



LA PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE COMPLETA

18 NOVEMBRE 2022
BOLOGNA

NH HOTEL BOLOGNA DE LA GARE - Piazza XX Settembre, 2

Dichiarazione dei conflitti d'interesse

■Ai sensi dell'art. 4.5 su "Docenti e moderatori dell'evento", pag. 8 del Manuale Nazionale di Accreditamento per l'erogazione di eventi ECM del 06/12/2018, dichiaro che negli ultimi 2 anni NON ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

LA PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE COMPLETA



**IL CONTROLLO DELL'ASSETTO LIPIDICO TRA
TERAPIE TRADIZIONALI E INNOVATIVE:
STRUMENTI TERAPEUTICI PER IL
DIABETOLOGO (STATINE, FIBRATI, PCSK9i,
AC. BEMPEDOICO)**

Dott.ssa Taroni Silvia

**UOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche Romagna
Ospedale Morgagni Pierantoni Forlì
AUSL della Romagna**

CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO: CV ESC/EAS 2019 E TARGET

Rischio particolarmente elevato	<ul style="list-style-type: none">Precedente sindrome coronarica acuta seguita da ulteriore evento cardiovascolare entro 2 anni.
Rischio molto alto	<ul style="list-style-type: none">Malattia CV documentata, clinicamente o tramite imaging. Include:<ul style="list-style-type: none">sindrome coronarica acuta, angina stabile, rivascolarizzazione coronarica, ictus o attacco ischemico transitorio, arteriopatia periferica;una placca rilevante alla coronarografia o alla TC (malattia coronarica multivasale, con due arterie epicardiche principali con stenosi >50%) o all'ecografia carotide.Diabete mellito con danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia, neuropatia) o almeno 3 fattori di rischio CV, o diabete mellito di tipo 1 comparso precocemente e presente da più di 20 anni.Nefropatia cronica severa (eGFR <30 ml/min/1.73 m²)Rischio a 10 anni di malattia CV fatale calcolato con il sistema SCORE ≥10%.Ipercolesterolemia familiare con ASCVD o un altro fattore di rischio CV.
Rischio alto	<ul style="list-style-type: none">Singoli fattori di rischio particolarmente elevati, come colesterolo totale >310 mg/dl, C-LDL >190 mg/dl o pressione arteriosa ≥180/110 mmHg.Ipercolesterolemia familiare senza altri fattori di rischio CV.Diabete mellito senza danno d'organo, ma presente da almeno 10 anni o in concomitanza ad un altro fattore di rischio CV.Nefropatia cronica moderata (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m²).Rischio a 10 anni di malattia CV fatale calcolato con il sistema SCORE ≥5% e <10%.
Rischio moderato	<ul style="list-style-type: none">Diabete mellito in soggetti giovani (diabete di tipo 1 <35 anni, diabete di tipo 2 <50 anni), presente da meno di 10 anni e in assenza di altri fattori di rischio.Rischio di malattia CV fatale a 10 anni, calcolato con il sistema SCORE ≥1% e <5%.
Rischio basso	<ul style="list-style-type: none">Rischio di malattia CV fatale a 10 anni, calcolato con il sistema SCORE <1%.

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; eGFR, filtrato glomerulare stimato; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation; TC, tomografia computerizzata.

Rischio particolarmente elevato

Livelli target di C-LDL <40 mg/dl

Rischio molto alto o prevenzione secondaria

Riduzione del LDL-C ≥50% rispetto al basale e livelli target di C-LDL <55 mg/dl

Rischio alto

Riduzione del LDL-C ≥50% rispetto al basale e livelli target di C-LDL <70 mg/dl

Rischio moderato

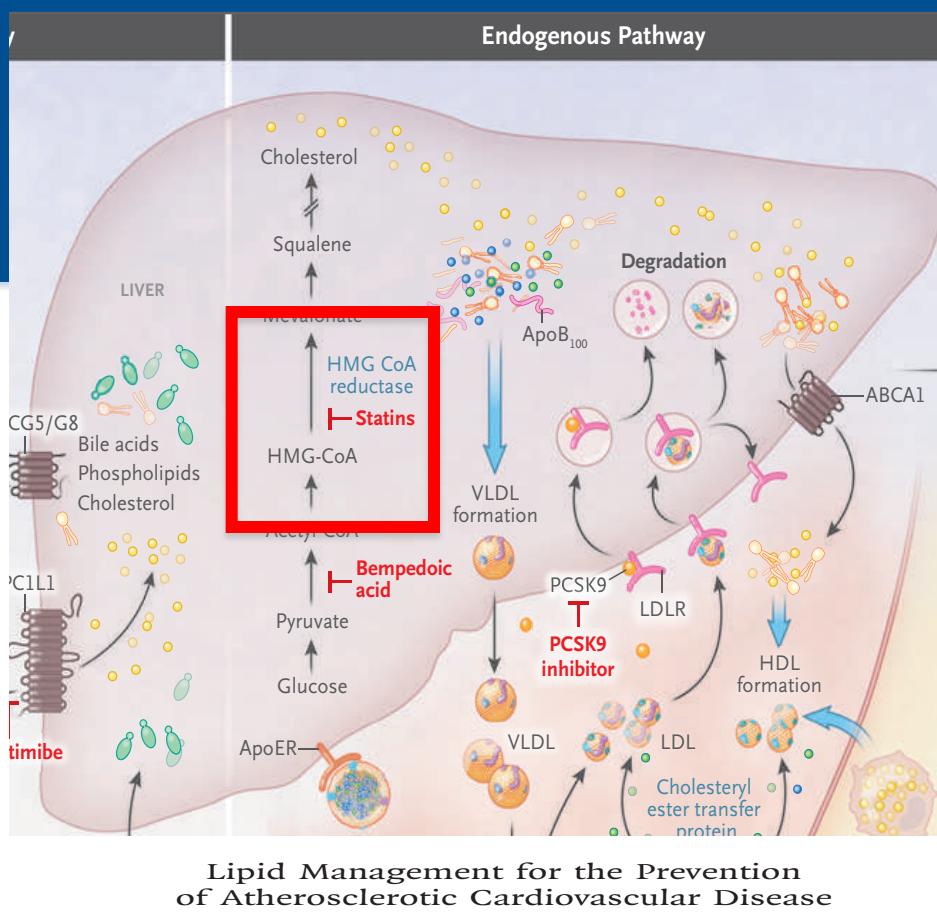
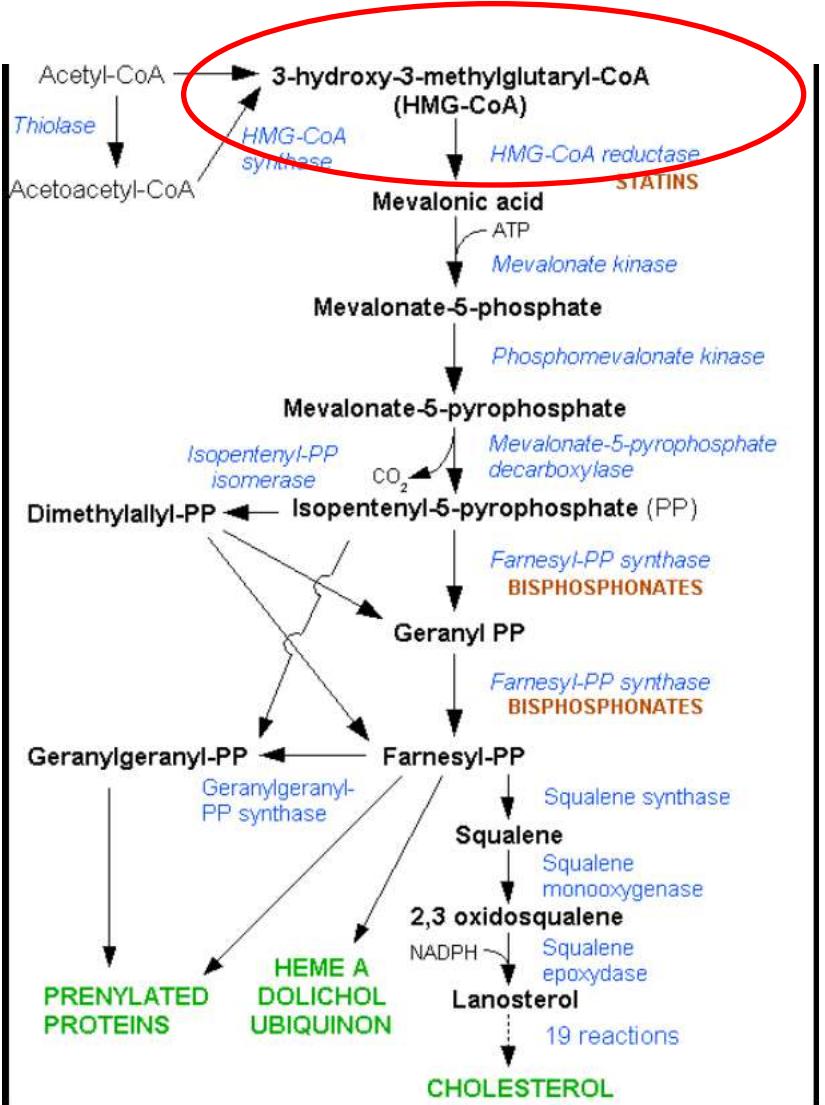
Livelli target di C-LDL <100 mg/dl

Rischio basso

Livelli target di C-LDL <116 mg/dl

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità.

STATINE



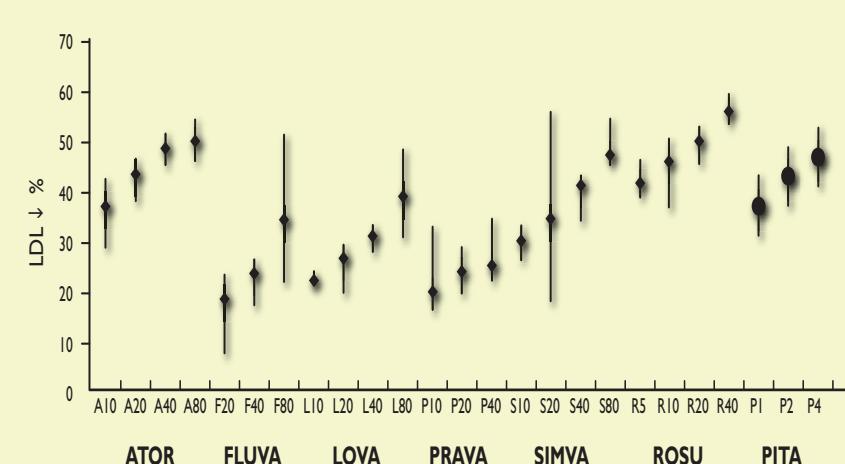
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

MECCANISMO D'AZIONE: ridurre la sintesi del colesterolo endogeno (prodotto dal fegato), attraverso l'inibizione competitiva dell'enzima HMG-CoA (3-Hydroxy-3Methyl-Glutaryl-Coenzima A) reduttasi.

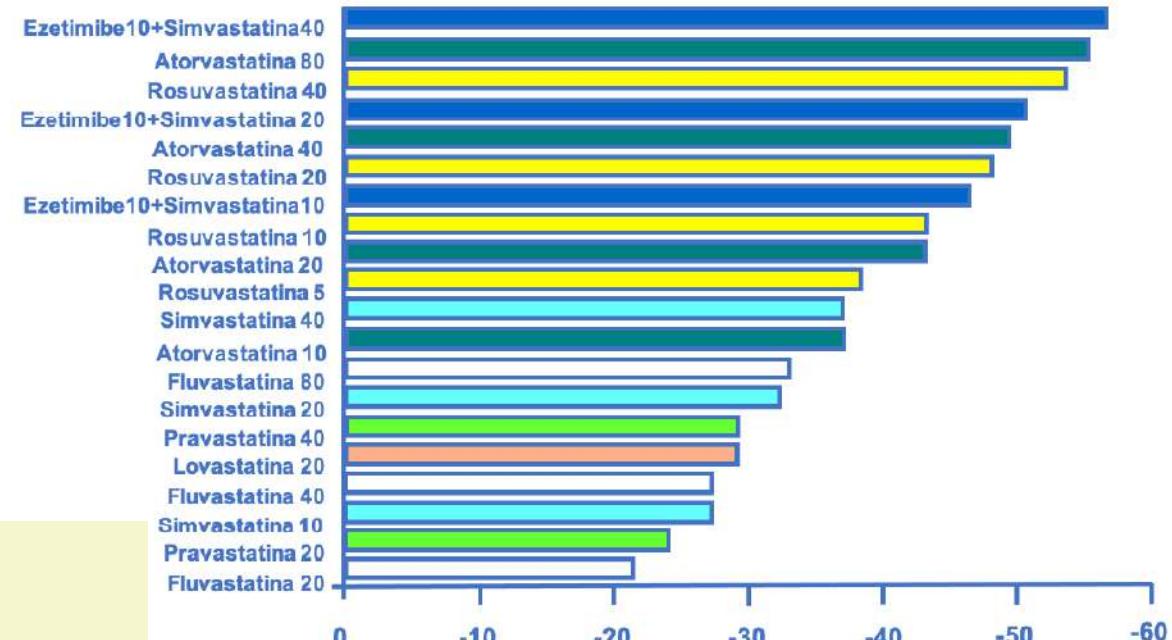
STATINE EFFICACIA

statine ad alta intensità	statine ad intensità moderata	statine ad intensità bassa
<i>La dose giornaliera riduce il C-LDL di circa ≥ 50%</i>	<i>La dose giornaliera riduce il C-LDL di circa 30% - 50%</i>	<i>La dose giornaliera riduce il C-LDL di circa < 30%</i>
Atorvastatina 40 - 80 mg	Atorvastatina 10 - 20 mg	Simvastatina 10 mg
Rosuvastatina 20 - 40 mg	Rosuvastatina 5 - 10 mg	Pravastatina 10 - 20 mg
	Simvastatina 20 - 40 mg	Lovastatina 20 mg
	Pravastatina 40 mg	Fluvastatina 40 mg
	Lovastatina 40 mg	
	Fluvastatina rilascio prol. 80 mg.	
	Fluvastatina 40 mg bid	

NB L'aggiunta di ezetimibe incrementa gli effetti sopraindicati del 10-20%



Weng TC, et al. J Clin Pharm Ther. 2010;35:139-151
Mukhtar RY, et Al. Int J Clin Pract. 2005;59(2):239-252



Weng TC, et al. J Clin Pharm Ther. 2010;35:139-151
Stone NJ ed Al. Circulation. 2014;129:S1-S45

