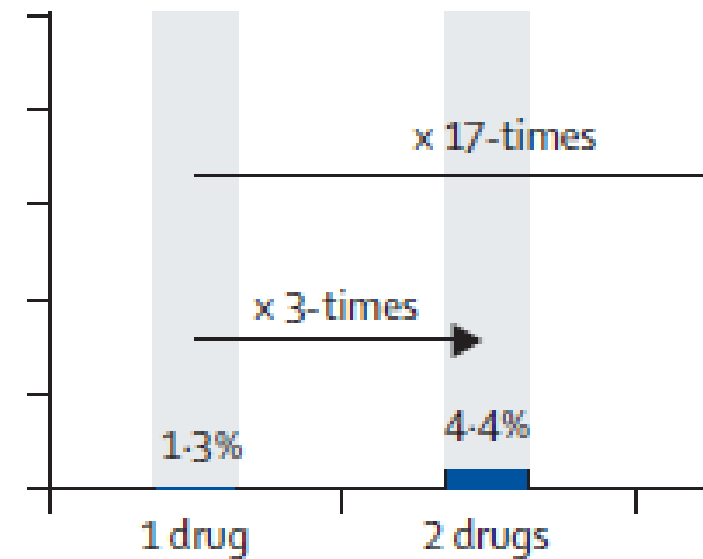
www.thelancet.com Vol 398 November 6, 2021

A



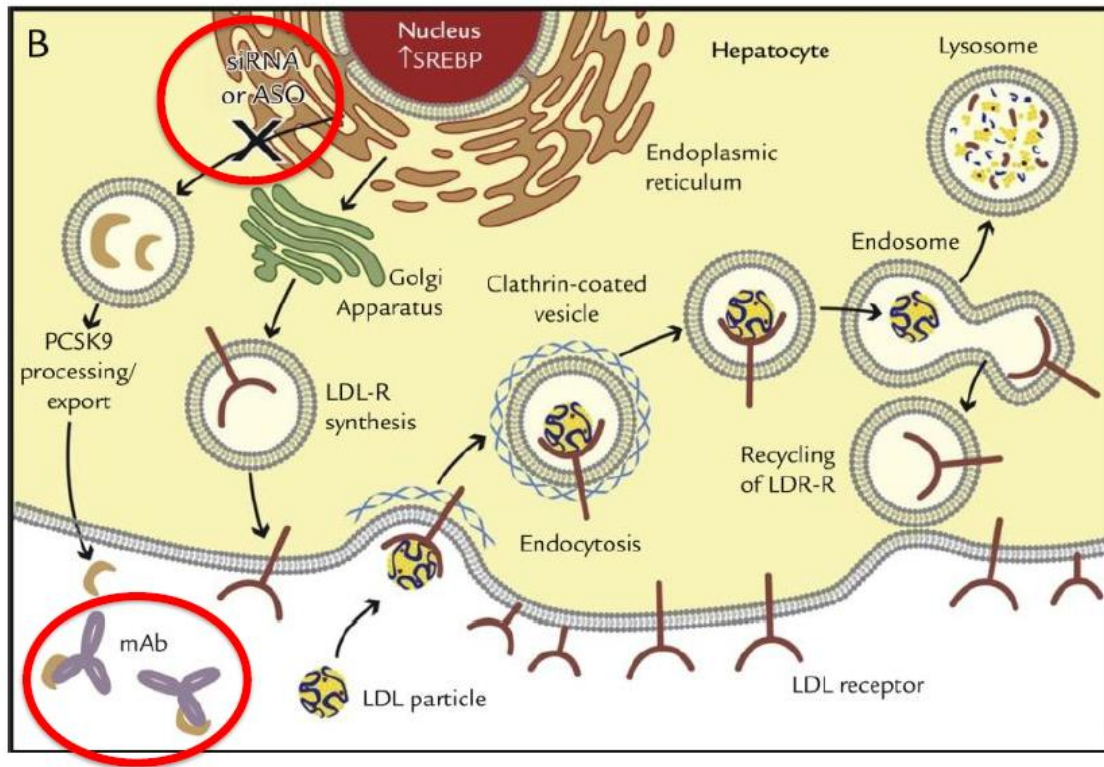
B

■ LDL-C <1.8 mmol/L

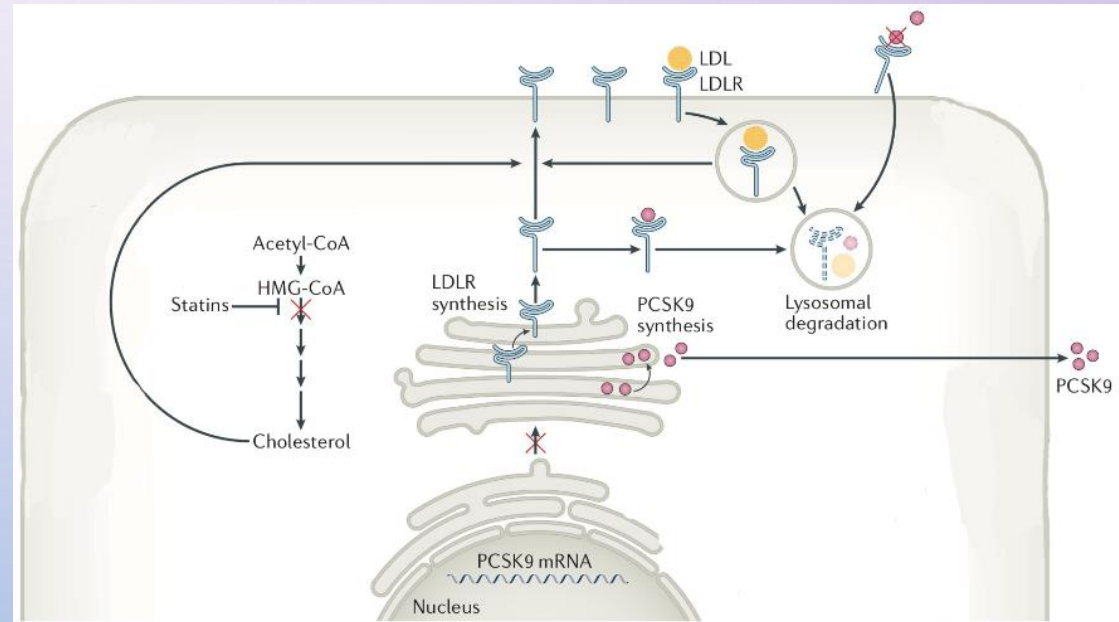


Alirocumb Evolocumab

Il legame dell'anticorpo monoclonale a PCSK9 impedisce la degradazione del LDL-R



Inclisiran





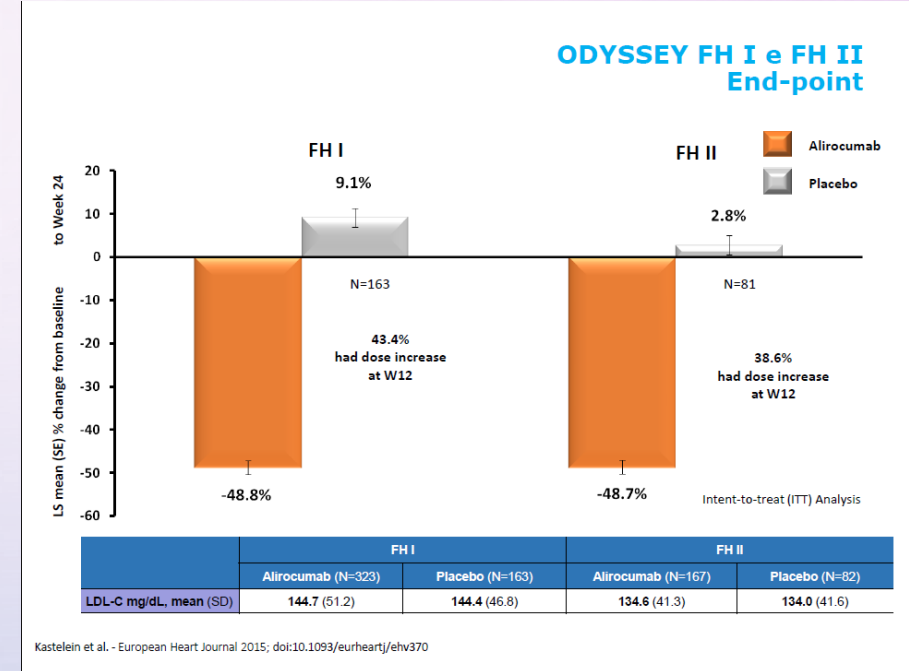
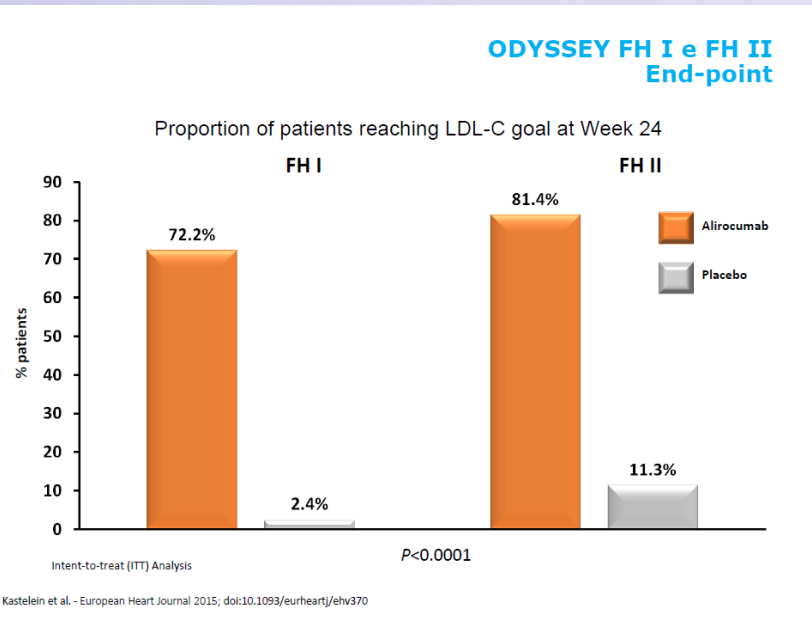
European Heart Journal Advance Access published September 1, 2015