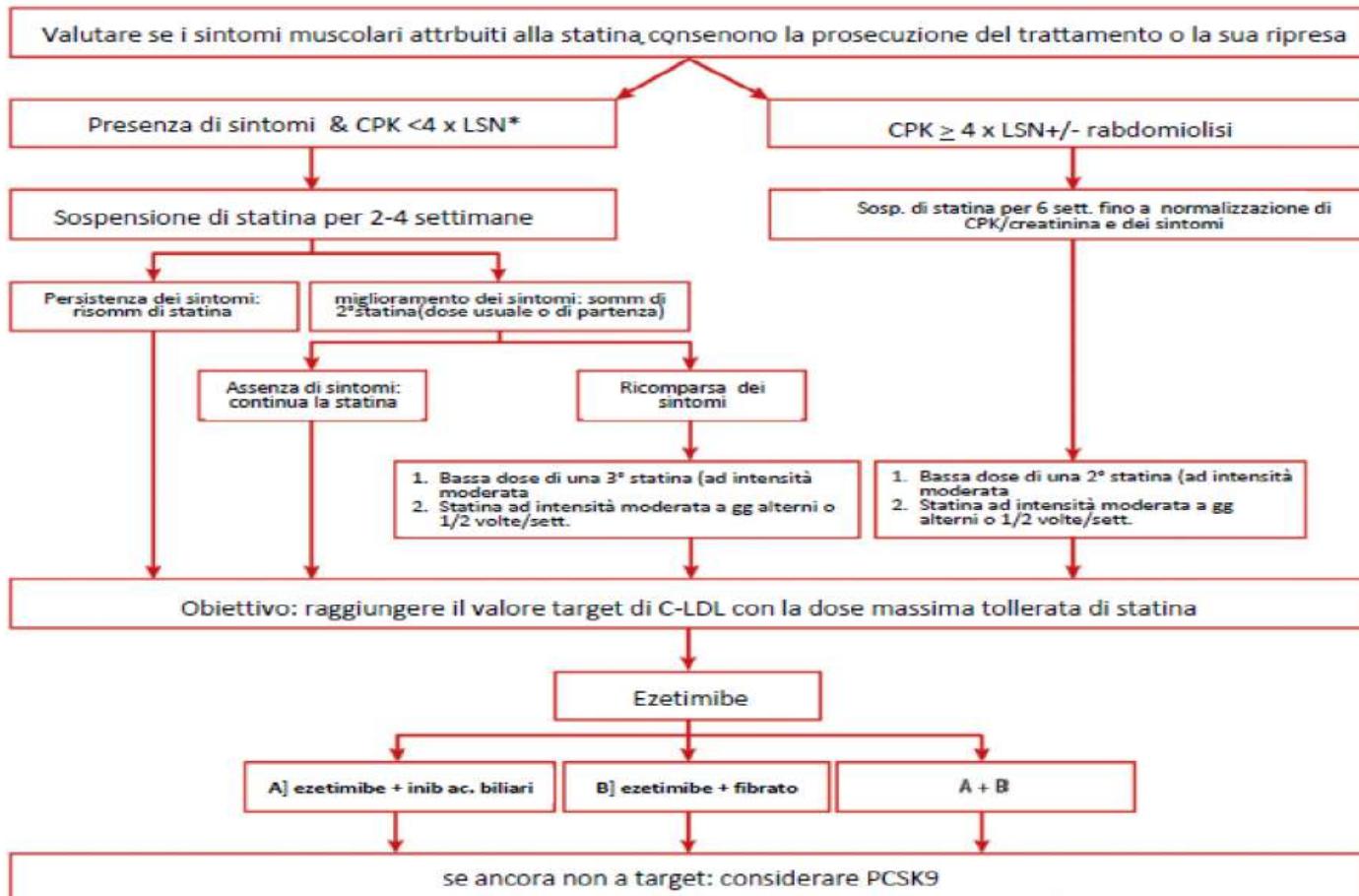
STATINE EFFICACIA

↓ LDL	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 50 % Statine ad alta intensità• 30 – 50 % Statine a media intensità
↓ Trigliceridi	<ul style="list-style-type: none">• 10 - 20% (Atorvastatina e Rosuvastatina)
↑ HDL	<ul style="list-style-type: none">• 1-10%
↓ 1 mmol/L (39 mg/dl) Col LDL CCT meta-analysis	<ul style="list-style-type: none">• 22 % Eventi CVD• 23 % Eventi Coronarici• 19 % Rivascolarizzazione coronarica• 20 % Morte cardiovascolare• 10 % Mortalità totale• 17 % Stroke
	<ul style="list-style-type: none">• Più efficace in prevenzione secondaria rispetto la primaria• Più la classe di rischio è alta e maggiore è il beneficio• Variazione individuale nella risposta• Legacy effect con riduzione della mortalità del 18% a 20 anni• Si è dimostrata efficace anche in pz di età > di 75 a• Non efficace in pz con HF e Dializzati• Descritti effetti pleiotropi antinfiammatori e antiossidanti (in vitro)

STATINE EFFETTI COLLATERALI

Effetti Collaterali	
Rabdomiolisi	1-3 casi /100.000 pz / anno
SAMS (sintomi muscolari associati alle statine)	10 – 15 %
ALT	0.5 – 2 % (aumento di 3 volte in due occasioni) Non aumento di ALT nella NASH
Rischio di diabete	1 caso di diabete ogni 255 trattati per 4 anni L'effetto positivo è di gran lunga superiore
Ictus emorragico	CTT meta-analysis rischio relativo del 21 %, non confermato da altre metanalisi e comunque il beneficio è maggiore
Proteinuria	Molto rara di origine tubulare
Altri effetti	Nessuna relazione con cancro, demenza, tromboembolismo, FA, PCOS, NASH

STATINE EFFETTI COLLATERALI E LIMITI



1. Inadeguata adesione alle indicazioni fornite dalle linee guida in merito ai target terapeutici con subottimale prescrizione di farmaci ipolipemizzanti
2. Scarsa compliance alla terapia per effetti collaterali presunti, con elevato tasso di sospensione
3. Reale intolleranza alla terapia con statine con necessità di sospensione
4. Efficacia limitata oltre eventuali livelli di riduzione di LDLc

STATINE

Table S5. Common Medications That May Potentially Interact With Statins

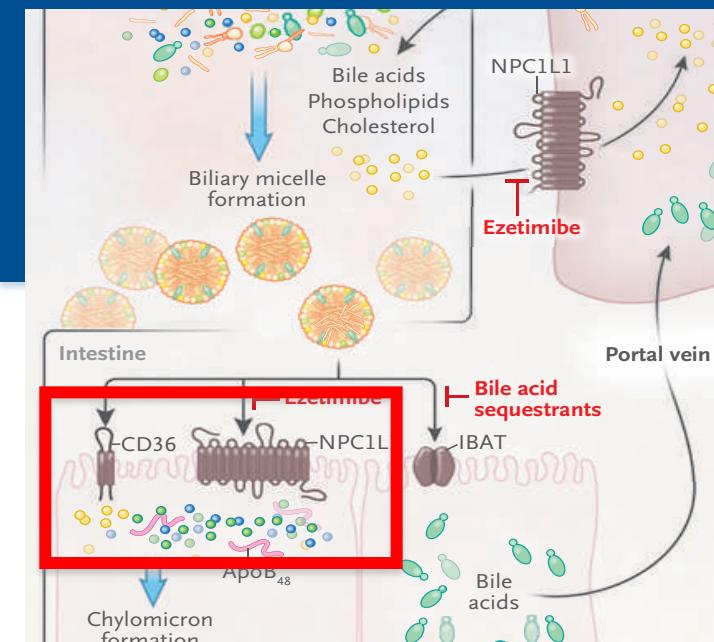
Can Be Used With a Statin Using a Risk-Mitigation Strategy*	Do Not Use With Any Statin
<ul style="list-style-type: none">• Amiodarone• Amlodipine• Atazanavir plus ritonavir• Boceprevir• Clarithromycin• Cobicistat-containing products• Colchicine• Cyclosporine• Danazol• Darunavir plus ritonavir• Diltiazem• Dronedarone• Erythromycin• Fenofibrate• Fenofibric acid• Fluconazole• Fosamprenavir (with or without ritonavir)	<ul style="list-style-type: none">• Itraconazole• Ketoconazole• Lomitapide• Lopinavir plus ritonavir• Nefazodone• Nelfinavir• Niacin (≥ 1 g/d)• Posaconazole• Ranolazine• Rifampin• Saquinavir plus ritonavir• Telaprevir• Telithromycin• Tipranavir plus ritonavir• Verapamil• Voriconazole• Warfarin

Farmaci che condividono con la statina la via metabolica con il citocromo P450 3A4 con aumentato rischio di miopatia e rabdomiolisi

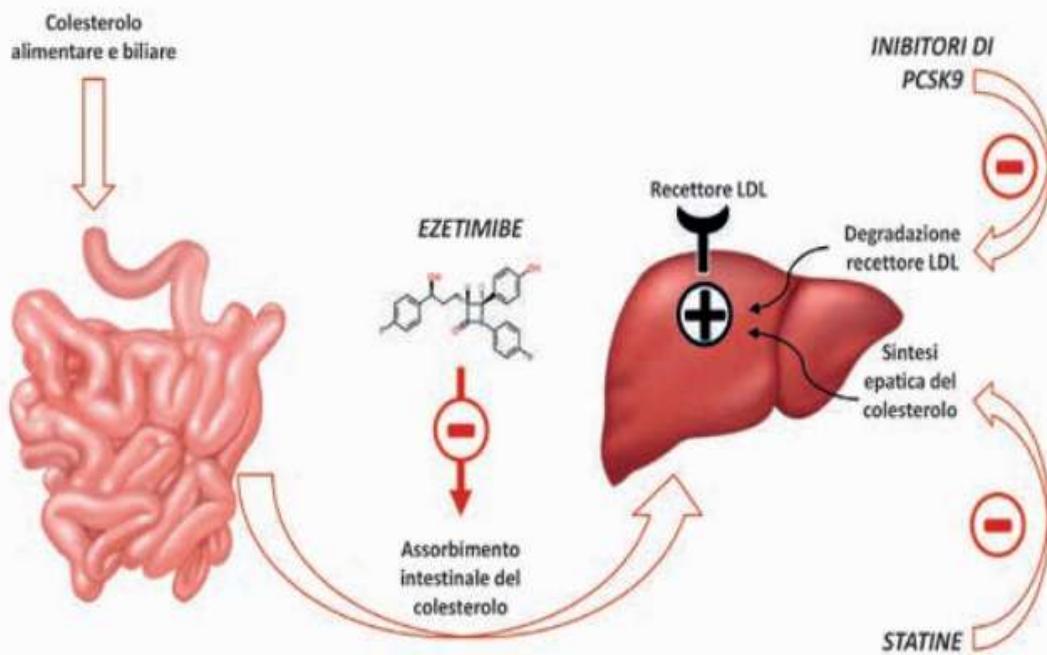
Sono escluse:

- Pravastatina
- Rosuvastatina
- Pitastatina

EZETIMIBE MECCANISMO D'AZIONE



Lipid Management for the Prevention
of Atherosclerotic Cardiovascular Disease
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

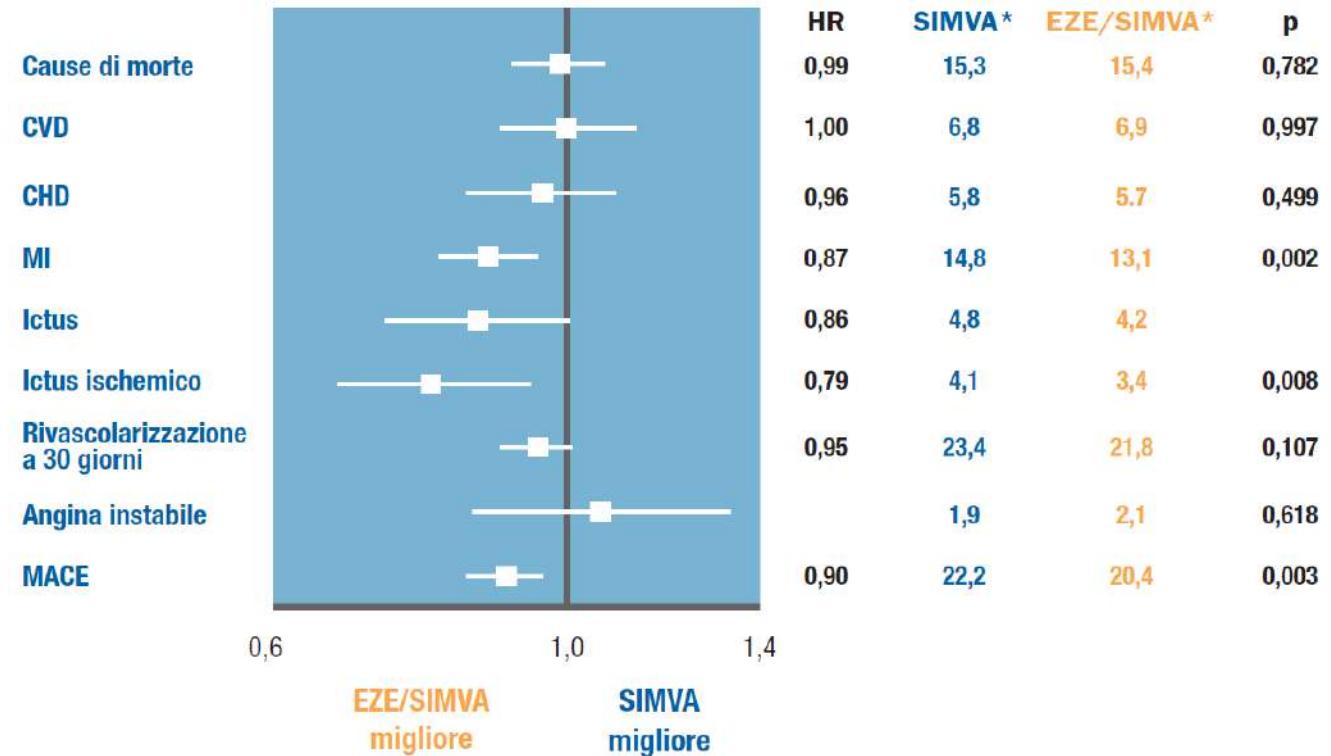
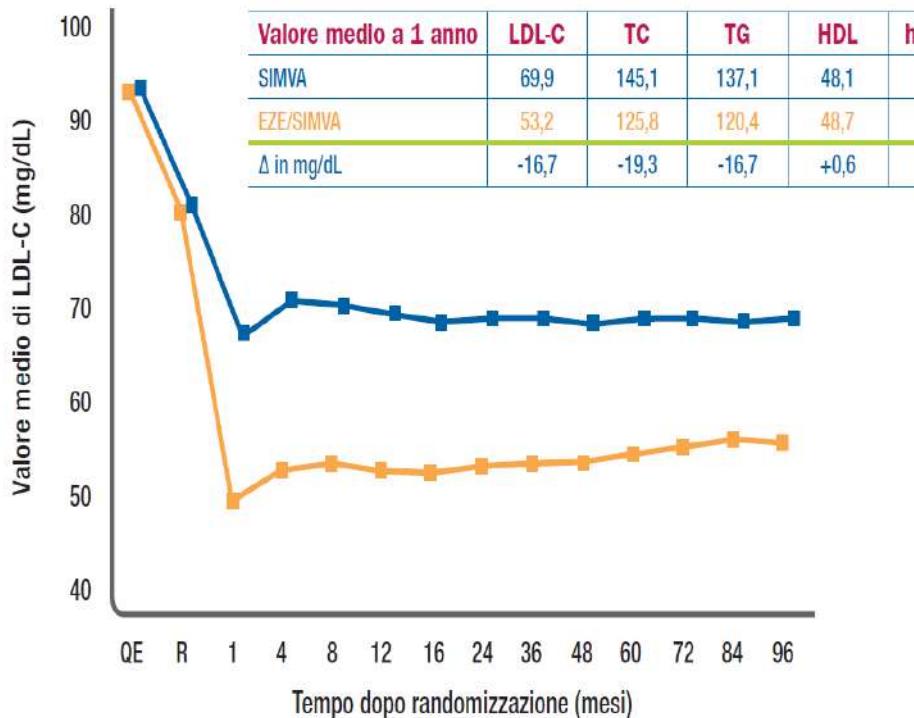


- assorbimento gastro-intestinale e metabolizzata - sia a livello dell'intestino tenue che a livello epatico - in **ezetimibe-glucoronide** che preserva la funzionalità biologica del farmaco.
- Attraverso un ciclo enteroepatico escreto per via biliare, raggiungendo nuovamente l'intestino.
- a livello dell'orletto a spazzola inibisce il trasportatore per il colesterolo (NPC1L1), impedendo di fatto l'uptake del colesterolo e degli steroli naturali assunti con la dieta.
- emivita di circa 22 ore
- sia l'ezetimibe che l'ezetimibe-glucoronide eliminati prevalentemente attraverso le urine.

EZETIMIBE

Col LDL	<p>↓10 – 25 %</p> <p>↓11 – 15 % aggiunto alla statina</p> <p>↓20 – 22 % aggiunto al fenofibrato</p>
Trigliceridi	↓≈ 8 %
Col HDL	<p>↑≈ 3 %</p> <ul style="list-style-type: none">• Nessun effetto collaterale degno di nota
	<ul style="list-style-type: none">• Utilizzo in seconda linea quando non raggiungiamo il target nonostante il massimo dosaggio di statina tollerata• In alternativa se intollerante alla statina
	<ul style="list-style-type: none">• 10 mg die

EZETIMIBE: STUDIO IMPROVE-IT



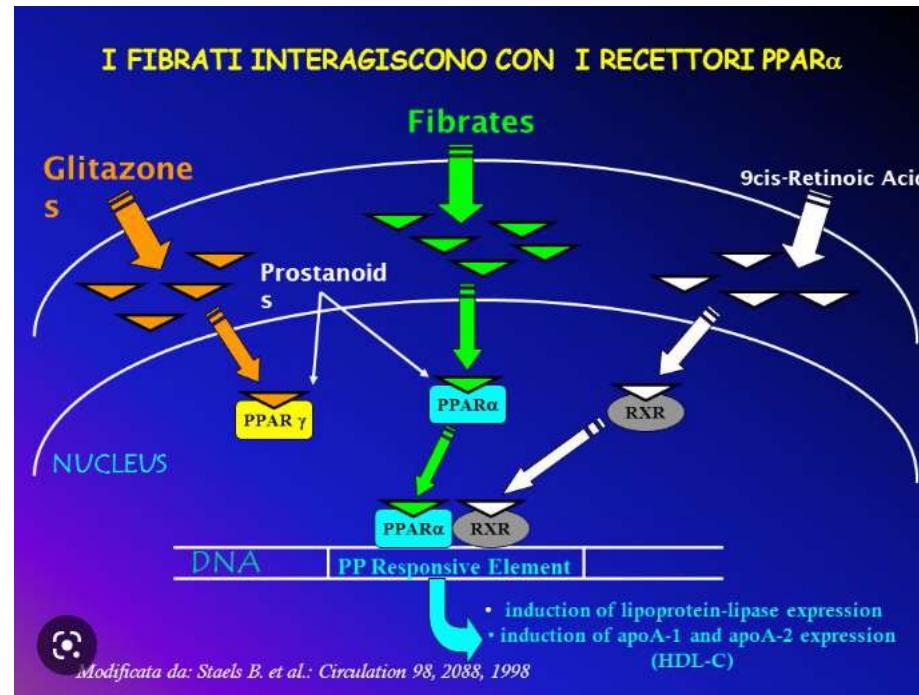
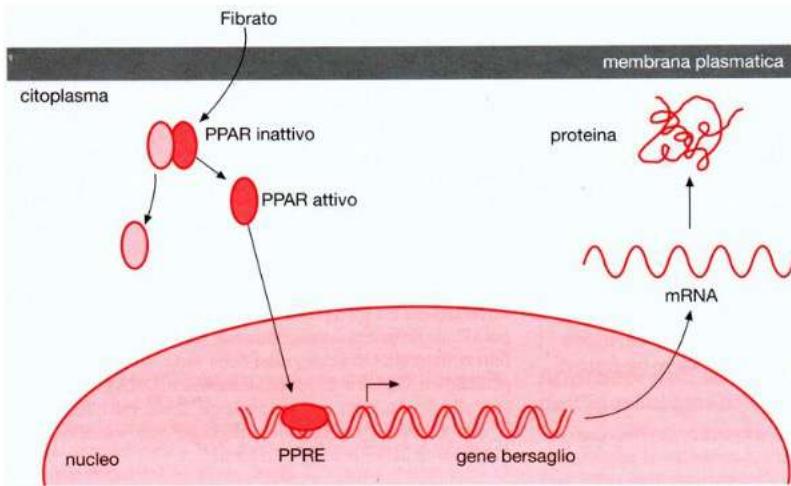
MI: infarto miocardico; CVD: malattia cardiovascolare; CHD: malattia cardiaca coronarica.

* Tassi di evento annui.

EZETIMIBE: INDICAZIONI

- Pazienti in cui è necessaria una maggiore potenza terapeutica per raggiungere il target
- Paziente che non tollerano un incremento di dosaggio della statina
- Pazienti con parziale intolleranza alla statina che tollerano però basse dosi
- Paziente in polifarmacoterapia in cui l'associazione precostituita può aumentare la compliance e ridurre il rischio di sospensione inappropriata

FIBRATI: MECCANISMO D'AZIONE



AZIONI A DIVERSI LIVELLI

- stimolo sul catabolismo delle VLDL (particelle lipoproteiche) adibite al trasporto dei trigliceridi, ed in misura minore del colesterolo, nel sangue).
- attivazione della lipasi lipoproteica o LPL (un enzima plasmatico che idrolizza i trigliceridi circolanti).
- riducono la sintesi di VLDL a livello epatico
- facilitano l'eliminazione biliare del colesterolo e blocca l'attività della HMG-CoA-reduttasi (enzima epatico responsabile della produzione di colesterolo).
- Lo stimolo dei fibrati sulla sintesi della lipoproteina Apo A1, consente di elevare lievemente anche i livelli di colesterolo HDL.

FIBRATI

Trigliceridi	<ul style="list-style-type: none">↓50 % TG a digiuno e post prandiali; se i valori sono molto alti aumentano le LDL piccole e dense↓≤ 20% LDL↑6-18 % HDL
Outcomes CV	L'efficacia dei fibrati nel ridurre gli eventi CVD non è dimostrata con certezza; due metanalisi sono a sfavore, una a favore: evidenzia una riduzione degli eventi, ma non della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause
Effetti collaterali	<ul style="list-style-type: none">Lievi effetti gastrointestinali, reazioni cutaneeMiopatia↑Enzimi epaticiLitiasi della colecisti↑Creatinina senza alterazione del filtrato↑Omocisteina

FIBRATI

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

> N Engl J Med. 2022 Nov 5. doi: 10.1056/NEJMoa2210645. Online ahead of print.

Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk

Aruna Das Pradhan ¹, Robert J Glynn ¹, Jean-Charles Fruchart ¹, Jean G MacFadyen ¹,
Elaine S Zaharris ¹, Brendan M Everett ¹, Stuart E Campbell ¹, Ryu Oshima ¹, Pierre Amarenco ¹,
Dirk J Blom ¹, Eliot A Brinton ¹, Robert H Eckel ¹, Marshall B Elam ¹, João S Felicio ¹,
Henry N Ginsberg ¹, Assen Goudev ¹, Shun Ishibashi ¹, Jacob Joseph ¹, Tatsuhiko Kodama ¹,
Wolfgang Koenig ¹, Lawrence A Leiter ¹, Alberto J Lorenzatti ¹, Boris Mankovsky ¹,
Nikolaus Marx ¹, Børge G Nordestgaard ¹, Dénes Páll ¹, Kausik K Ray ¹, Raul D Santos ¹,
Handrean Soran ¹, Andrey Susekov ¹, Michal Tendera ¹, Koutaro Yokote ¹, Nina P Paynter ¹,
Julie E Buring ¹, Peter Libby ¹, Paul M Ridker ¹, PROMINENT Investigators

Affiliations + expand

PMID: 36342113 DOI: 10.1056/NEJMoa2210645

- Studio multicentrico, internazionale, randomizzato, controllato in doppio cieco
- 10497 pz con diabete tipo 2 -66,9% con CVD
- Ipertrigliceridemia da lieve e moderata 200-499 mg/dl
- HDL <=40 mg/dl

END-POINT primario composito

- IMA non fatale
- Ictus ischemico
- Rivascolarizzazione coronarica
- Morte per cause cardiovascolari

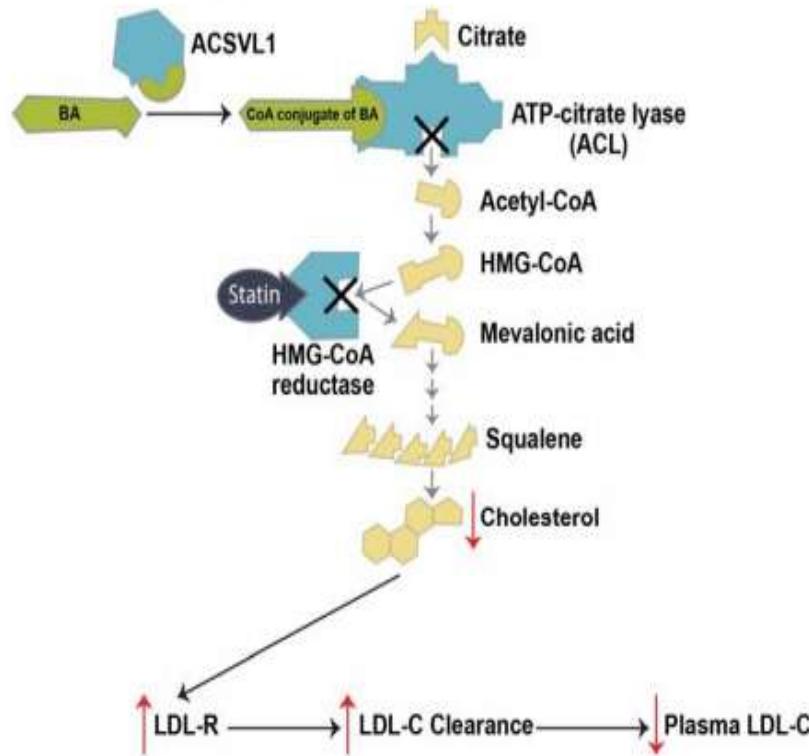
CONCLUSIONI

Tra i pazienti con diabete di tipo 2, ipertrigliceridemia da lieve a moderata e bassi livelli di colesterolo HDL e LDL, l'incidenza di eventi cardiovascolari non è stata inferiore tra coloro che hanno ricevuto pemafibrato rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo, sebbene il pemafibrato abbia abbassato trigliceridi, colesterolo VLDL, livelli di colesterolo residuo e apolipoproteina C-III.

ACIDO BEMPEDOICO

Bempedoic Acid Mechanism of Action

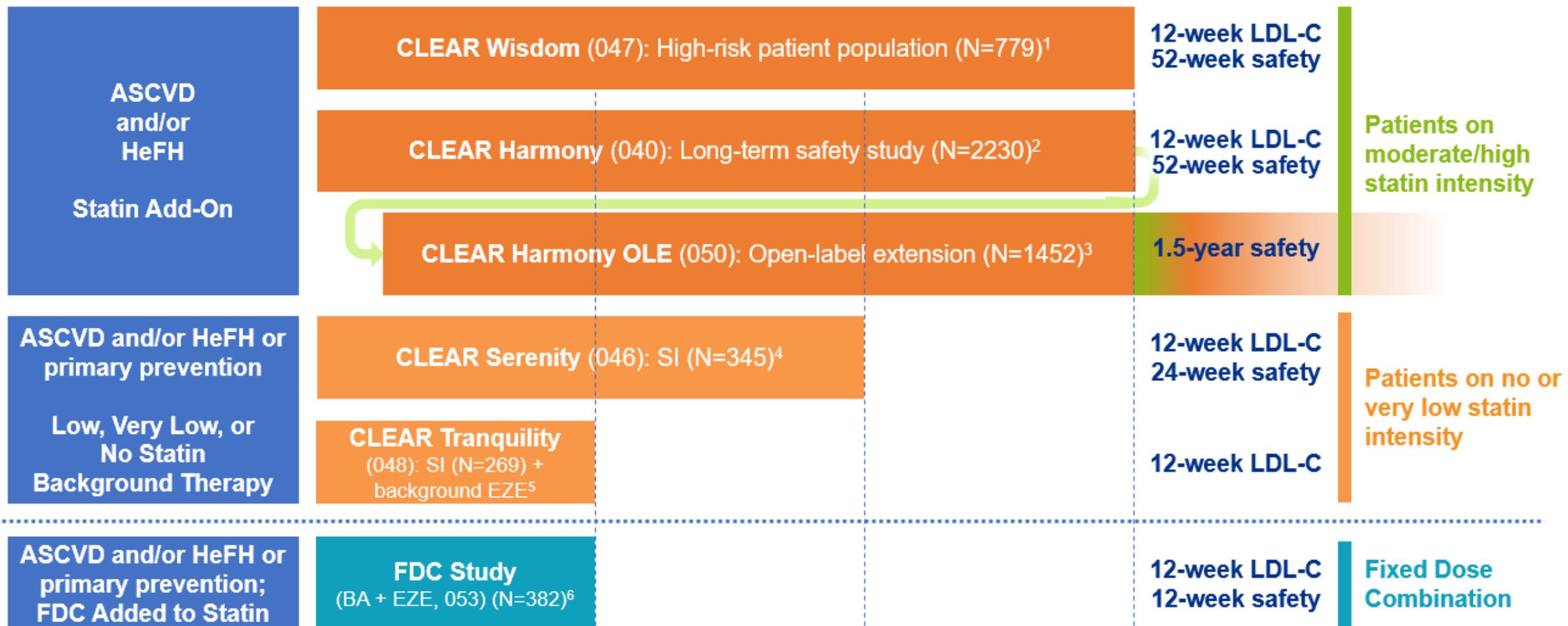
Farmaco orale:
cp 180 mg



- Bempedoic acid is a prodrug activated in liver by very-long-chain acyl-CoA synthetase-1 (ACSVL1)
- Activated bempedoic acid acts in the same cholesterol synthesis pathway as statins
- Bempedoic acid inhibits ATP-citrate lyase (ACL), an enzyme upstream of HMG-CoA reductase
- Bempedoic acid upregulates LDL receptors and lowers LDL-C
- Activated bempedoic acid is not present in skeletal muscle

Agisce **inibendo l'ATP citrato liasi (ACLY)**, un enzima citosolico posto all'interno della cascata enzimatica che porta alla sintesi del colesterolo, a monte della **3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A reduttasi (HMGCR)**.