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehv370

FASTTRACK
ESC Clinical Trial Update

ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia

John J.P. Kastelein^{1*}, Henry N. Ginsberg², Gisle Langset³, G. Kees Hovingh¹, Richard Ceska⁴, Robert Dufour⁵, Dirk Blom⁶, Fernando Civeira⁷, Michel Krempf⁸, Christelle Lorenzato⁹, Jian Zhao¹⁰, Robert Pordy¹¹, Marie T. Baccara-Dinet¹², Daniel A. Gipe¹¹, Mary Jane Geiger¹¹, and Michel Farnier¹³



Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial



Frederick J Raaij, Nariman Honarpour, Dirk J Blom, G Kees Hovingh, Feng Xu, Rob Scott, Scott M Wasserman, Evan A Stein, for the TESLA Investigators*

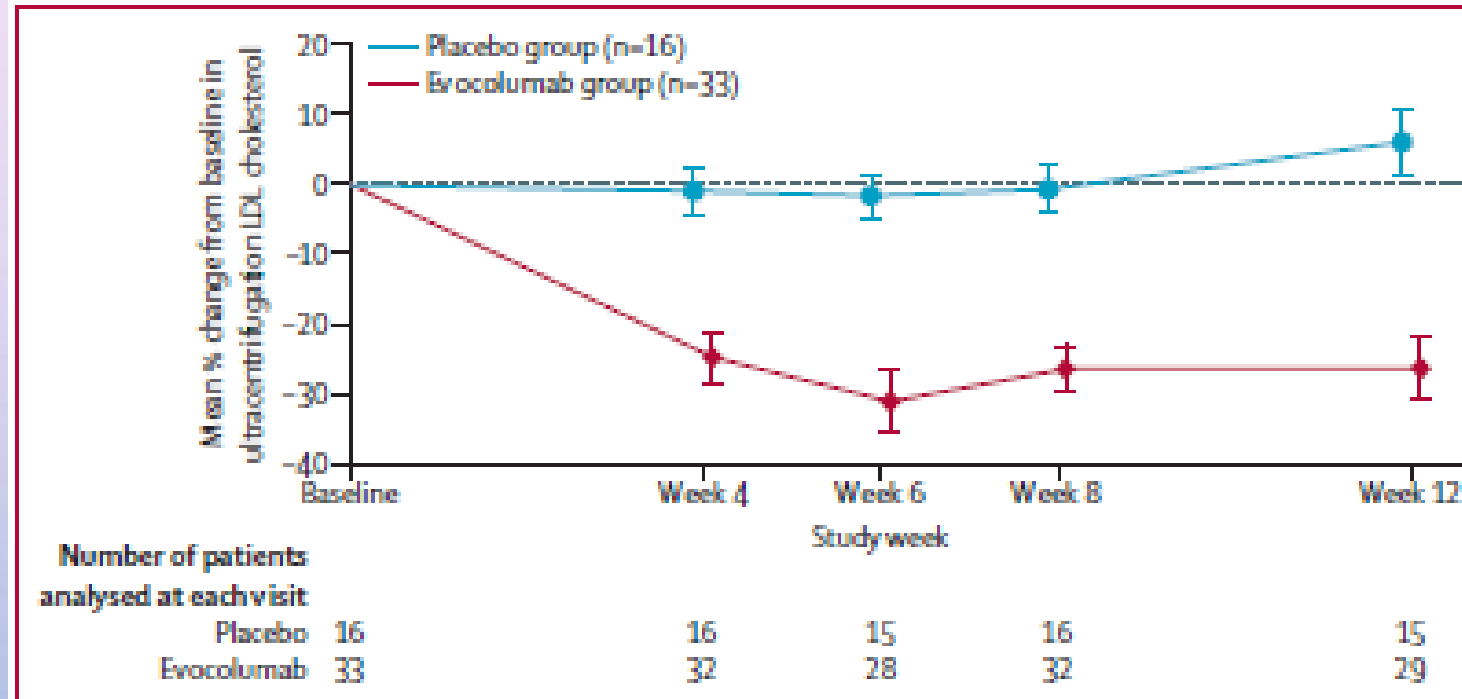


Figure 2: Mean percentage change in ultracentrifugation LDL cholesterol concentration from baseline to week 12

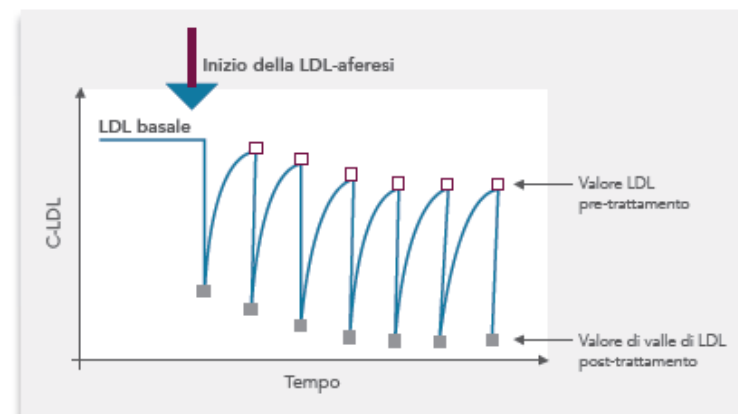
Vertical lines represent standard error around the mean. The plot is based on observed values and no imputation was used for missing values. Number of patients represents those analysed for this endpoint at each visit.

LA LDL-AFERESI PRESENTA ALCUNE PROBLEMATICHE

Rimane un trattamento insufficiente per raggiungere l'obiettivo di stabilità dei livelli di C-LDL¹⁸

- Riduce i livelli di C-LDL del 70-80%³⁰, che poi riprendono prontamente a risalire, richiedendo la ripetizione della procedura ad intervalli di 7-10 giorni nei pazienti con HoFH³⁰
- Spesso determina livelli medi di C-LDL nel tempo non accettabili³¹
- I target spesso non sono raggiunti¹

Effetto dell'aferesi sui livelli di C-LDL³⁰



Il paziente resta con un rischio di cardiovasculopatia aterosclerotica significativamente elevato, con rischio a lungo termine di calcificazione della radice aortica e di patologia della valvola aortica³¹

Elaborazione grafica della Fig. 1 della ref. 30

- è una procedura **"time consuming"**¹¹: una **seduta dura 3-4 ore**³⁰
- è una **procedura invasiva**¹ e in Italia richiede che il paziente si rechi in un centro specialistico ospedaliero per il trattamento
- richiede personale specializzato²⁰
- **interferisce con le attività quotidiane**²
- ha un **impatto negativo significativo sulla qualità di vita**³¹
- ha **costi elevati**^{11,18}



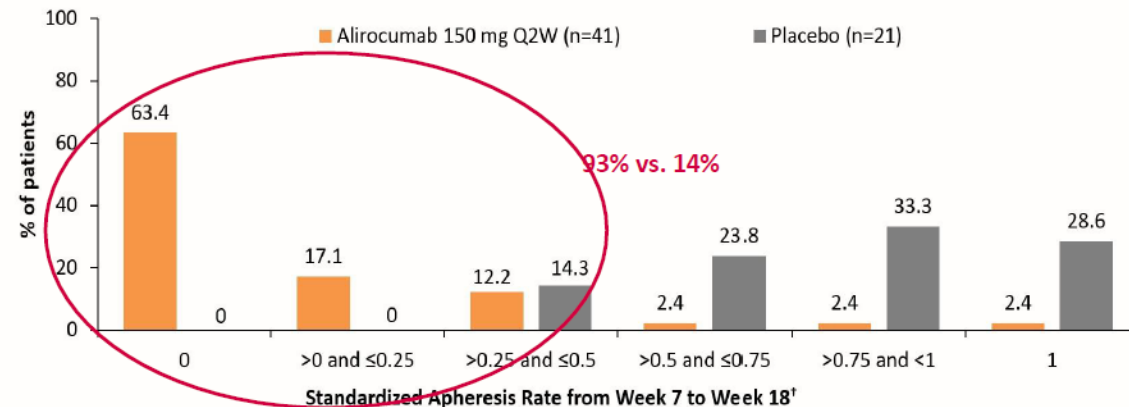
Lipids

Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial

Patrick M. Moriarty^{1,*†}, Klaus G. Parhofer^{2,†}, Stephan P. Babirak³, Marc-Andre Cornier⁴, P. Barton Duell⁵, Bernd Hohenstein⁶, Josef Leebmann⁷, Wolfgang Ramlow⁸, Volker Schettler⁹, Vinaya Simha¹⁰, Elisabeth Steinhagen-Thiessen¹¹, Paul D. Thompson¹², Anja Vogt¹³, Berndt von Stritzky¹⁴, Yunling Du¹⁵, and Garen Manvelian¹⁶

Standardized Apheresis Treatment Rates from Week 7–18

Standardised apheresis treatment rate in the period:	Weeks 7–18	Weeks 15–18
Hodges-Lehmann estimate of median treatment difference (95% CI):	0.75 (0.67 to 0.83)	0.50 (0.50 to 1.00)
p-value versus placebo:	p<0.0001	p<0.0001