Bempedoic Acid Was Evaluated in a Robust Clinical Trial Program with a Broad Range of Patients



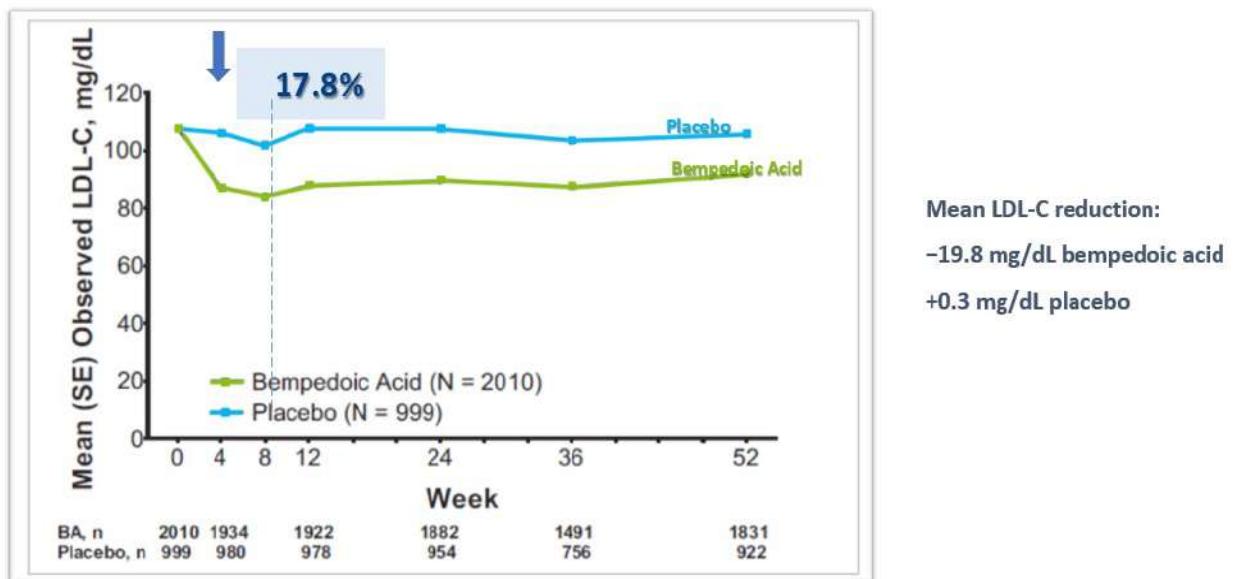
• ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BA = bempedoic acid; EZE = ezetimibe; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; OLE = open-label extension; SI = statin intolerant

• 1. Goldberg AC et al. JAMA. 2019;322(18):1780-1788. doi:10.1001/jama.2019.16585; 2. Ray KK, et al. N Engl J Med. 2019;380:1022-32; 3. ClinicalTrials.gov identifier NCT03067441; 4. Laufs U, et al. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011662; 5. Ballantyne CM, et al. Atherosclerosis. 2018;277:195-2036. 6. Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(6):593-603.

ACIDO BEMPEDOICO

Patients on Moderate/High Statin Intensity *Pooled Analysis of CLEAR Harmony and CLEAR Wisdom*

Bempedoic acid lowered LDL-C significantly more than placebo in the pool of patients with ASCVD/HeFH receiving a maximally tolerated statin



ACIDO BEMPEDOICO ben tollerato per l'intero periodo dello **studio**, riducendo significativamente il C-LDL rispetto al placebo già a 12 settimane, quando aggiunto a statine e altri trattamenti orali ipolipemizzanti.

At week 12:

Mean percentage change in LDL-C: -16.0% in the bempedoic acid group vs +1.8% in the placebo group (-17.8; 95% CI, -19.5 to -16.0; $P < 0.001$)

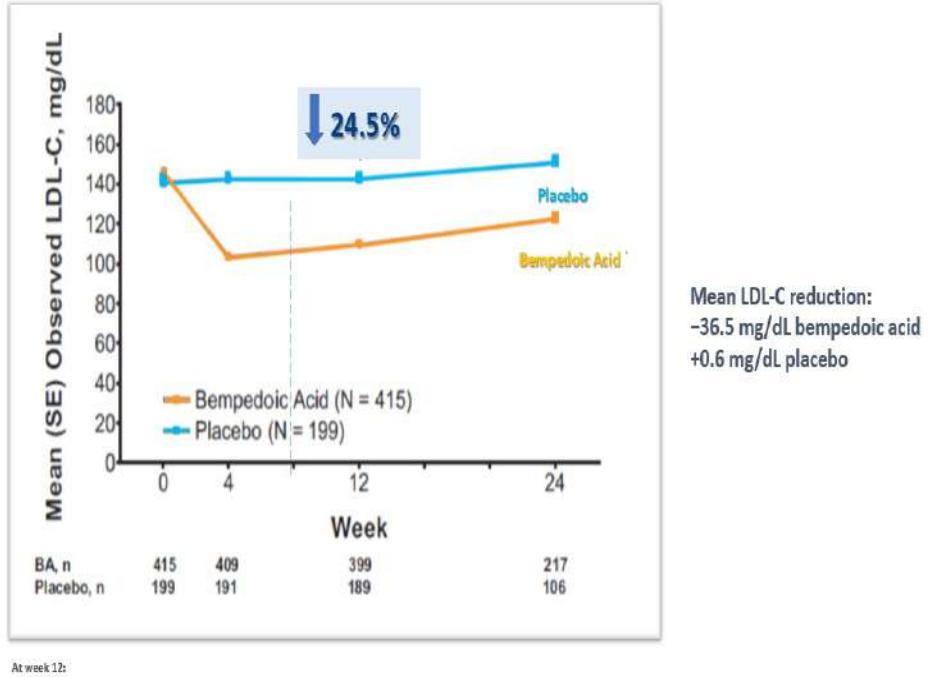
Absolute mean reduction in LDL-C: -19.8 mg/dL in the bempedoic acid group, +0.3 mg/dL in the placebo group

Banach M, JAMA Cardiology 2020

Statin Intolerant Patients

Pooled Analysis of CLEAR Serenity and CLEAR Tranquility

Bempedoic acid lowered LDL-C significantly more than placebo in the pool of patients with statin intolerance



CLEAR Serenity conferma la tollerabilità dell'acido bempedoico in una popolazione, come quella dei pazienti intolleranti a statine

ACIDO BEMPEDOICO

CLEAR TRANQUILITY 269 pazienti (181 acido bempedoico, 88 placebo).

- run-in di 4 settimane con ezetimibe 10 mg/die
- Randomizzazione 2:1 al trattamento con acido bempedoico 180 mg o placebo una volta al giorno in aggiunta a ezetimibe 10 mg/die per 12 settimane.
- L'endpoint primario era la **variazione percentuale dal basale alla settimana 12 di LDL-C**.

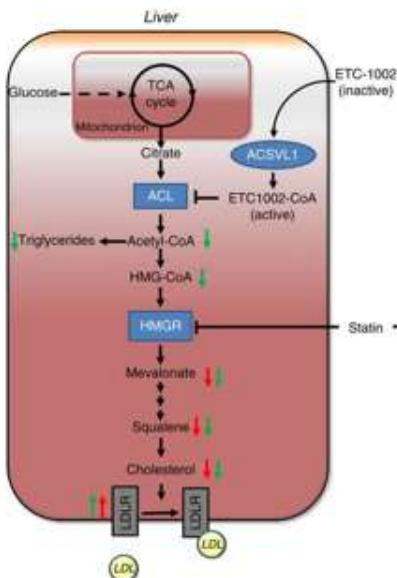
RISULTATI: RIDUZIONE C-LDL rispetto al placebo ($p < 0,001$).
Riduzioni significative degli endpoint secondari con acido bempedoico vs. placebo ($p < 0,001$):

*colesterolo non lipoproteico ad alta densità
colesterolo totale
apolipoproteina B
proteina C-reattiva ad alta sensibilità*

Complementary Mechanism of Action of Bempedoic Acid and Ezetimibe

Bempedoic Acid

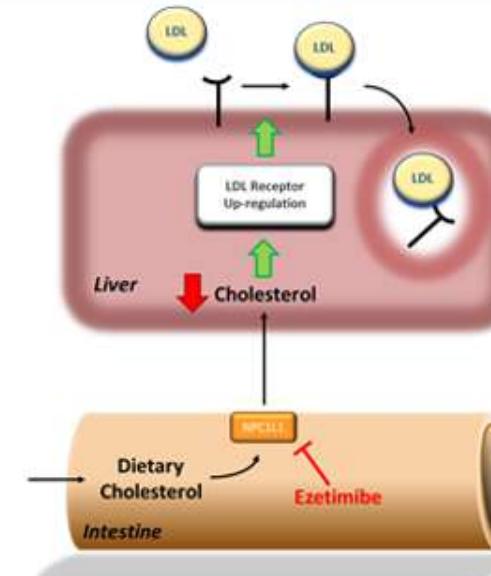
- Inhibits ATP Citrate Lyase (ACL)
 - Active in liver cells
- Acts in the same cholesterol biosynthesis pathway as statins
- **Upregulates LDL receptors**



Ezetimibe

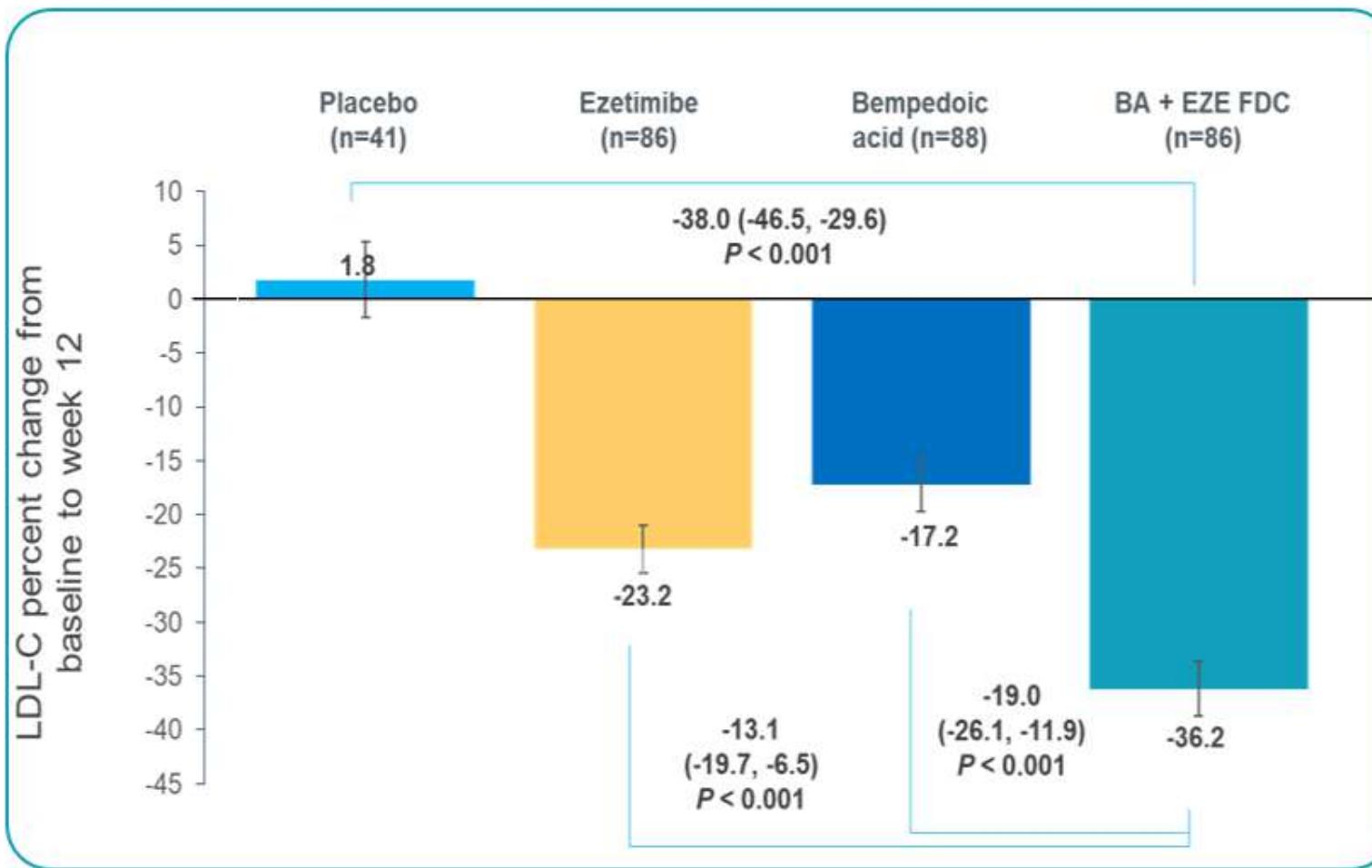
Inhibits NPC1L1 (sterol transporter)

- Primary
 - Inhibition of gastrointestinal cholesterol absorption
- Secondary:
 - **Upregulates LDL receptors**



Acido Bempedoico + Ezetimibe FDC

Studio FDC: la combinazione a dose fissa Ac.B. + EZE riduce i livelli di LDL-C in maniera significativa rispetto al placebo



**-35.1%
PCR**

38.0%
LDL-C

12a settimana

BA + EZE FDC lowered LDL-cholesterol to a degree generally consistent across demographic and clinical subgroups, including patients receiving various intensities of background statin therapy

33.7% in the FDC group had an LDL-C reduction from baseline $\geq 50\%$

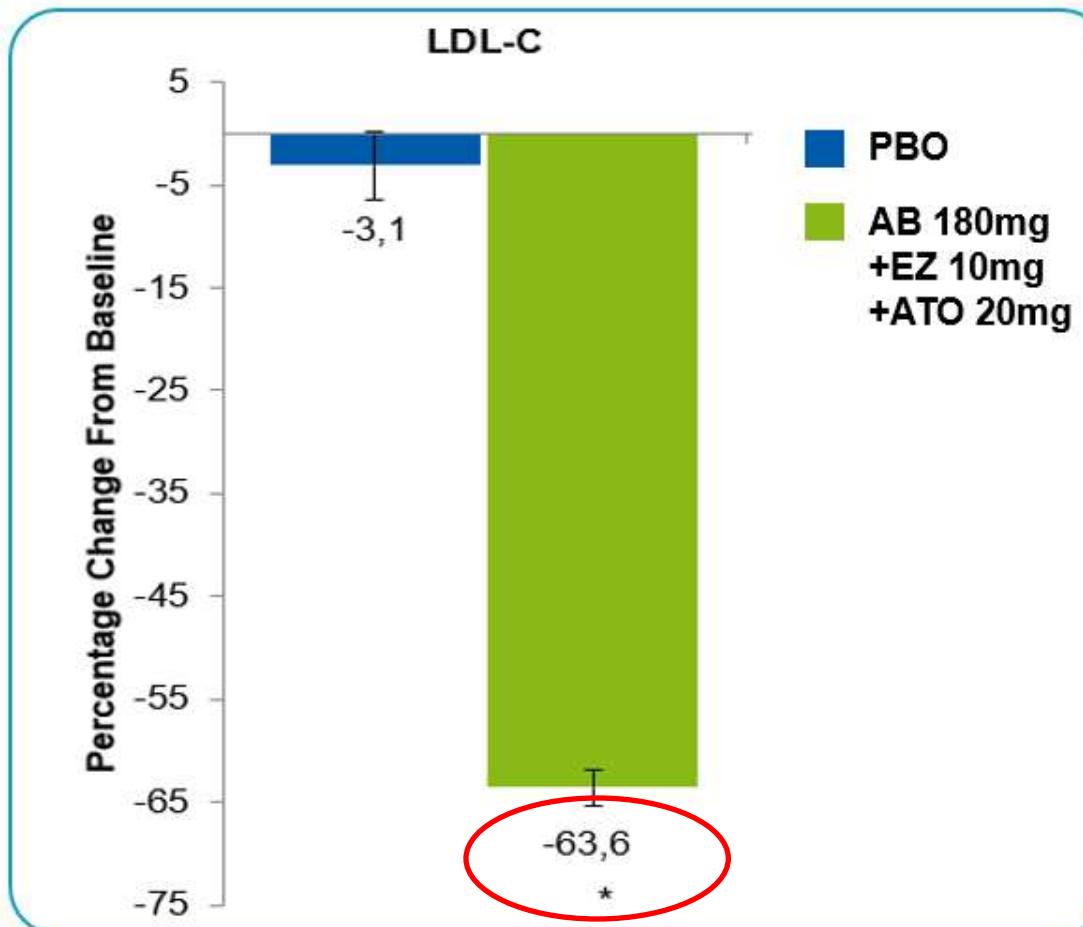
Post hoc population

BA, bempedoic acid; EZE, ezetimibe; FDC, fixed-dose combination.

Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(6):593-603.

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 $< 70 \text{ mg/dL}$
- 58.5% of patients achieved LDL-C $< 55 \text{ mg/dL}$

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

Tolerability of Bempedoic Acid: a Combined Safety Analysis in more than 3,600 Patients

Treatment-Emergent AEs	Bempedoic Acid N=2424, % (n)	Placebo N=1197, % (n)	p
Muscular weakness	0.5 (13)	0.6 (7)	0.82
New-onset diabetes/hyperglycemia	4.0 (96)	5.6 (67)	0.03
Blood uric acid increased	2.1 (51)	0.5 (6)	< 0.001
Hyperuricemia	1.7 (40)	0.6 (7)	0.007
Gout	1.4 (33)	0.4 (5)	0.008
Blood creatinine increased	0.8 (19)	0.3 (4)	0.12
Glomerular filtration rate decreased	0.7 (16)	<0.1 (1)	0.02
Hepatic enzyme elevation	2.8 (67)	1.3 (15)	0.004
> 3 times the upper reference limit	0.7 (18)	0.3 (3)	0.10
> 5 times the upper reference limit	0.2 (6)	0.2 (2)	> 0.99
Neurocognitive disorderse	0.7 (16)	0.8 (9)	0.83

Adverse events of special interest

- The incidences of myalgia and muscle weakness were similar between treatment groups in patients receiving background high-intensity statin therapy
- Modest changes in creatine, uric acid and occurred early, were stable, and were reversible after drug discontinuation
- Gout occurred more frequently with bempedoic acid compared with placebo, although the incidence was low in both treatment groups and events occurred primarily in patients with a prior diagnosis of gout

Acido Bempedoico: Indicazioni Terapeutiche

Acido bempedoico 180 mg

N-----o è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione a una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi di 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 nei quali ne è controindicato l'uso.

Acido bempedoico 180 mg/ ezetimibe 10 mg

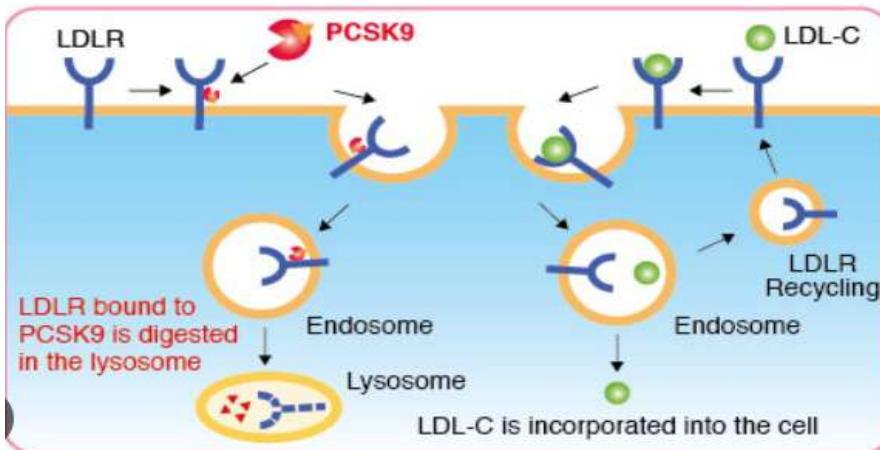
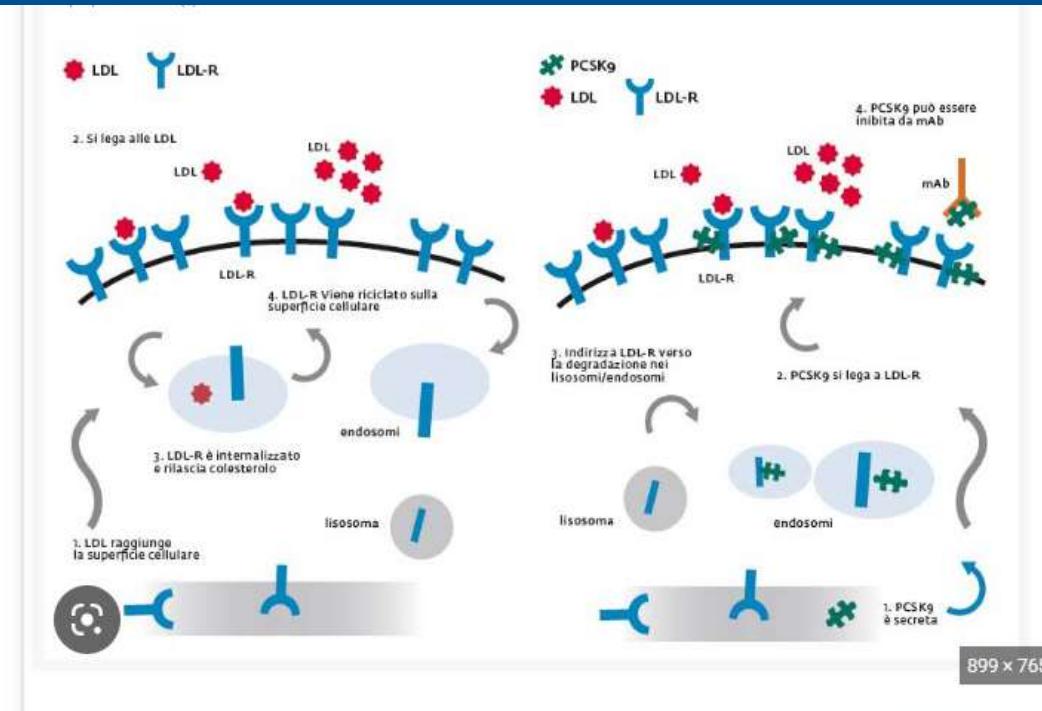
N-----i è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in combinazione con una statina nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C con la dose massima tollerata di una statina oltre a ezetimibe,
- in monoterapia in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso, e che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C solo con ezetimibe,
- nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di compresse distinte con o senza statina

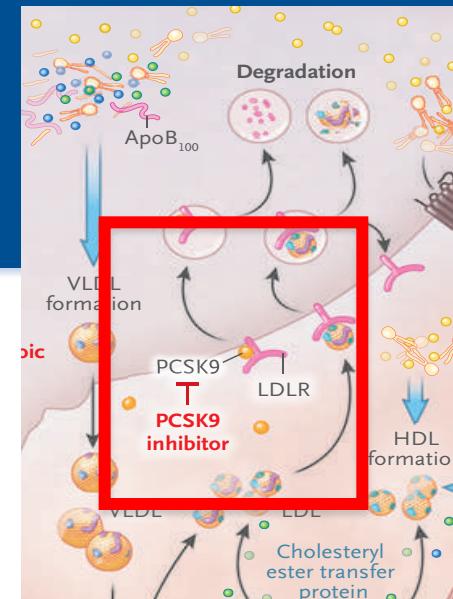
Studio SANTORINI #ESC22

- Registro SANTORINI, uno studio prospettico e osservazionale condotto in 14 Paesi europei, sono state presentate durante il Congresso della Società Europea di Cardiologia.
- L'analisi ha incluso una coorte di 6.177 pazienti in trattamento con qualsiasi terapia ipolipemizzante, con analisi al basale dei livelli di C-LDL e del rischio cardiovascolare.
- Le linee guida ESC/EAS per la gestione della dislipidemia del 2019 raccomandano che, nel trattamento dei pazienti ad alto e altissimo rischio cardiovascolare, gli obiettivi di C-LDL siano rispettivamente <70mg/dL e <55 mg/dL.
- Precedenti analisi del registro SANTORINI hanno dimostrato che solo il 20,1% dei pazienti aveva raggiunto l'obiettivo di C-LDL, con livelli medi di C-LDL riportati in ambito clinico pari a 93 mg/dL, valore molto più alto rispetto alle raccomandazioni delle linee guida europee.
- nei pazienti ad alto ed altissimo rischio che assumono ezetimibe e non raggiungono l'obiettivo di C-LDL, l'aggiunta di acido bempedoico può portare ad un ulteriore 36% (n=1222/3412) di raggiungimento dell'obiettivo.

PCSK9 INIBITORI



Lipid Management for the Prevention
of Atherosclerotic Cardiovascular Disease
The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE



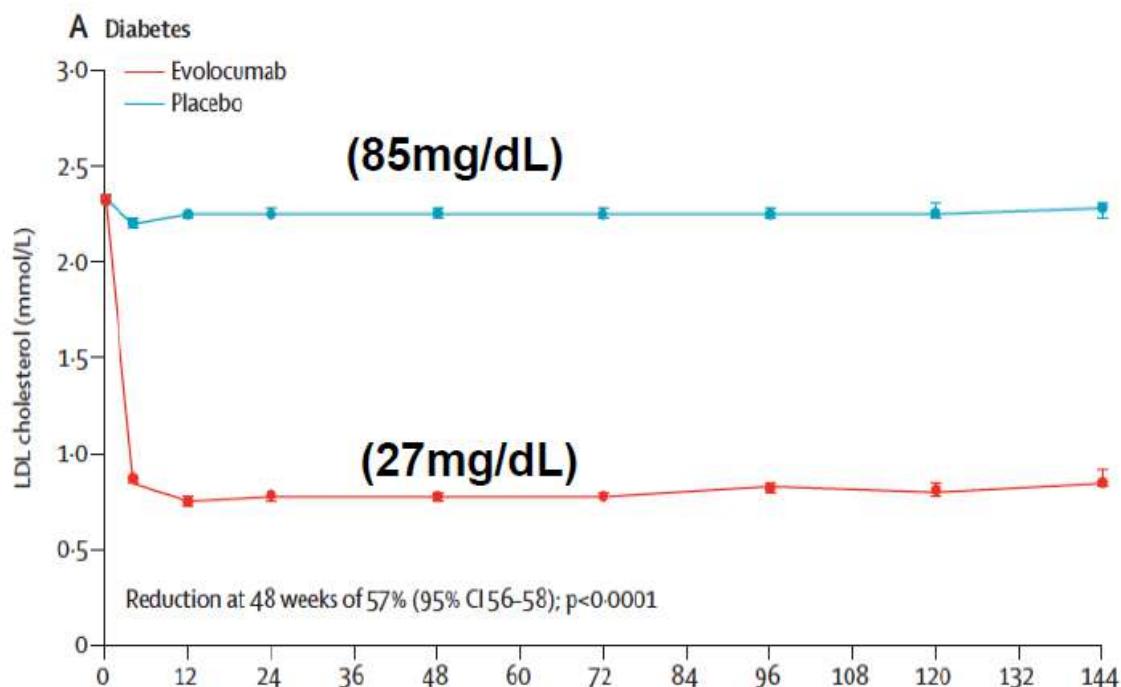
PCSK9 (acronimo di **P**roproteina **C**onvertasi **S**ubtilisina/**K**exina di tipo **9**) è una proteina in grado di legarsi al recettore delle LDL, impedendone il riciclo sulla membrana cellulare epatica e quindi l'assorbimento epatico del LDL-C.

Inibitori di PCSK9 : anticorpi monoclonali umani
Inibiscono l'attività di PCSK9 e permettono di esporre più recettori sugli epatociti, con conseguente maggiore captazione epatica di LDL-C e riduzione dei livelli circolanti di LDL-C.