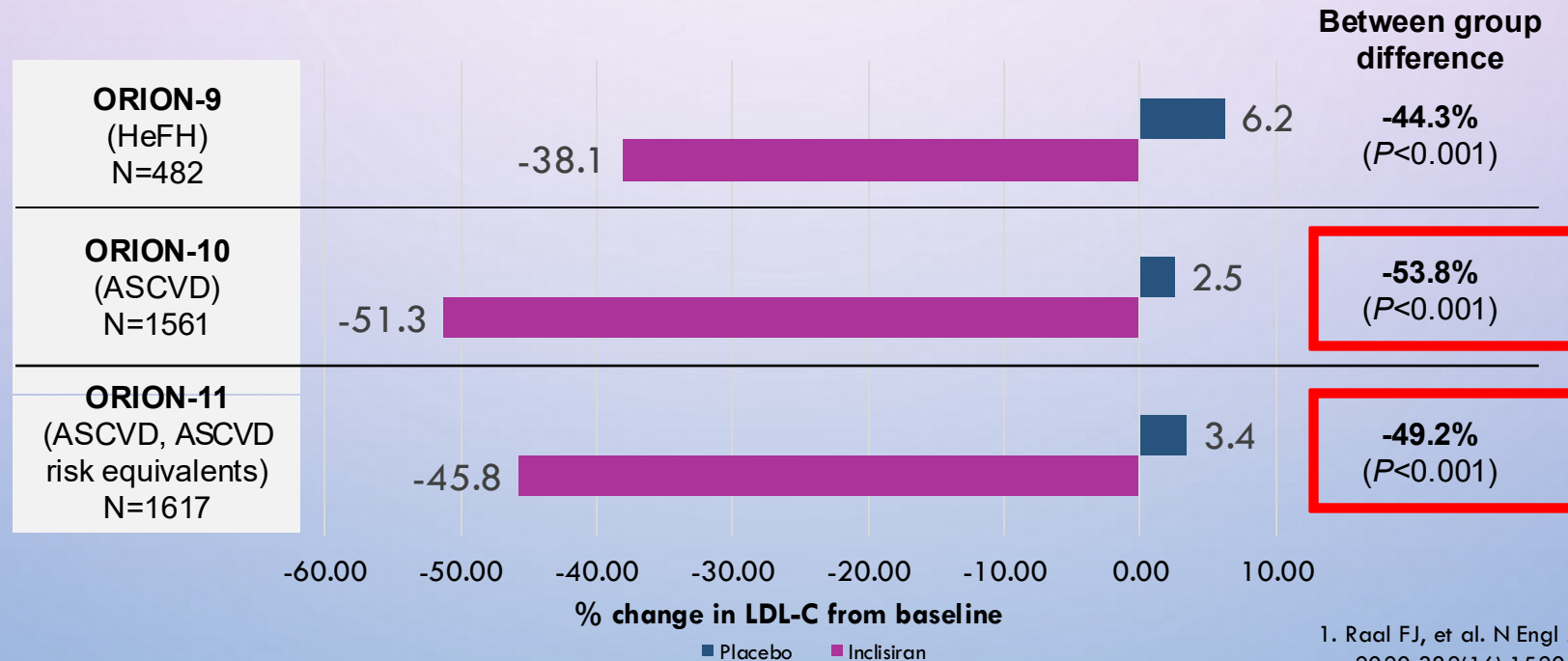


An apheresis rate of 0 indicates that the patient skipped all planned apheresis treatments
An apheresis rate of 1 indicates that the patient received all planned apheresis treatments between Week 7 and Week 18
(apheresis rate of 0.75: the patient received 75% of planned apheresis treatments)

STUDI ORION 9-10-11

ENDPOINT PRIMARIO: VARIAZIONE PERCENTUALE LDL-C DOPO IL GIORNO 90 E FINO AL GIORNO 540

Significant reductions in LDL-C percent change with inclisiran vs placebo on top of maximally tolerated statin dose after Day 90 and up to Day 540 (range, -44.3% – -53.8%)



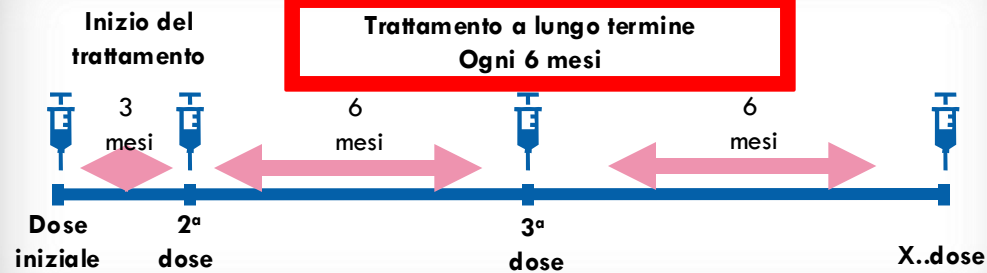
1. Raal FJ, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1520-1530.
2. Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519.

TRATTAMENTO CON INCLISIRAN DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

Formulazione^{1,2}

- Siringa preriempita
- Ogni siringa preriempita contiene inclisiran sodico equivalente a 284 mg di inclisiran in 1,5 mL di soluzione
- Conservazione a temperatura ambiente

Regime posologico^{1,2}



Sviluppo¹

programma di sviluppo **ORION-VICTORION** per determinarne l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità

*Equivale a 284 mg di inclisiran

Somministrazione^{1,2}

Uso sottocutaneo.

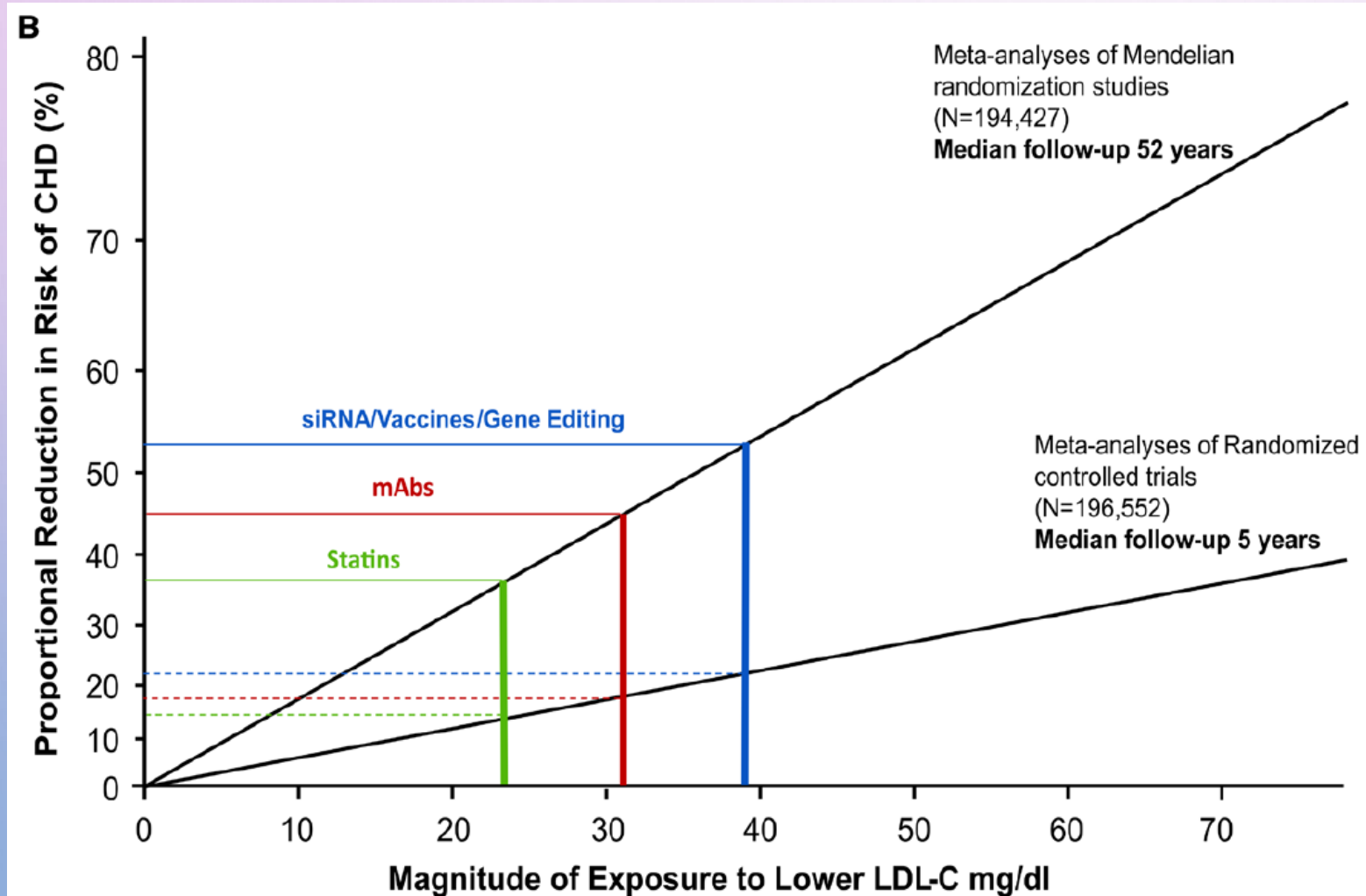
Inclisiran è somministrato tramite iniezione sottocutanea nell'addome; siti di iniezione alternativi comprendono il braccio o la coscia.

Ogni dose da 284 mg viene somministrata utilizzando una singola siringa preriempita.

Ogni siringa preriempita è solo monouso.

Inclisiran è destinato alla somministrazione da parte di un operatore sanitario.