EVOLOCUMAB E ALIROCUMAB

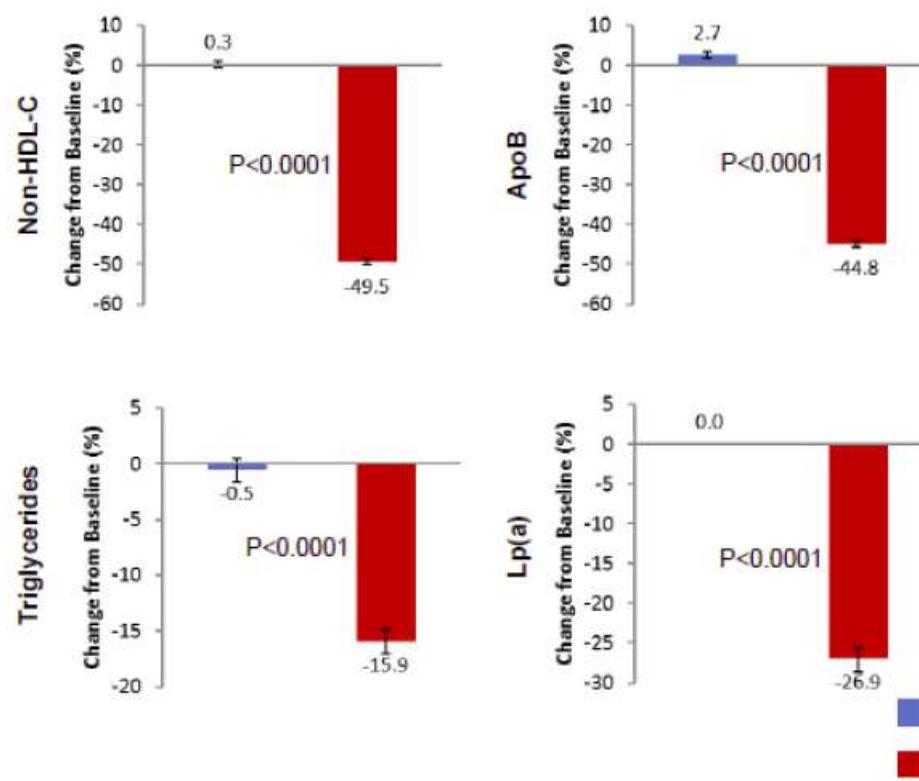
PCSK9i: STUDIO FOURIER

LDL cholesterol

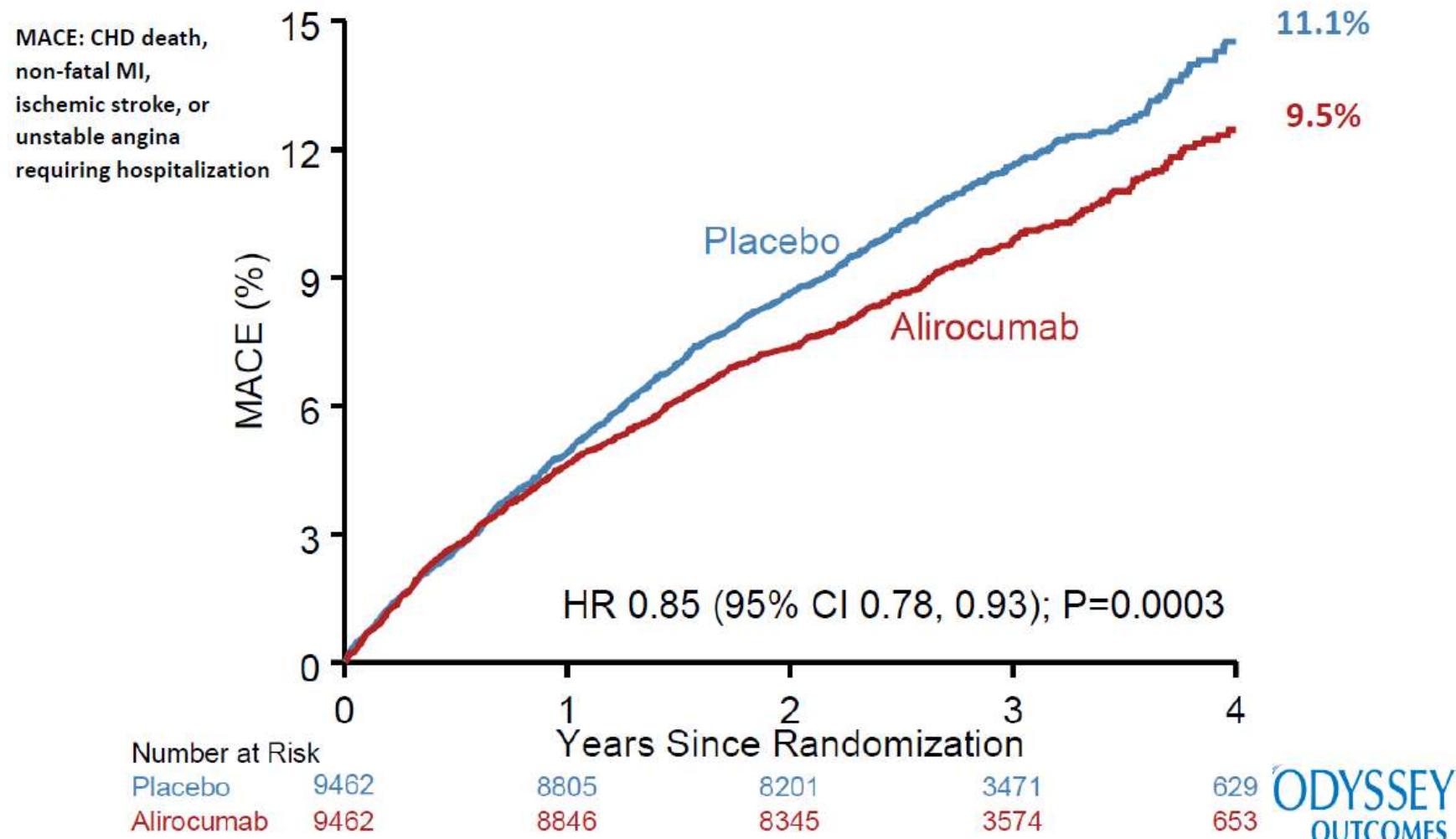


Other Lipid Parameters

Patients w/ Diabetes at Baseline



PCSK9i: STUDIO ODISSEY



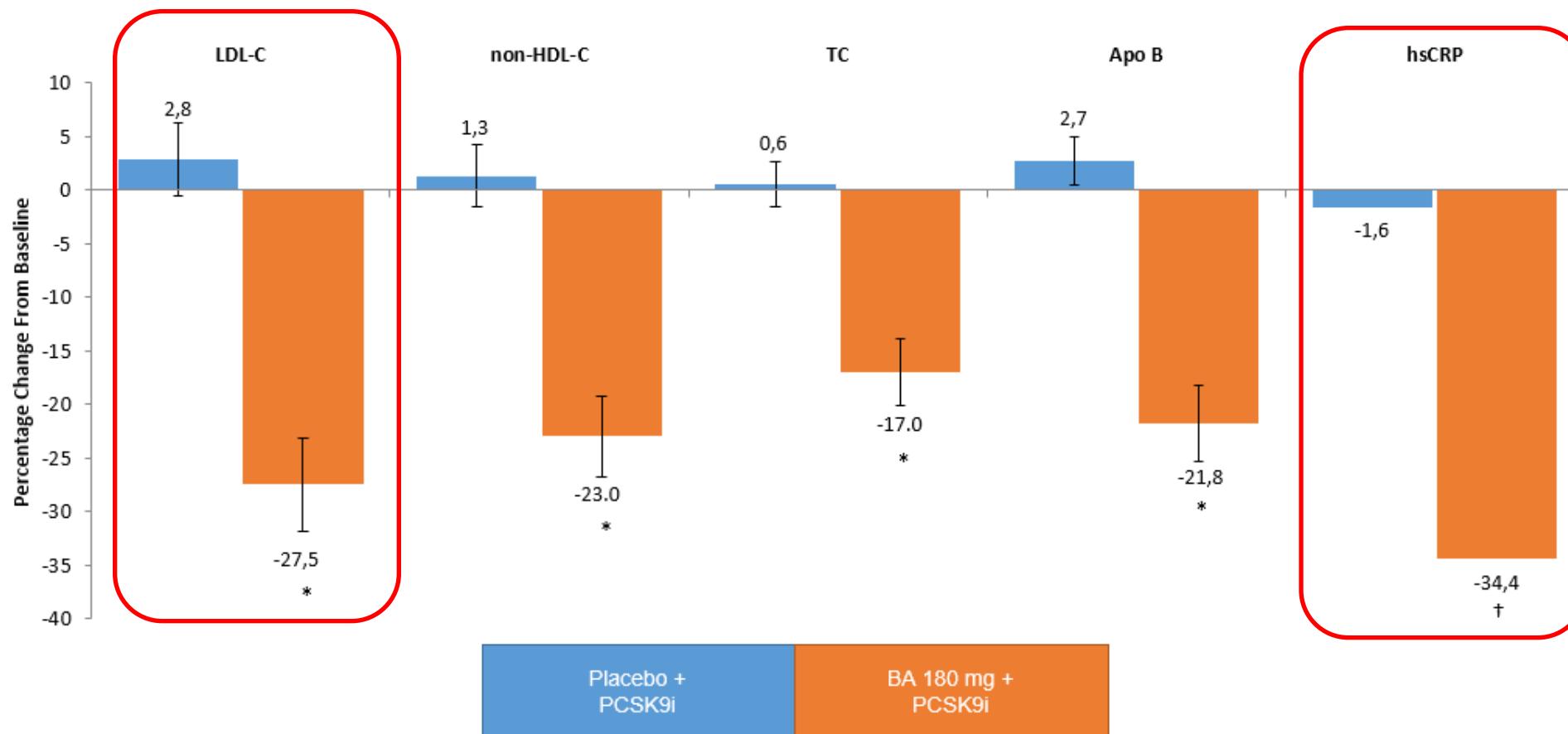
PCSK9i: STUSIO ODISSEY

Treatment-emergent adverse events, n (%)	Alirocumab (N=9451)	Placebo (N=9443)
Any	7165 (75.8)	7282 (77.1)
Serious	2202 (23.3)	2350 (24.9)
Laboratory value	Alirocumab	Placebo
ALT >3 × ULN, n/N (%)	212/9369 (2.3)	228/9341 (2.4)
Creatine kinase >10 × ULN, n/N (%)	46/9369 (0.5)	48/9338 (0.5)

PCSK9 inibitori

LDL	<ul style="list-style-type: none">• EVOLOCUMAB ↓47 – 56 %• ALIROCUMAB ↓39 – 62 %• In combinazione con statine ↓46 – 76%• In combinazione con statine rispetto alla associazione con Ezetimibe consente una riduzione del 30 % in più
Trigliceridi	<ul style="list-style-type: none">• ↓≈26 %
HDL e ApoA	<ul style="list-style-type: none">• ↑≈9 – 4 %
Lp(a)	<ul style="list-style-type: none">• ↓≈30 -40 %
CVD	<ul style="list-style-type: none">• Riduzione degli eventi in relazione alla entità di riduzione di LDL• Non abbiamo ancora dati certi sulla mortalità cardiovascolare e per tutte le cause
Effetti collaterali	<ul style="list-style-type: none">• Neurocognitivi
Somministrazione	<ul style="list-style-type: none">• Sottocutanea ogni 15 gg o 30 gg

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

PCSK9I: indicazioni nota 13

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote LDL-C ≥ 130 mg/dl
Trattamento almeno 6 mesi con statine ad alta potenza MTD + ezetimibe oppure Intolleranza alle Statine
PREVENZIONE SECONDARIA
Ipercolesterolemia Non Familiare Dislipidemia Mista LDL-C ≥ 100 mg/dl
Trattamento almeno 6 mesi con statine ad alta potenza MTD + ezetimibe oppure Intolleranza alle Statine
Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote LDL-C ≥ 100 mg/dl
Trattamento almeno 6 mesi con statine ad alta potenza MTD + ezetimibe oppure Intolleranza alle Statine

Dutch Score

	Punti
Storia familiare	
- Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
- Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/l (≥ 310 mg/dl) (o >95° percentile del Paese considerato)	1
- Parenti di primo grado con xantomi tendinosi e/o arco corneale	2
- Bambini <18 anni con colesterolo >6 mmol/l (≥ 230 mg/dl)	2
Storia clinica	
- Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	2
- Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	
- Xantoma tendinoso	6
- Arco corneale in un soggetto con <45 anni	4
Esami 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
Test genetico (analisi del DNA)	
- Mutazione causativa nota nei geni <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Diagnosi	
CERTA con punteggio >8	
PROBABILE con punteggio tra 6 e 8	
POSSIBILE con punteggio tra 3 e 5	
IMPROBABILE con punteggio tra 0 e 2	

INCLISIRAN

Che cos'è ? **siRNA (small o short interfering RNA = RNA interferente breve)**

- siRNA di sintesi coniugato con un carboidrato costituito da **GalNAc (N-acetyl-galattosamina trivalente/triantennaria)**^{1,2}
- Utilizza il meccanismo naturale del RNA interferenze per **impedire la traduzione di PCSK9 mediante la degradazione del relativo mRNA**²
- **MODIFICAZIONI CHIMICHE**
 - Modificazioni 2'-fluoro e 2'-O-metil per aumentare la stabilità del composto
 - Legami fosfodiesterici della catena principale modificati con fosforotioati per proteggere dalla degradazione da parte delle esonucleasi epatiche
 - Coniugazione con GalNAc triantennaria per un azione selettiva sull'epatocita

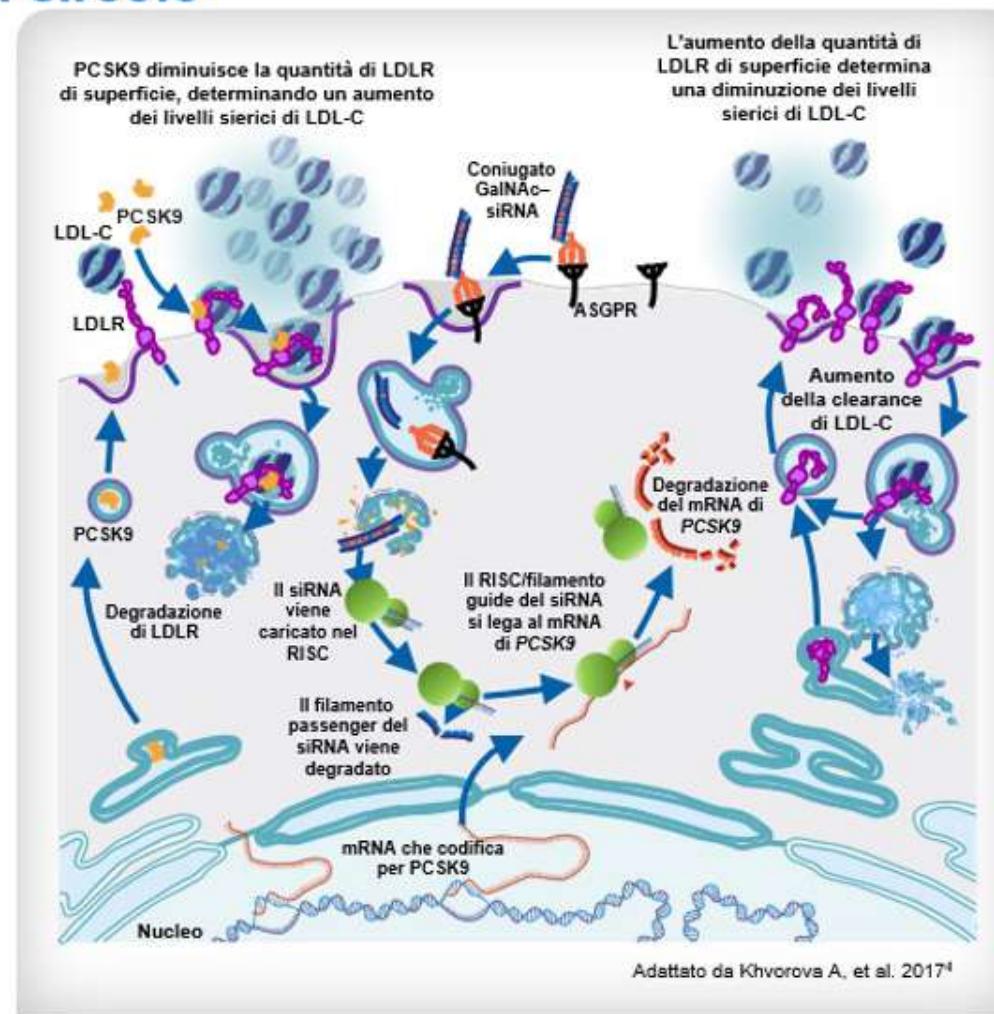
1. Wang N, et al. Circ Res. 2017;120:1063-1065; 2. Fitzgerald K, et al. N Engl J Med. 2017;376:41-51

3. [Leqvio | European Medicines Agency \(europa.eu\)](http://www.ema.europa.eu) EPAR 2020 Inclisiran 4. Khorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7; 5. SmPC Inclisiran/Leqvio

INCLISIRAN: Meccanismo d'azione

L'assorbimento di LDL-C da parte degli epatociti aumenta, con conseguente riduzione di LDL-C in circolo

- In circostanze naturali, PCSK9 si lega a LDLR determinando la sua **degradazione lisosomiale e una riduzione della sua concentrazione** sulla superficie cellulare¹.
- In assenza di PCSK9, **LDLR** si lega a LDL-C, viene internalizzato mediante endocitosi e **riciclato** sulla superficie cellulare³
- Inclisiran degrada l'mRNA di *PCSK9* mediante il pathway del RNAi, impedendone la traduzione²
- Ciò determina un **aumento della concentrazione di LDLR di superficie** e un maggiore assorbimento di LDL-C, con conseguente riduzione dei suoi livelli plasmatici¹



Adattato da Khvorova A, et al. 2017⁴

1. Steinberg S and Witztum JL, et al. PNAS. 2009;106:9546-9547; 2. Tsouka AN, et al. Curr Pharm Des. 2018;24:3822-3833; 3. Goldstein JL, et al. Atheroscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:431-438; 4. Khvorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7

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 per determinarne
l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità



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.