**siRNA come INCLISIRAN significativamente
MIGLIORA l'ADERENZA E LA PERSISTENZA al trattamento
determinando un aumento del tempo effettivo di buon controllo di LDL**



Impact of an annual average LDL-C reduction of

1) LDL-C reduction of 23 mg/dL with statins (shown in green) with 5-year CV risk reduction of 13.5%

2) LDL-C reduction of 31 mg/dL for mAbs (shown in red) with good adherence, with 5-year CV risk reduction of 17.5%

2) LDL-C reduction of 39 mg/dL potentially with perfect adherence (siRNAs, vaccine, gene editing; shown in blue), with 5-year CV risk reduction of 22%

YES WE CAN

Alirocumab

- IN PREVENZIONE PRIMARIA IN PAZIENTI DI ETA' ≤ 80 AA CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE E LIVELLI DI LDL-C ≥ 130 MG/DL NONOSTANTE TERAPIA DA ALMENO SEI MESI CON STATINA AD ALTA POTENZA ALLA MASSIMA DOSE TOLLERATA + EZETIMIBE OPPURE CON DIMOSTRATA INTOLLERANZA ALLE STATINE E/O ALL'EZETIMIBE;
- IN PREVENZIONE SECONDARIA IN PAZIENTI DI ETA' ≤ 80 AA CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE O IPERCOLESTEROLEMIA NON FAMILIARE O DISLIPIDEMIA MISTA E LIVELLI DI LDL-C ≥ 70 MG/DL NONOSTANTE TERAPIA DA ALMENO SEI MESI CON STATINA AD ALTA POTENZA ALLA MASSIMA DOSE TOLLERATA + EZETIMIBE OPPURE DOPO UNA SOLA RILEVAZIONE DI C-LDL IN CASO DI IMA RECENTE (ULTIMI DODICI MESI) O EVENTI CV MULTIPLI OPPURE CON DIMOSTRATA INTOLLERANZA ALLE STATINE E/O ALL'EZETIMIBE. AI FINI DELLA PRESCRIZIONE DEL MEDICINALE, I MEDICI AFFERENTI A

Evolocumab

- IN PAZIENTI DI ETA' ≤ 80 AA CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE; IN PREVENZIONE PRIMARIA IN PAZIENTI DI ETA' ≤ 80 AA CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE E LIVELLI DI LDL-C ≥ 130 MG/DL NONOSTANTE TERAPIA DA ALMENO SEI MESI CON STATINA AD ALTA POTENZA ALLA MASSIMA DOSE TOLLERATA + EZETIMIBE OPPURE CON DIMOSTRATA INTOLLERANZA ALLE STATINE E/O ALL'EZETIMIBE;
- IN PREVENZIONE SECONDARIA IN PAZIENTI DI ETA' ≤ 80 AA CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE O IPERCOLESTEROLEMIA NON FAMILIARE O DISLIPIDEMIA MISTA CON LIVELLI DI LDL-C ≥ 70 MG/DL NONOSTANTE TERAPIA DA ALMENO 6 MESI CON STATINA AD ALTA POTENZA ALLA MASSIMA DOSE TOLLERATA + EZETIMIBE OPPURE DOPO UNA SOLA RILEVAZIONE DI C-LDL IN CASO DI IMA RECENTE (ULTIMI DODICI MESI) O EVENTI CV MULTIPLI OPPURE CON DIMOSTRATA INTOLLERANZA ALLE STATINE E/O ALL'EZETIMIBE. AI FINI DELLA PRESCRIZIONE DEL MEDICINALE, I MEDICI AFFERENTI A

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote

Criteri per la Diagnosi del Dutch Lipid Clinic

		Punti
Storia familiare		
a) Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)		1
b) Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/L (≥310 mg/dL) (o >95° percentile del Paese)		1
c) Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale		2
d) Bambini <18 anni con colesterolo >6 mmol/L (≥230 mg/dL) (o >95° percentile del Paese)		2
Storia clinica		
a) Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)		2
b) Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)		1
Esame fisico		
a) Xantoma tendineo		6
b) Arco corneale in un soggetto con <45 anni		4
Risultati biochimici (colesterolo LDL)	>8,5 mmol/L (>325 mg/dL)	8
	6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
	5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
	4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analisi del DNA		
a) Mutazione causativa nota nei geni		8
Diagnosi "certa" con un punteggio >8 punti. Diagnosi "probabile" con un punteggio tra 6 e 8 punti. Diagnosi "possibile" con un punteggio tra 3 e 5 punti. Diagnosi "improbabile" con un punteggio tra 0 e 2 punti.		

Consensus Statement of the EAS, European Heart Journal e-pub August 15, 2013

CONDIZIONI NECESSARIE per l'ELEGGIBILITA' AL TRATTAMENTO

TERAPIA CON STATINE AD ALTA INTENSITA'
(ATORVA 40-80 mg O ROSUVA 20-40 mg)
+**EZETIMIBE 10 mg** oppure

almeno EZETIMIBE 10 mg se viene certificata dal medico prescrittore **l'intolleranza alle statine**.
Altri ipolipemizzanti (fibrati, omega 3...) non sono considerati sufficienti per l'eleggibilità

La assenza di terapia ipolipemizzante con EZETIMIBE rende il paziente **NON ELEGGIBILE** al trattamento con anticorpi anti-PCSK9

CRITERI DI ESCLUSIONE DAL TRATTAMENTO
anche se rispettano le indicazioni

PAZIENTI > 80 ANNI

IRC GRAVE (anche se a rischio CV molto alto)

INSUFFICIENZA EPATICA GRAVE (valutata con punteggio di CHILD PUGH C)

YES WE CAN



15 October 2020
EMA/CHMP/520993/2020
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)



Indicazioni

Inclisiran è indicato in adulti con **ipercolesterolemia primaria*** (eterozigote familiare e non familiare) o **dislipidemia mista**, in aggiunta alla dieta:

- in **associazione a una statina** o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per l'LDL-C con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti **intolleranti** alle statine o per i quali una statina è controindicata.

*per definizione è qualsiasi ipercolesterolemia causata da un disturbo (familiare o non familiare) nel metabolismo lipidico e non causata da un'altra condizione, come l'ipotiroidismo o l'effetto di un farmaco

1. [Leqvio | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/ema) EPAR Inclisiran/Leqvio) 2. Riassunto caratteristiche di prodotto

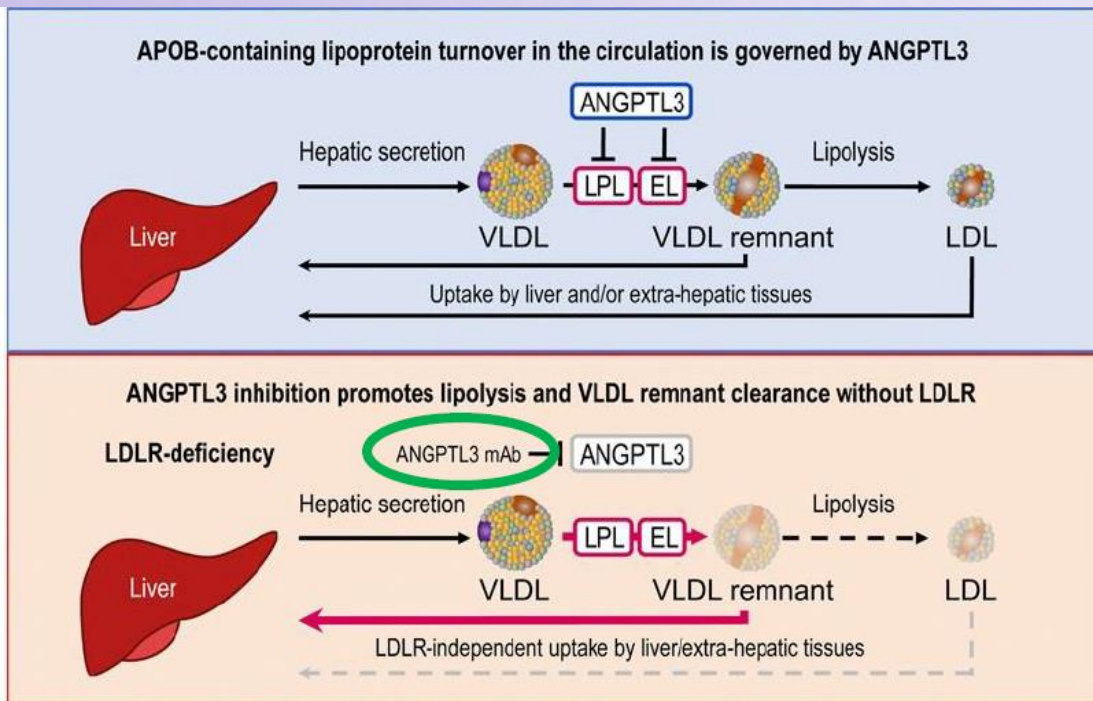
TERAPIE INDIPENDENTI DAL COLESTEROLO LDL

- EVINACUMAB

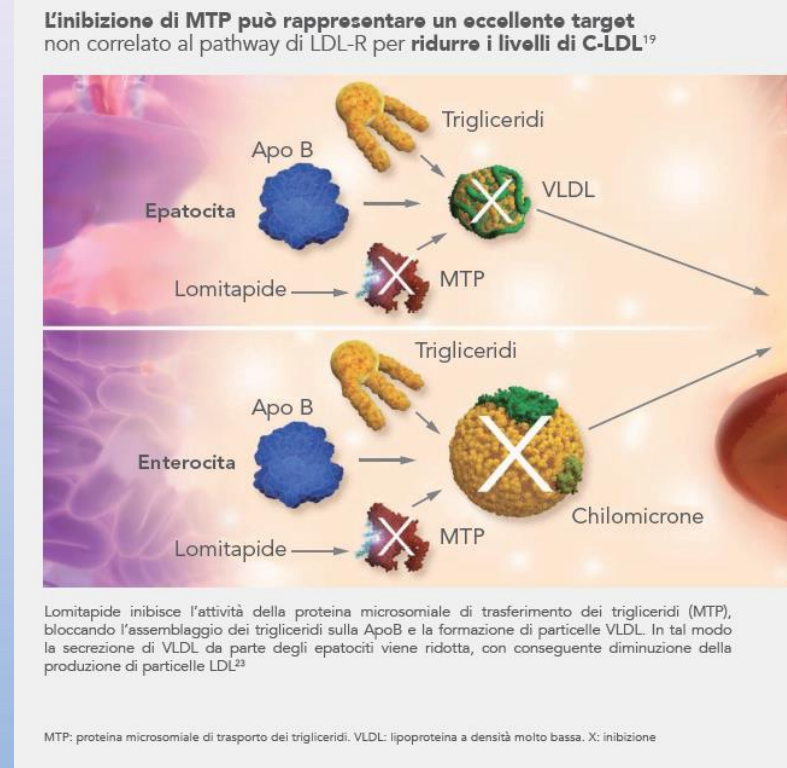
RIDUCE SIGNIFICATIVAMENTE IL COLESTEROLO LDL NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