*Equivale a 284 mg di inclisiran

INCLISIRAN: Proprietà farmacocinetiche

- **FEGATO**
- Rilascio mirato di inclisiran nel fegato tramite l'assorbimento dell'ASGPR entro 8 ore dalla somministrazione¹
- Negli epatociti, inclisiran impedisce la traduzione del mRNA di *PCSK9* attraverso l'RNA interference¹
- Non sono stati riscontrati effetti sui principali trasportatori o sulle principali isoforme del citocromo P450 (CYP450), pertanto **non si prevede che inclisiran causi interazioni farmacologiche** o venga influenzato da inibitori o induitori di trasportatori o enzimi CYP450^{1,2}
- **RENI**
- I reni sono l'organo principale per l'eliminazione di inclisiran¹
- Concentrazioni di inclisiran sono presenti anche nei reni, ma sono da 2 a 5 volte inferiori rispetto a quelle riscontrate nel fegato¹
- Il 16% di inclisiran viene eliminato attraverso i reni e la sua emivita terminale è di ~9 ore²

ORION

Ampio programma di studi clinici per valutare efficacia e sicurezza di inclisiran (23.500 pazienti ad oggi)

Phase 1	Phase 2	Phase 3
ORION-6^{1,2} (Impaired hepatic function)	ORION-1⁵ (ASCVD)	ORION-4⁸ <small>Ongoing trial</small> (CVOT and LDL-C extension)
ORION-7³ (Patients with renal impairment)	ORION-2⁶ (HoFH Pilot)	ORION-5⁹ <small>Ongoing trial</small> (HoFH)
ORION-12^{1,2} (T-QT)	ORION-3⁷ <small>Ongoing trial</small> (Long-term effect ORION-1 extension)	ORION-8¹⁰ <small>Ongoing trial</small> (Long-term effect ORION-9, -10, -11 extension)
ALN-PCSSC-001⁴ (Hypercholesterolemia; SAD/MD*)		ORION-9¹¹ (HeFH)
		ORION-10¹² (ASCVD)
		ORION-11¹³ (ASCVD & risk equivalents)

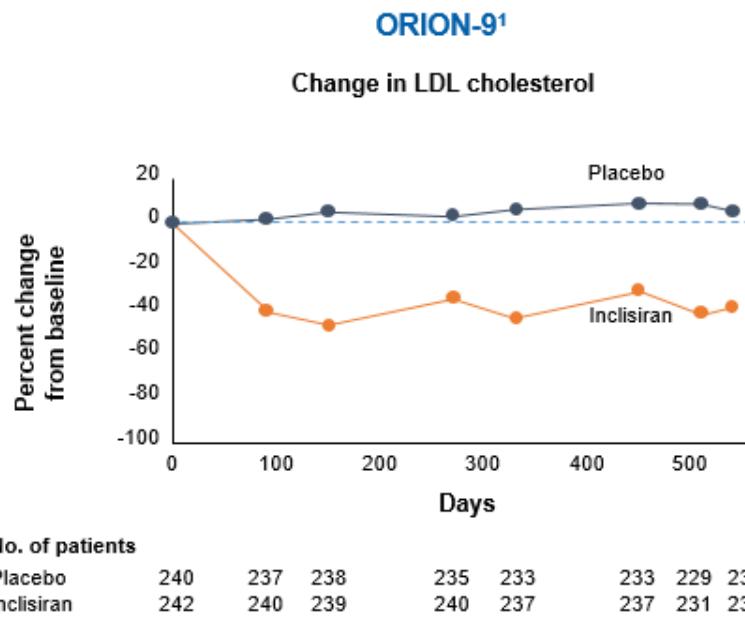
*SAD/MD=single ascending dose/multiple dose.

1. German CA, Shapiro MD. *BioDrugs*. 2020;34(1):1-9.
2. Stoekenbroek RM, et al. *Future Cardiol*. 2018;14(6):433-442.
3. NCT03159416.
4. NCT02314442.
5. NCT02597127.
6. NCT02963311.
7. NCT03060577.
8. NCT03705234.
9. NCT03851705.
10. NCT03814187.
11. NCT03397121.
12. NCT03399370.
13. NCT03400800.

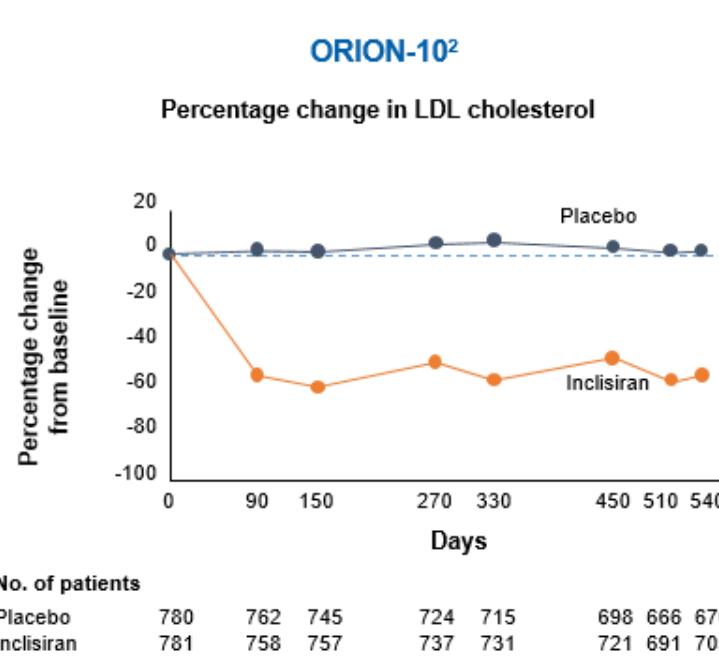
Studi ORION 9-10-11: endpoint primario

Inclisiran fornisce un'efficace e prolungata riduzione delle LDL-C per 18 mesi

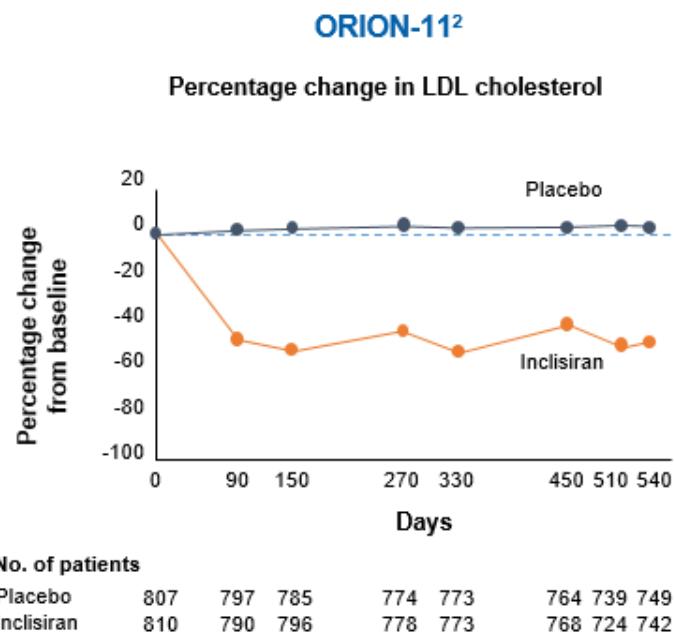
Variazione percentuale LDL nel tempo (over time)



Used with permission. Raal FJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530.



Used with permission. Ray KK, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.



Between group difference

-47.9%
($P<0.001$)

-52.3%
($P<0.001$)

-49.9%
($P<0.001$)

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.

Effetti di inclisiran sui livelli di PCSK9, HDL e lipoproteine aterogene

Percent change at Day 510	ORION-9 ^{1,2} (HeFH) N=482	ORION-10 ^{3,4} (ASCVD) N=1561	ORION-11 ^{3,4} (ASCVD, ASCVD risk equivalents) N=1617			
	Inclisiran	Placebo	Inclisiran	Placebo	Inclisiran	Placebo
PCSK9	-60.7%	+17.7%	-69.8%	+13.5%	-63.6%	+15.6%
Total cholesterol	-26.1%	+6.8%	-33.6%	+0.4%	-28.0%	+1.8%
Non-HDL cholesterol	-36.1%	+7.5%	-47.4%	-0.1%	-41.2%	+2.2%
ApoB	-34.0%	+2.9%	-44.8%	-1.7%	-38.2%	+0.8%
Lp(a)* (median)	-13.5%	+3.7%	-21.9%	+3.7%	-18.6%	+0.0
HDL-C	+8.6%	+6.0%	+7.5%	+2.4%	+10.2%	+4.1%

*Day 540 sampling.

1. Raaij FJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530.

2. Raaij FJ, et al. [supplementary appendix]

N Engl J Med. 2020;382:1520-1530.

3. Ray KK, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.

4. Ray KK, et al. [supplementary appendix] *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1912387.

Studi ORION 9-10-11: le sole reazioni avverse associate a inclisiran sono state le reazioni in sede di iniezione (8.2%)

ORION 9 n° pazienti 240/241 Inclisiran/Pbo
ORION 10 781/778 Inclisiran/Pbo
ORION 11 811/804 Inclisiran/Pbo
Adverse events recorded over trial period of 540 days

AEs	Rachialgia	}
SAEs	Gastroenterite	
AEs interruzione T	Diabete mellito	
Nasofaringite	Ipertensione	
URTI	Artralgia	
Dispnea	Osteoartrite	

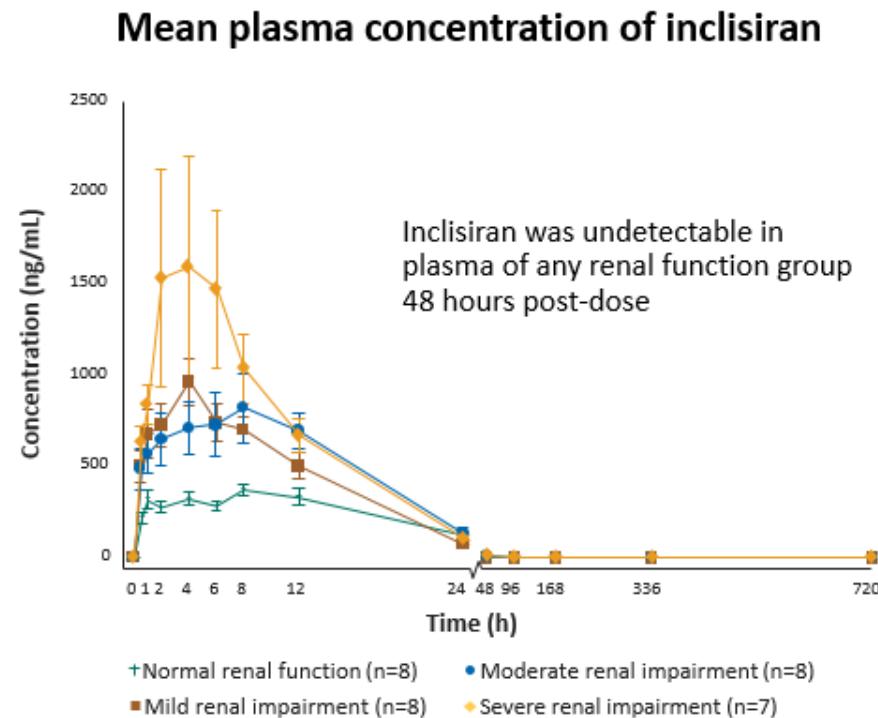
Differenze
tutte non significative

Le reazioni al sito di iniezione sono state prevalentemente lievi, nessuna severa o persistente

ORION-7 studio nella disfunzione renale. Non sono necessari aggiustamenti di dose in pazienti con problematiche renali.

Phase 1 PK/PD single-dose renal impairment study in patients with normal renal function or mild, moderate, or severe renal impairment* treated with a single 300 mg dose of inclisiran[†] (N=31)

- Results
 - The AUC_{0-inf} for inclisiran increased with greater degrees of renal impairment
 - Maximum plasma concentration was increased with greater degrees of renal impairment, with a >4-fold increase in severe renal impairment
 - The safety profile of inclisiran was unaffected by renal impairment



Sono in corso studi per valutare i risultati a lungo termine e gli outcome cardiovascolari



Extension trials*

ORION-3¹

Patients ≥18 years of age
Completion of ORION-1
N=490

ORION-8²

Patients ≥18 years of age
Completion of ORION-9,
-10, -11, or -5
N=2991



Cardiovascular outcomes trial*

ORION-4³

Patients ≥55 years with ASCVD
(prior MI, prior stroke or PAD)
N=15,000*

*Please see most recent information available at clinicaltrials.gov for estimated primary completion date.

1. NCT03080577. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03080577?term=ORION-3&draw=2&rank=1>. Accessed October 20, 2020.

2. NCT03814187. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814187>. Accessed October 20, 2020.

3. NCT03705234. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234?term=ORION-4&draw=2&rank=1>. Accessed October 20, 2020.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «L-----», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 667/2022).
(22A05449) (GU Serie Generale n.231 del 03-10-2022)

«L-----» e' indicato in adulti:

in prevenzione primaria in pazienti di eta' ≤ ottanta anni 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 (vedere successivamente la definizione di intolleranza) e/o all'ezetimibe;

in prevenzione secondaria in pazienti di eta' ≤ ottanta anni 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 (vedere successivamente la definizione di intolleranza) e/o all'ezetimibe.

Ai fini della prescrizione e della dispensazione del medicinale, .. compilare la **scheda raccolta dati informatizzata** disponibile a fronte dell'accesso attraverso il sito istituzionale dell'AIFA, all'indirizzo web <https://servizionline.aifa.gov.it> .. in accordo ai criteri di eleggibilita' e appropriatezza prescrittiva

Classificazione ai fini della fornitura : medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - cardiologo, internista, neurologo, **endocrinologo (RRL)**.

Inclisiran - Conclusioni

- Inclisiran, somministrato due volte l'anno, garantisce una riduzione rapida, efficace e sostenuta nel tempo (18 mesi), dei livelli target di colesterolo-LDL, con un effetto di riduzione medio del 52% rispetto ai livelli basali (programma di studi ORION)
- Il profilo di safety presenta una buona tollerabilità a livello epatico, muscolare, renale ed ematochimico
- Sarà prescrivibile dagli Endocrinologi

Raal FJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530.

Ray KK, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.

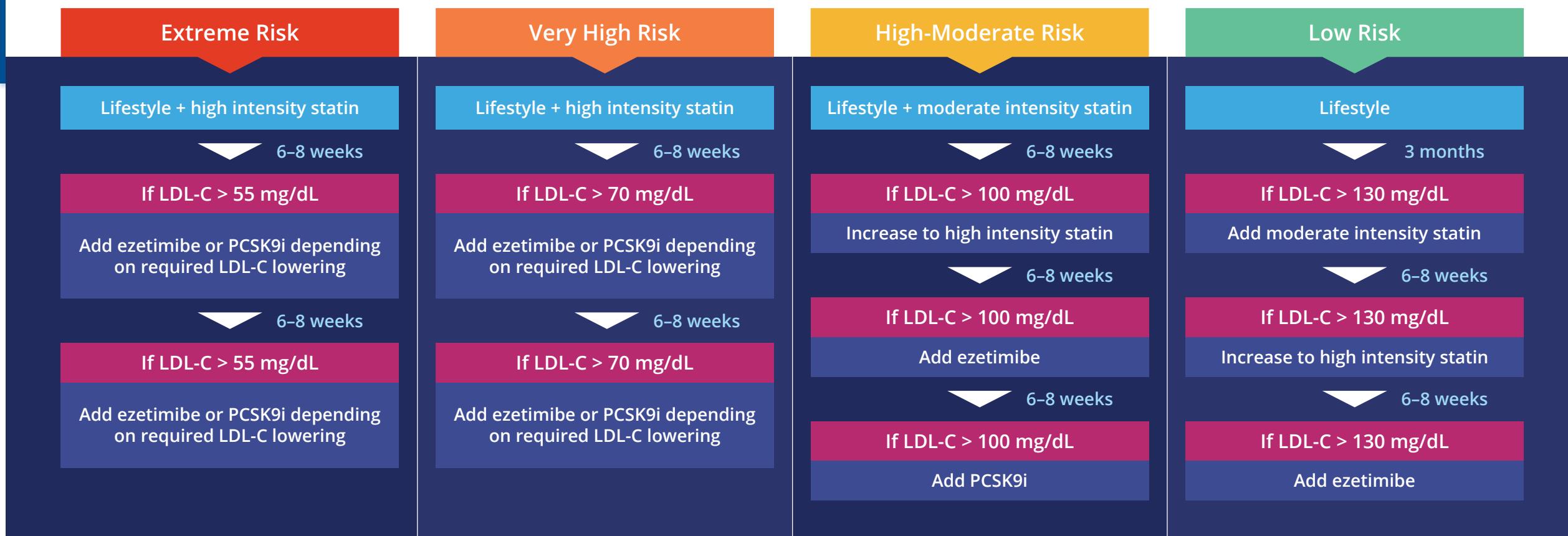
Catapano A, et al. *Cardiovasc Res.* 2021 Jan 1;117(1):24-26.

Wright RS, et al. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(1):77-89.

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?