- LOMITAPIDE

- RIDUCE SIGNIFICATIVAMENTE IL COLESTEROLO LDL NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE



Adam RC et al., J. Lipid Res. (2020) 61(9) 1271–1286

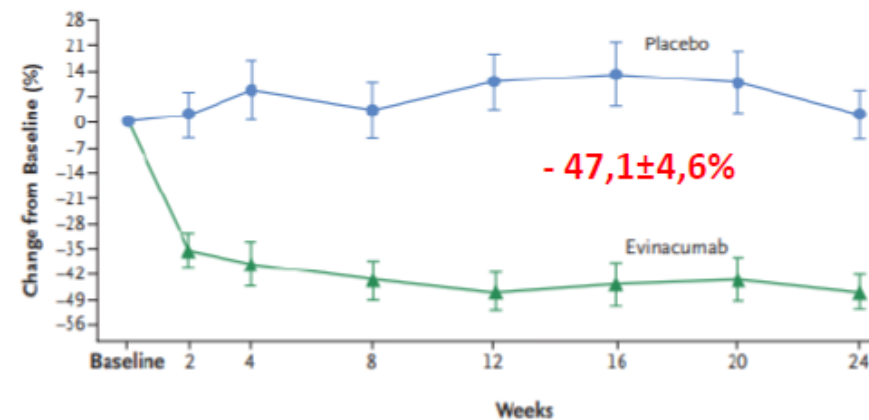


EVINACUMAB

Primary outcome

Raal FJ et al. ELIPSE HoFH Investigators. N Engl J Med. 2020

A Percent Change in LDL Levels



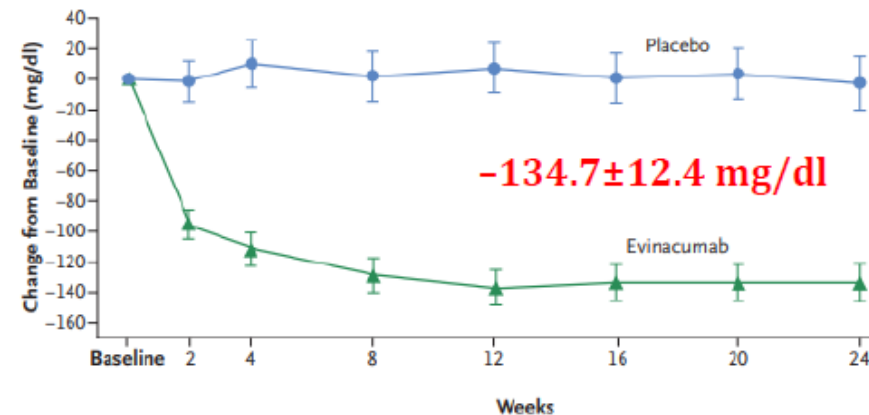
No. at Risk

Placebo

Evinacumab

22	19	20	21	20	20	20	21
43	38	43	42	42	40	43	43

B Absolute Change in LDL Levels



No. at Risk

Placebo

Evinacumab

22	19	20	21	20	20	20	21
43	38	43	42	42	40	43	43

è efficace nel ridurre il C-LDL fino ai valori target EAS¹

Dose media: 45 mg/die²⁴

SETTIMANA 26: riduzione significativa di C-LDL^{1,24}

Riduzione media del
C-LDL vs basale

-40%^{24*}

-50%^{27°}

il **51%** dei pazienti ha
raggiunto il target EAS
di < 100 mg/dl almeno
in un'occasione¹

il **28%** dei pazienti ha
raggiunto il target stringente
EAS di < 70 mg/dl almeno
in un'occasione¹

*p<0,001 vs basale (popolazione ITT)²⁴

°p<0,0001 vs basale²⁷

FASE DI SAFETY DELLO STUDIO REGISTRATIVO DI FASE III^{1,24}

Dose media: 40 mg/die²⁴

SETTIMANA 78: mantenuta la riduzione significativa di C-LDL^{24,28}

Riduzione media del
C-LDL vs basale

-38%^{24*}

-49%^{1#}

il **70%** dei pazienti ha
raggiunto il target EAS
di < 100 mg/dl
almeno in un'occasione¹

il **39%** dei pazienti ha
raggiunto il target stringente
EAS di < 70 mg/dl almeno
in un'occasione¹

*p<0,001 vs basale (popolazione ITT)²⁴

#19 pazienti che hanno completato la fase di safety
entrando nello studio "long term"

ITT: intent to treat

LOMITAPIDE

Riduzione media del C-LDL vs basale

Alla settimana 126

-45,5%^{29*}

Alla settimana 256

-60,1%¹

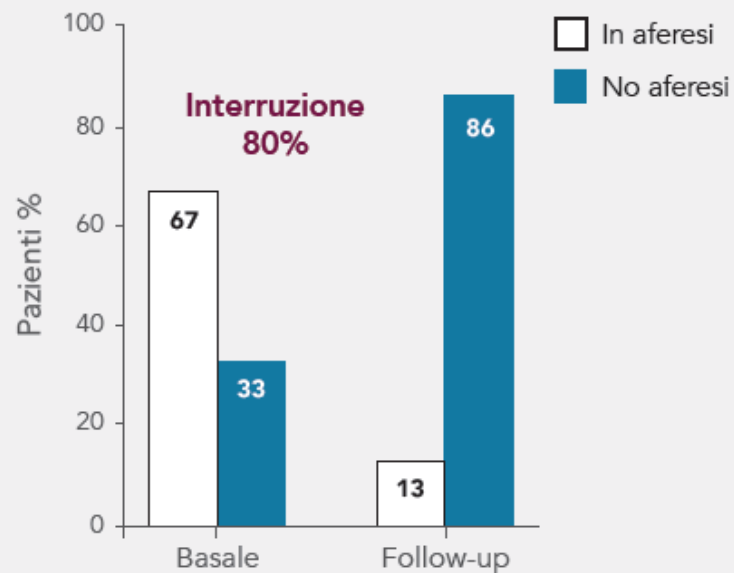
il **74%** dei pazienti ha raggiunto il
target EAS di < 100 mg/dl almeno
in un'occasione nel corso delle
256 settimane¹

il **58%** dei pazienti ha raggiunto
il target stringente EAS di < 70 mg/dl
almeno in un'occasione nel corso
delle 256 settimane¹

*p<0,001 vs basale²⁹

- In un'elevata percentuale (**80%**) di casi la terapia **l'afèresi non si è resa più necessaria dopo aggiunta di Lojuxta^{®32}**

Modificazione del trattamento con afèresi prima (basale) e dopo l'aggiunta di lomitapide (follow-up)³²



- **8 pazienti su 10** hanno potuto interrompere l'afèresi durante il follow-up³²

- All'ultima visita, il **60%** dei pazienti aveva raggiunto i valori di C-LDL <100 mg/dl ed il **46,6%** i valori <70 mg/dl³²

Elaborazione grafica della Fig. 3a della ref. 32.

YES WE CAN

- EVINACUMAB E'INDICATO IN ADULTI E ADOLESCENTI DI ETA' PARI O SUPERIORE A 12 ANNI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE
- EVINACUMAB E' SOMMINISTRATO PER INFUSIONE ENDOVENOSA PER 60 MINUTI OGNI 4 SETTIMANE ALLA DOSE RACCOMANDATA DI 15 MG/KG

YES WE CAN

INDICAZIONI TERAPEUTICHE²⁴

LOMITAPIDE

è indicato come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).

POSOLOGIA²⁴

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg una volta al giorno. Dopo 2 settimane, se la sicurezza e la tollerabilità sono accettabili, è possibile aumentare la dose a 10 mg e quindi, a intervalli di almeno 4 settimane, a 20 mg, 40 mg e fino alla massima dose raccomandata di 60 mg.

Lomitapide

Requires Monitoring of Liver Function

Monitoring Timeline

- **Prior to initiating treatment**
 - Measure ALT, AST, alkaline phosphatase, total bilirubin, GGT, and serum albumin
- **During the first year**
 - Prior to each dose escalation of lomitapide or monthly, whichever occurs first: measure ALT and AST (at a minimum)
- **After the first year**
 - At least every 3 mo and before any increase in dose: measure ALT and AST (at a minimum)

If aminotransferase elevations are accompanied by clinical symptoms of liver injury (eg, nausea, vomiting, abdominal pain, fever, jaundice, lethargy, flu-like symptoms), increases in bilirubin $\geq 2 \times$ ULN, or active liver disease, discontinue treatment with lomitapide and refer the patient to a hepatologist for further investigation. Reintroduction of treatment may be considered if the benefits are considered to outweigh the risks associated with potential liver disease.

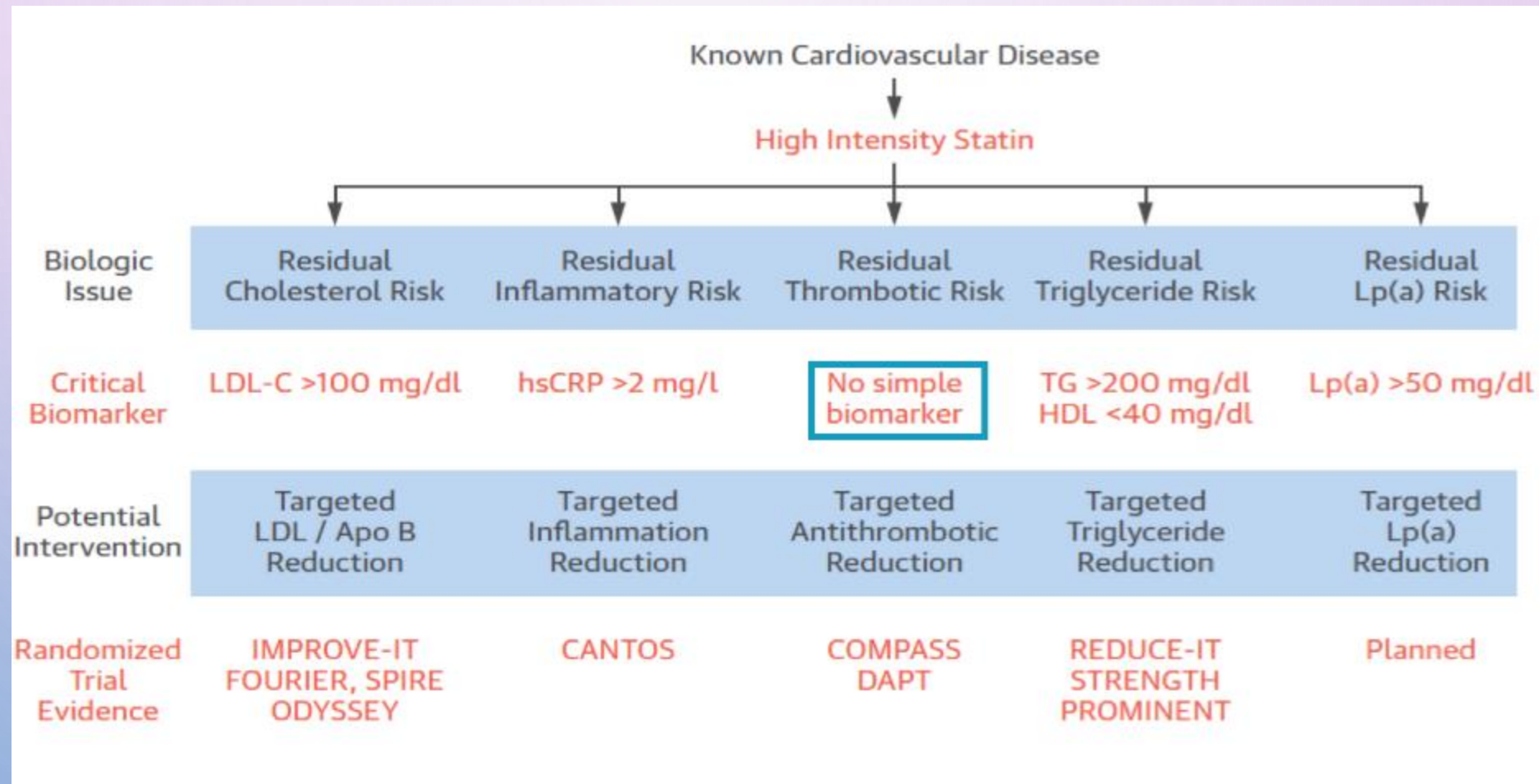
Additional Evaluation

- **Imaging for tissue elasticity**
 - Liver imaging techniques
- **Liver injury**
 - GGT and serum albumin to detect possible liver injury
- **Measurement of biomarkers and/or scoring methods**
 - This should include ≥ 1 marker in each of the following categories:
 - hs-CRP, ESR, CK-18 fragment, NashTest (liver inflammation)
 - ELF panel, FibroMeter, AST to ALT ratio, Fib-4 score, FibroTest (liver fibrosis)

ARFI, acoustic radiation force impulse; CK-18, cytokeratin 18; ELF, enhanced liver fibrosis; ESR, erythrocyte sedimentation rate; Fib-4, Fibrosis-4; GGT, gamma-glutamyl transferase; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; MR, magnetic resonance. Lomitapide [PI]. EMA. Published September 3, 2013. Updated November 6, 2023.

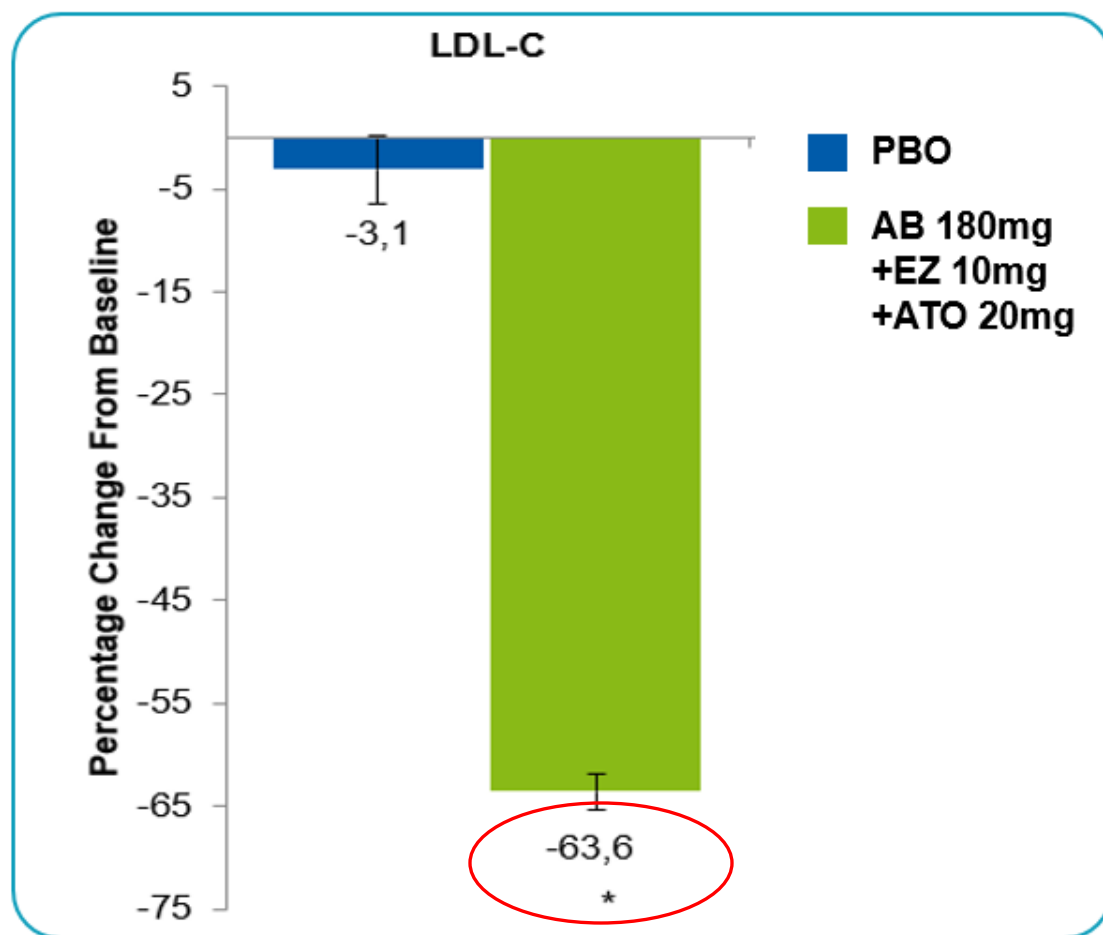
I 'VE A DREAM

ANNULLARE IL RISCHIO RESIDUO



Triple add-on: Bempedoic Acid, Ezetimibe, Atorvastatin 20 mg

In a phase II study, the triple therapy lowered LDL-C level significantly more than placebo



At week 6:

- 95% of patients experienced a decrease in LDL-C $\geq 50\%$ from baseline
- 90% of patients achieved LDL-C < 70 mg/dL
- 58.5% of patients achieved LDL-C < 55 mg/dL

Triple Add-on therapy

A potential novel combination strategy for effective lipid lowering in patients at high cardiovascular risk who are unable to achieve treatment goals with conventional therapy

Least squares mean percentage changes from baseline to Week 6. Values are least-squares mean $\pm$ SE

*p < .001 for the comparison of triple therapy vs placebo

ALLEGATO

SCHEDA DI PRESCRIZIONE DI NILEMDO E NUSTENDI NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e del follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____

specialista in: _____ U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso ☐ M ☐ F

Data di Nascita _____ Residenza _____

Codice Fiscale _____

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:**A DIAGNOSI**☐ Ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote☐ Ipercolesterolemia primaria non familiare☐ Dislipidemia mista

B CLASSE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE (fare riferimento alla Nota 13 per la classificazione del livello di rischio)

☐ Medio☐ Moderato☐ Alto☐ Molto alto

D DISTANZA DAL TARGET TERAPEUTICO NON SUPERIORE AL 20% nonostante il trattamento di 1° e 2° livello (per i target raccomandati rispetto ai livelli di rischio fare riferimento alla Nota 13) ☐

Es. per target LDL < 130 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 162 mg/dl)

per target LDL < 115 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 145 mg/dl)

Per target LDL < 100 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 125 mg/dl)

Per target LDL < 70 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 88 mg/dl)

E TERAPIA IN ATTOStatine alla massima dose tollerata ☐

oppure

Intolleranza alle statine ☐Ezetimibe ☐

oppure

Intolleranza all'ezetimibe ☐

(in questo caso escludere NUSTENDI)

Proposta terapeuticaNILEMDO 180 mg/die ☐NUSTENDI 180/10 mg/die ☐

La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

Data prevista per il Follow up: _____ (è opportuno eseguire il primo follow-up entro i primi 3 mesi di terapia)

Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico _____

Sezione 2: scheda di follow-up**Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione**

Medico prescrittore _____ Tel _____

specialista in: _____ U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso ☐ M ☐ F

Data di Nascita _____ Residenza _____

Codice Fiscale _____

Da compilare a cura del paziente Rispetto al precedente controllo:L'assunzione del farmaco è stata: ☐ regolare ☐ irregolare

se irregolare, motivare le ragioni _____

Sono state modificate le altre terapie in corso? ☐ NO☐ SI

se sì indicare come _____

È stato/a ricoverato/a in ospedale? ☐ NO☐ SI

se sì indicare il motivo _____

A cura del Medico prescrittore

In caso di comparsa di eventi avversi si ricorda di compilare la scheda di segnalazione