- Accanto al tradizionale concetto di iperlipemia primitiva o secondaria si deve considerare l'iperlipemia come valore di Colesterolo LDL o Trigliceridi troppo elevati in relazione al rischio cardiovascolare individuale
- Vi sono dei livelli di Colesterolo LDL e Trigliceridi ideali per ogni fascia di rischio sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria
- Il nostro intervento terapeutico va quindi modulato in base al target, in particolare del Col LDL, che vogliamo raggiungere nel nostro paziente

Treating LDL to Goal

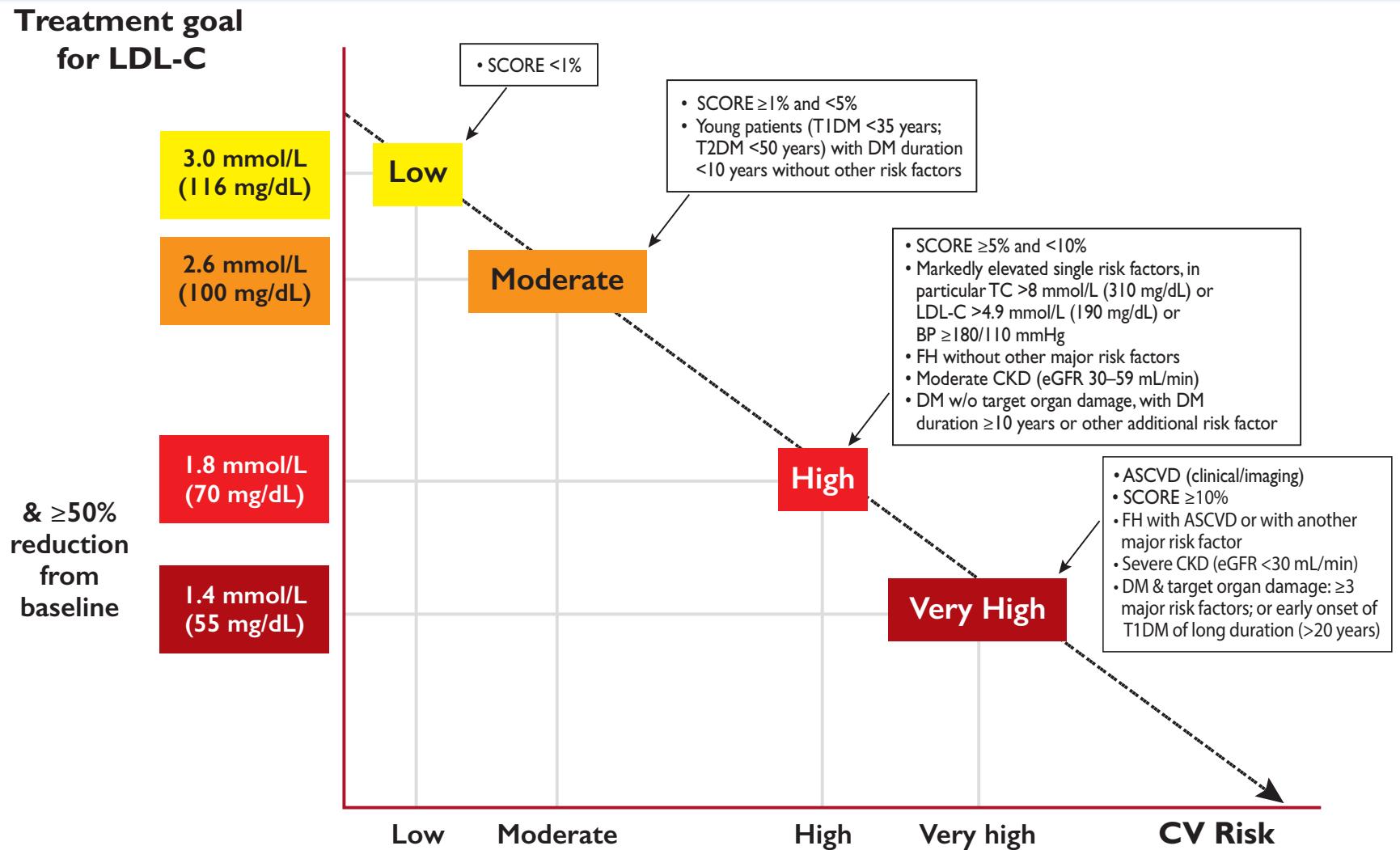


← WHEN LDL GOAL IS ACHIEVED, IF TG > 200 MG/DL, CONSIDER FIBRATE THERAPY →

HIGH-INTENSITY STATIN THERAPY	MODERATE-INTENSITY STATIN THERAPY				EZETIMIBE	PCSK9 INHIBITORS (PCSK9I)
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Fluvastatin XL 80 mg	Pitavastatin 2-4 mg	Rosuvastatin 5-10 mg	Ezetimibe 10 mg	Evolocumab 140 mg q 2wks, 420 mg q 4 wks
Rosuvastatin 20-40 mg	Fluvastatin 40 mg twice daily	Lovastatin 40 mg	Pravastatin 40-80 mg	Simvastatin 20-40 mg		Alirocumab 75mg-150 mg q 2 wks

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated LDL-C levels					
	<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)	
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Secondary prevention	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention			
	Class ^a /Level ^b	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?



Intensity of lipid lowering treatment

Treatment

Moderate intensity statin

High intensity statin

High intensity statin plus ezetimibe

PCSK9 inhibitor

PCSK9 inhibitor plus high intensity statin

PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe

Average LDL-C reduction

≈ 30%

≈ 50%

≈ 65%

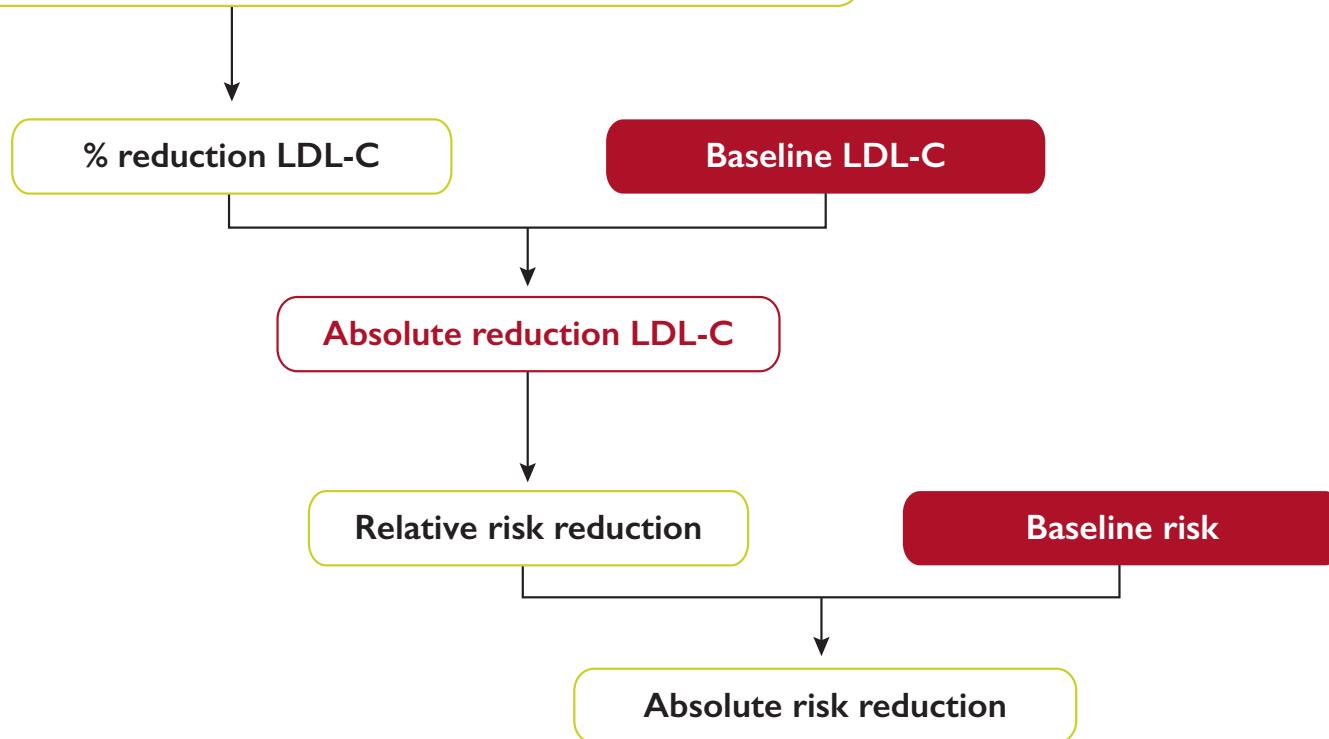
≈ 60%

≈ 75%

≈ 85%

Come stimare il beneficio clinico ottenuto dalla riduzione del Col LDL in base a:

- Valore basale di Col LDL
- Intensità della terapia
- Riduzione del Col LDL ottenuta
- Dal rischio cardiovascolare



↓ 1 mmol/L Col LDL



↓ 20 % rischio cardiovascolare

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?



European Heart Journal (2021) 42, 3227–3337
doi:10.1093/eurheartj/ehab484

ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

SCORE2 & SCORE2-OP

10-year risk of (fatal and non-fatal) CV events in populations at moderate CVD risk

Women

Non-smoking

Smoking

Men

Non-smoking

Smoking

Systolic blood pressure (mmHg)
SCORE2-OP

3.0-3.9 4.0-4.9 5.0-5.9 6.0-6.9
150 200 250

3.0-3.9 4.0-4.9 5.0-5.9 6.0-6.9
150 200 250

Non-HDL cholesterol

mmol/L
mg/dL

3.0-3.9 4.0-4.9 5.0-5.9 6.0-6.9
150 200 250

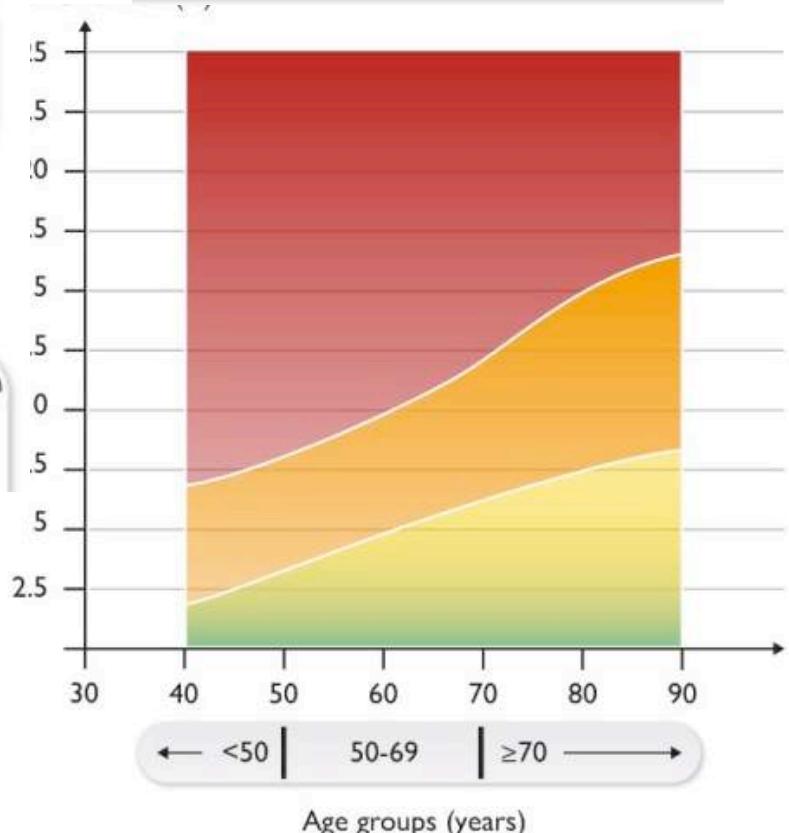
3.0-3.9 4.0-4.9 5.0-5.9 6.0-6.9
150 200 250

CVD risk thresholds (%)

Very high CVD risk

High CVD risk

Low-to-moderate CVD risk



2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (European Heart Journal 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehab484)

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?

**Cardiovascular disease risk categories based on SCORE2 and SCORE2-OP
in apparently healthy people according to age**



	<50 years	50-69 years	≥70 years ^a
Low-to-moderate CVD risk: risk factor treatment generally not recommended	<2.5%	<5%	<7.5%
High CVD risk: risk factor treatment should be considered	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
Very high CVD risk: risk factor treatment generally recommended ^a	≥7.5%	≥10%	≥15%

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?

Intensity of lipid-lowering treatment

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate-intensity statin	≈30%
High-intensity statin	≈50%
High-intensity statin plus ezetimibe	≈65%
PCSK9 inhibitor	≈60%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin	≈75%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin plus ezetimibe	≈85%

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?

Recommendations	Class	Level
It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the LDL-C goals set for the specific risk group.	I	A
If the goals are not achieved with the maximum tolerated dose of a statin, combination with ezetimibe is recommended.	I	B
For primary prevention patients at very high risk, but without FH, if the LDL-C goal is not achieved on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C
For secondary prevention patients not achieving their goals on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor is recommended.	I	A
For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goals on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor is recommended.	I	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), ezetimibe should be considered.	IIa	B

**TERAPIA DI 1°
SCELTA: STATINA**

**SE
INSUFFICIENTE:
EZETIMIBE E POI
PCSK9I**

**SE STATINA NON
TOLLERATA:
EZETIMIBE E POI
PCSK9I**

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?

Recommendations	Class	Level
For secondary prevention patients not achieving their goals on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor is recommended.	I	A
For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goals on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor is recommended.	I	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), ezetimibe should be considered.	IIa	B

Recommendations	Class	Level
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe may be considered.	IIb	C
If the goal is not achieved, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C
Statin therapy is not recommended in premenopausal female patients who are considering pregnancy or are not using adequate contraception.	III	C

**TERAPIA DI 1°
SCELTA: STATINA**

**SE
INSUFFICIENTE:
EZETIMIBE E POI
PCSK9I (EV.
SEQUESTRANTI GLI
ACIDI BILIARI)**

**SE STATINA NON
TOLLERATA:
EZETIMIBE E POI
PCSK9I**

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?

**RIDURRE LDL-C PER RIDURRE IL RISCHIO
CARDIOVASCOLARE: DOVE POSIZIONARE I
NUOVI FARMACI?**

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?

Acido bempedoico:

- Pazienti intolleranti alla statine
- Quando statina e ezetimibe non sono sufficienti

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?

INCLISIRAN:

- Alternativa ai PCSK9i?
- Quando la compliance è un problema?
- Per evitare interazioni farmacologiche in corso di politerapie (vantaggio in comune con i PCSK9i)?

Come utilizzare i farmaci ipolipemizzanti?

E PER QUANTO RIGUARDA I TRIGLICERIDI?

Recommendations	Class	Level
<p>Statin treatment is recommended as the first drug of choice for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia (triglycerides >2.3 mmol/L [200 mg/dL]).</p>	I	A
<p>In patients taking statins who are at LDL-C goal with triglycerides >2.3 mmol/L (200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered.</p>	IIb	B
<p>In high-risk (or above) patients with triglycerides >1.5 mmol/L (135 mg/dL) despite statin treatment and lifestyle measures, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2 x 2 g/day) may be considered in combination with a statin.</p>	IIb	B

NOTA 13

Allegato 1

PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI			
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)		fibrati^	

IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	fibrati PUFA N3	fibrati in associazione a PUFA N3	
--	--------------------	---	--

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave	
Farmaci prescrivibili a carico del SSN	
• per livelli di Trigliceridi ≥ 500 mg/dL	PUFA-N3
• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL	I ^a scelta: simvastatina + ezetimibe II ^a scelta: altre statine a minima escrezione renale*

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !!

"Good" CHOLESTEROL



"BAD" CHOLESTEROL