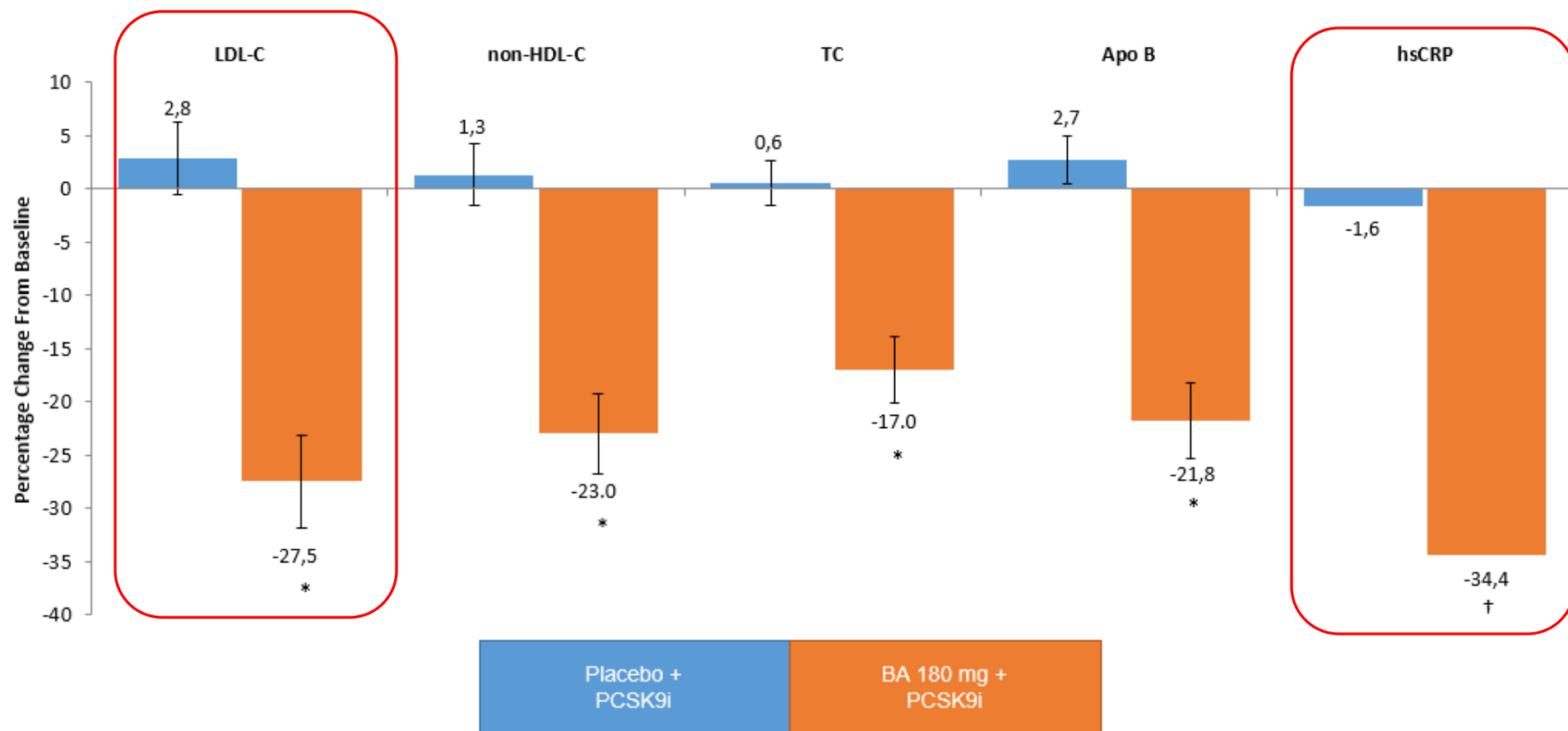
Si conferma la classe di rischio cardiovascolare di appartenenza iniziale? NO ☐ SI ☐Si conferma l'eleggibilità del paziente al trattamento? NO ☐ SI ☐

Data prevista per il Follow up: _____

È opportuno eseguire il follow-up ogni 6-12 mesi in rapporto alle condizioni cliniche del paziente

Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico _____

Lipid lowering with bempedoic acid added to a PCSK9i therapy



Least squares mean percentage changes from baseline to Month 2. Values are least-squares mean $\pm$ SE. Data for high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) are medians - * $p < 0.001$; † $p=0.029$

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; non-HDL-C: non-high-density lipoprotein cholesterol; TC: total cholesterol; apoB: apolipoprotein B; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein.

Rubino J et al., Journal of Clinical Lipidology, 2021

Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease

P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, J.G. MacFadyen, W.H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig, S.D. Anker, J.J.P. Kastelein, J.H. Cornel, P. Pais, D. Pella, J. Genest, R. Cifkova, A. Lorenzatti, T. Forster, Z. Kobalava, L. Vida-Simiti, M. Flather, H. Shimokawa, H. Ogawa, M. Dellborg, P.R.F. Rossi, R.P.T. Troquay, P. Libby, and R.J. Glynn, for the CANTOS Trial Group*

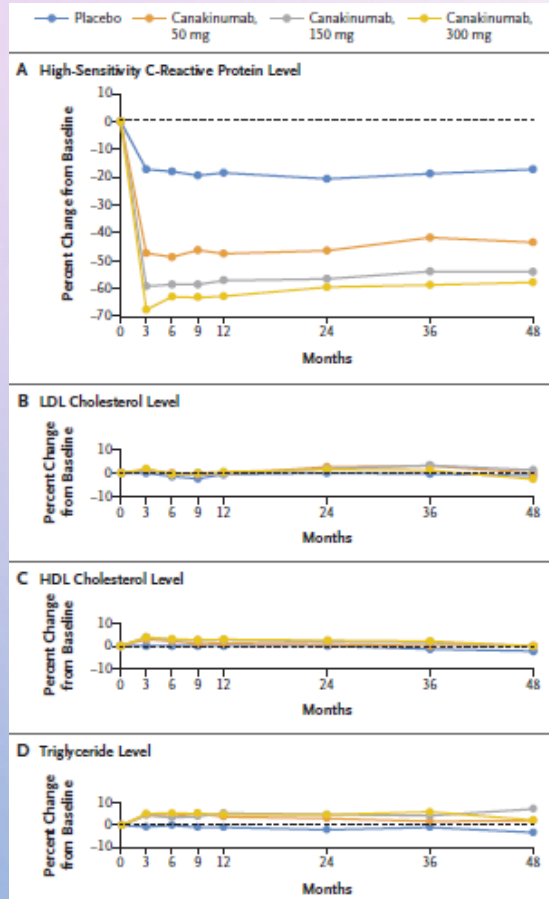


Figure 1. Effects of Canakinumab, as Compared with Placebo, on Plasma Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein, Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol, High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol, and Triglycerides. Shown are the median percentage changes from baseline (dashed line). Specific data points, as well as data regarding interleukin-6 levels at 3 months and 12 months, are presented in Tables S1 through S5 in the Supplementary Appendix.

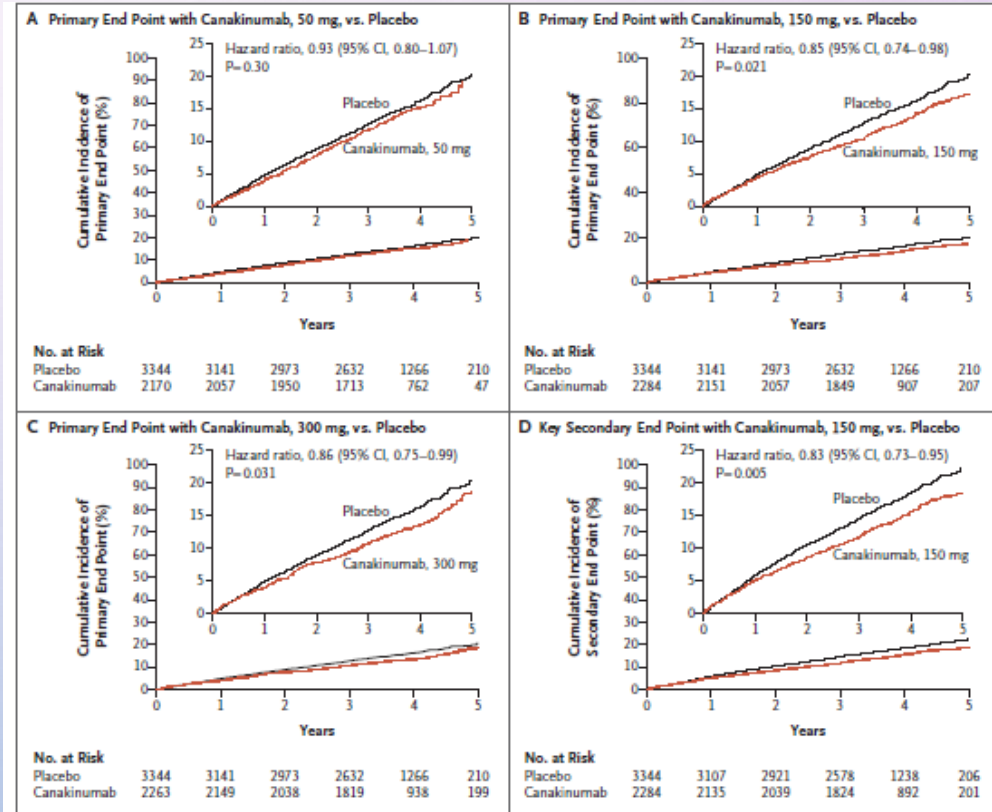
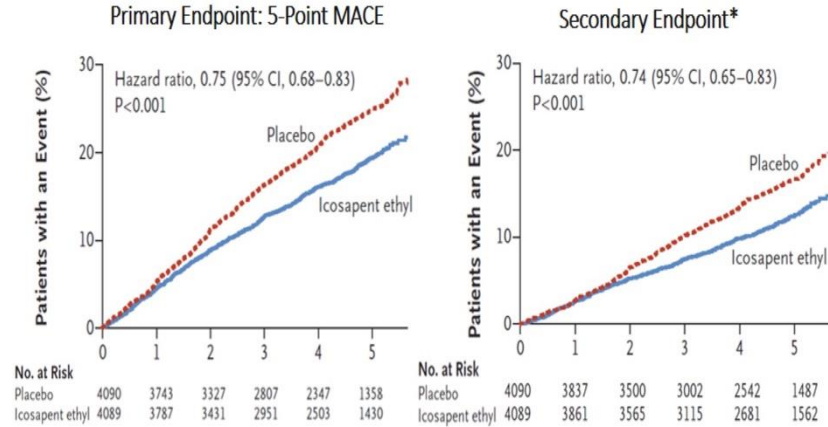


Figure 2. Cumulative Incidence of the Primary End Point and the Key Secondary Cardiovascular End Point.

Shown is the cumulative incidence of the primary end point of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death in the placebo group versus the various canakinumab dose groups (Panels A through C). The insets show the same data on an enlarged y axis. The threshold P value for the primary end point was 0.02115 in the 150-mg group and 0.01058 in the 300-mg group. The group receiving the 150-mg dose of canakinumab met the prespecified multiplicity-adjusted threshold for statistical significance for the primary cardiovascular end point and for the key secondary cardiovascular end point that additionally included hospitalization for unstable angina that led to urgent revascularization (Panel D). The threshold P value for the key secondary cardiovascular end point in the 150-mg group was 0.00529.

REDUCE-IT

Key Efficacy Findings



*Composite of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke.
Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.

REDUCE-IT

Key Efficacy Findings (cont)

End Point	Icosapent Ethyl (N=4089) no. of patients with event (%)	Placebo (N=4090) no. of patients with event (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary composite	705 (17.2)	901 (22.0)	0.75 (0.68–0.83)	<0.001
Key secondary composite	459 (11.2)	606 (14.8)	0.74 (0.65–0.83)	<0.001
Cardiovascular death or nonfatal myocardial infarction	392 (9.6)	507 (12.4)	0.75 (0.66–0.86)	<0.001
Fatal or nonfatal myocardial infarction	250 (6.1)	355 (8.7)	0.69 (0.58–0.81)	<0.001
Urgent or emergency revascularization	216 (5.3)	321 (7.8)	0.65 (0.55–0.78)	<0.001
Cardiovascular death	174 (4.3)	213 (5.2)	0.80 (0.66–0.98)	0.03
Hospitalization for unstable angina	108 (2.6)	157 (3.8)	0.68 (0.53–0.87)	0.002
Fatal or nonfatal stroke	98 (2.4)	134 (3.3)	0.72 (0.55–0.93)	0.01
Death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	549 (13.4)	690 (16.9)	0.77 (0.69–0.86)	<0.001
Death from any cause	274 (6.7)	310 (7.6)	0.87 (0.74–1.02)	—

0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4

Icosapent Ethyl Better Placebo Better

Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.

Icosapent etile è rimborsato nel trattamento di pazienti di età 18-80 anni con malattia cardiovascolare accertata e BMI ≥ 27 kg/m², in trattamento con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe, che abbiano raggiunto i livelli target di colesterolo LDL (<70 mg/dl e presentino ipertrigliceridemia residua (200 mg) non spiegabile con altre cause e confermata in tre determinazioni

REDUCE-IT

CV Benefit of EPA Independent of LDL-C Levels

Baseline Characteristics	Icosapent Ethyl (n = 4086)	Placebo (n = 4089)
TGs (mg/dL), median (Q1-Q3)	216.5 (176.5-272.0)	216.0 (175.5-274.0)
HDL-C (mg/dL), median (Q1-Q3)	40.0 (34.5-46.0)	40.0 (35.0-46.0)
LDL-C (mg/dL), median (Q1-Q3)	74.0 (61.5-88.0)	76.0 (63.0-89.0)
TG Category, n (%)		
< 150 mg/dL	412 (10.1)	429 (10.5)
≥ 150 to < 200 mg/dL	1193 (29.2)	1191 (29.1)
≥ 200 mg/dL	2481 (60.7)	2469 (60.4)

	Icosapent Ethyl	Placebo	HR (95% CI)	P Value
Primary Composite Endpoint:				
Baseline LDL-C*				
≤ 67 mg/dL	244/1481 (16.5%)	302/1386 (21.8%)	0.72 (0.61, 0.85)	.62
> 67 to ≤ 84 mg/dL	248/1347 (18.4%)	307/1364 (22.5%)	0.81 (0.68, 0.96)	
> 84 mg/dL	213/1258 (16.9%)	292/1339 (21.8%)	0.74 (0.62, 0.89)	

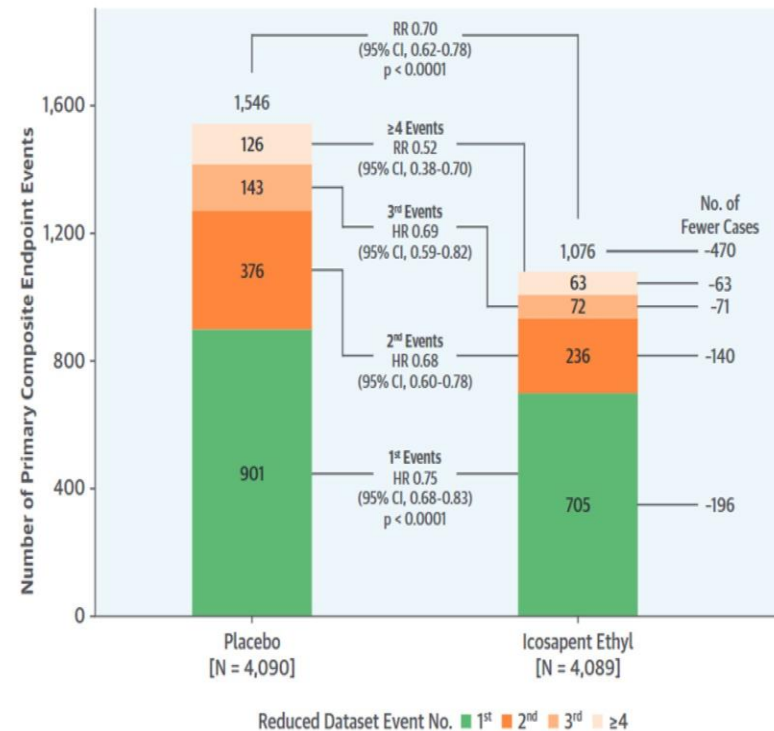
0.2 0.6 1.0 1.4 1.8
← Icosapent Ethyl Better Placebo Better

CV benefit for EPA reported even among patients in the lowest baseline LDL-C quartile

*Derived in thirds.
Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.

REDUCE-IT

Reduction in Recurrent and Total Ischemic Events



Bhatt DL, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1159-1161.

Reduction in Lipoprotein(a) With PCSK9 Monoclonal Antibody Evolocumab (AMG 145)

A Pooled Analysis of More Than 1,300 Patients in 4 Phase II Trials

Frederick J. Raal, MB BCH, MMED, PhD,* Robert P. Giugliano, MD, SM,†
Marc S. Sabatine, MD, MPH,‡ Michael J. Koren, MD,‡ Gisle Langslet, MD,§ Harold Bays, MD,||
Dirk Blom, PhD, MD,¶ Mats Eriksson, MD,# Ricardo Dent, MD,** Scott M. Wasserman, MD,**
Fannie Huang, MS,** Allen Xue, PhD,** Moetaz Albizem, MD,** Rob Scott, MD,**
Evan A. Stein, MD, PhD††

Johannesburg and Cape Town, South Africa; Boston, Massachusetts; Jacksonville, Florida; Oslo, Norway;
Louisville, Kentucky; Stockholm, Sweden; Thousand Oaks, California; and Chicago, Illinois

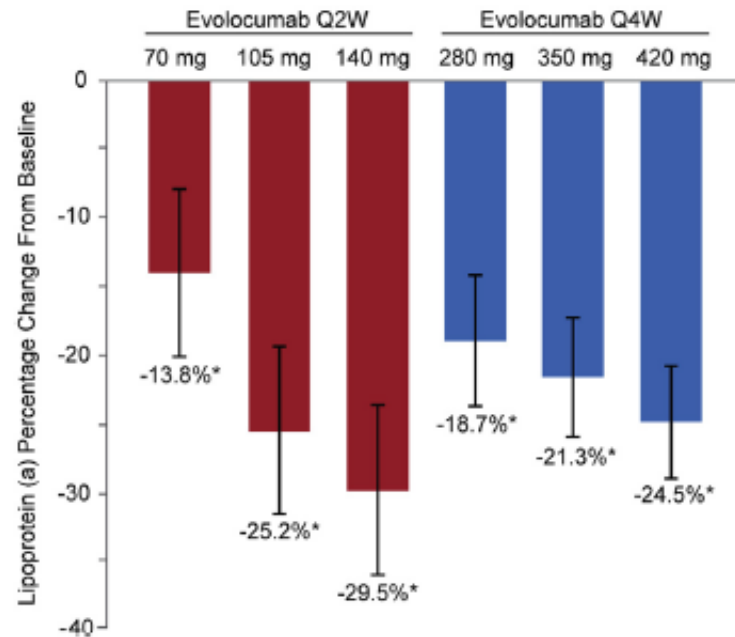


Figure 2

Lipoprotein(a) Mean Percentage Change (95% CI) From Baseline at Week 12

Statistically significant mean reductions in Lp(a) were observed with all doses of evolocumab compared with those of control. Least-squares mean differences (95% CI) from ANCOVA model are shown with last observation carried forward (LOCF) imputation. Treatment difference within each dose frequency group used control in the same frequency group as the reference. *p < 0.001. Within each dose frequency, the p value of the linear trend test is <0.001. ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

- FARMACI CON TARGET RNA MESSAGGERO :
- OLIGONUCLEOTIDE ANTISENSEN : PELACARSEN
- SIRNA : OLPASIRAN, ZERLASIRAN , LEPODISIRAN

Yes we will can



I miei sogni sono
ribelli, non ci
vogliono stare nel
cassetto.

Mafalda (Quino)

visto su faccialibeca.com

Grazie per l'ascolto