



# CONGRESSO REGIONALE SID-AMD LAZIO

DIABETOLOGIA 2024:  
NUOVI SCENARI CLINICI  
E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE



ROMA, 29-30 NOVEMBRE 2024

UNIVERSITÀ CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA

## La terapia dell'ipercolesterolemia: oltre le statine

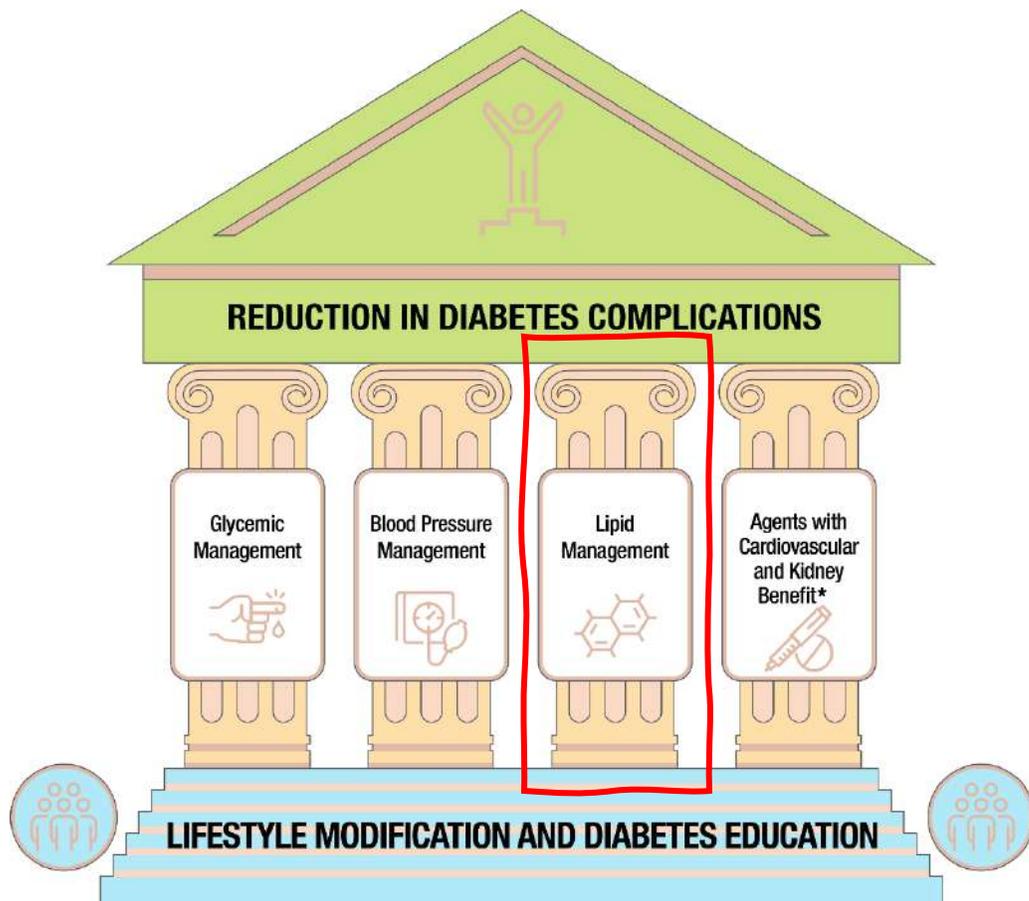
Paolo Falasca  
UOC Medicina  
Servizio di Endocrinologia e Diabetologia,  
Polo H1 - ASL Roma 6



Il dr. Paolo FALASCA dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

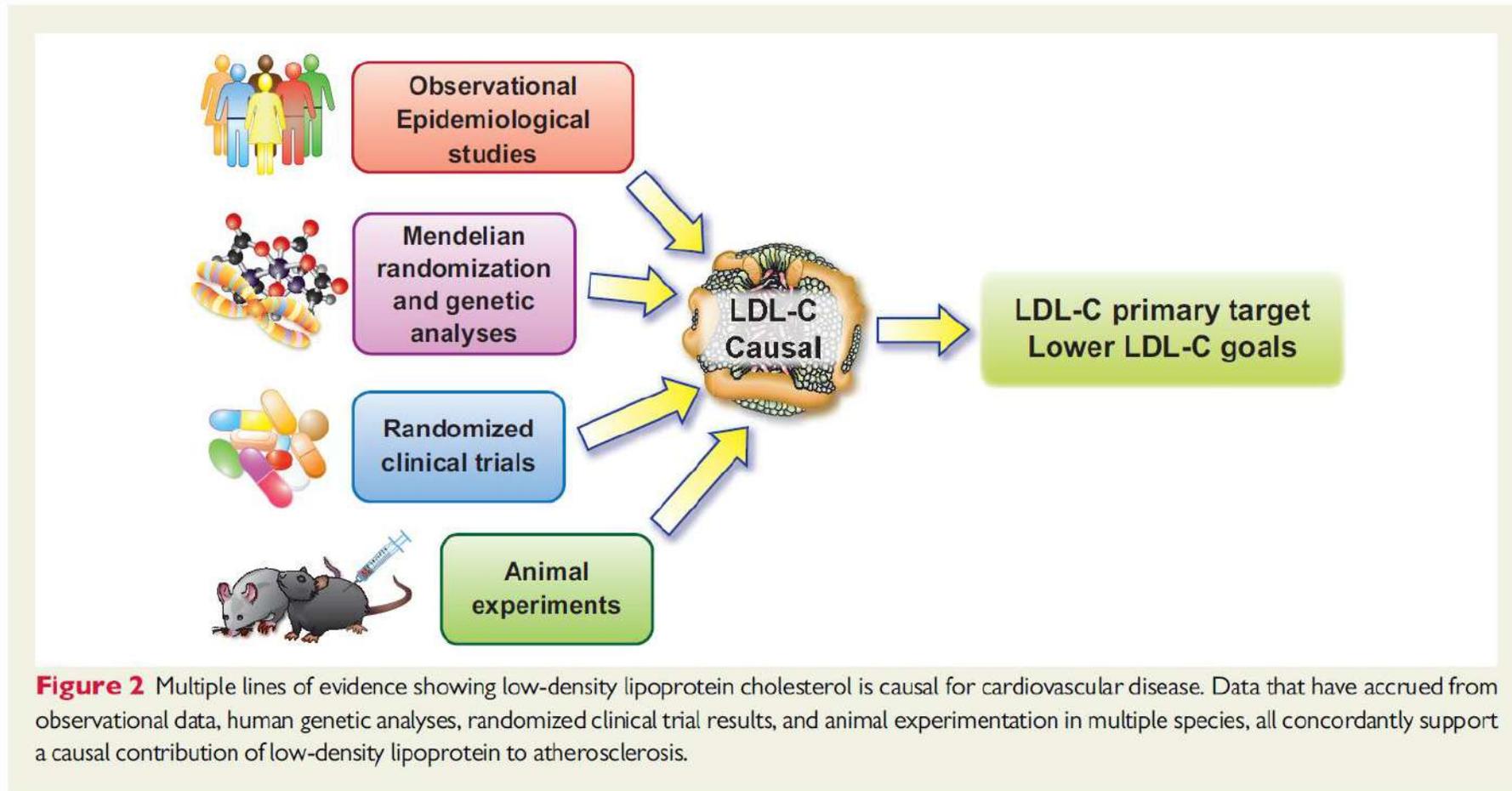
*Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).*

# Ridurre il rischio CV globale nel diabete

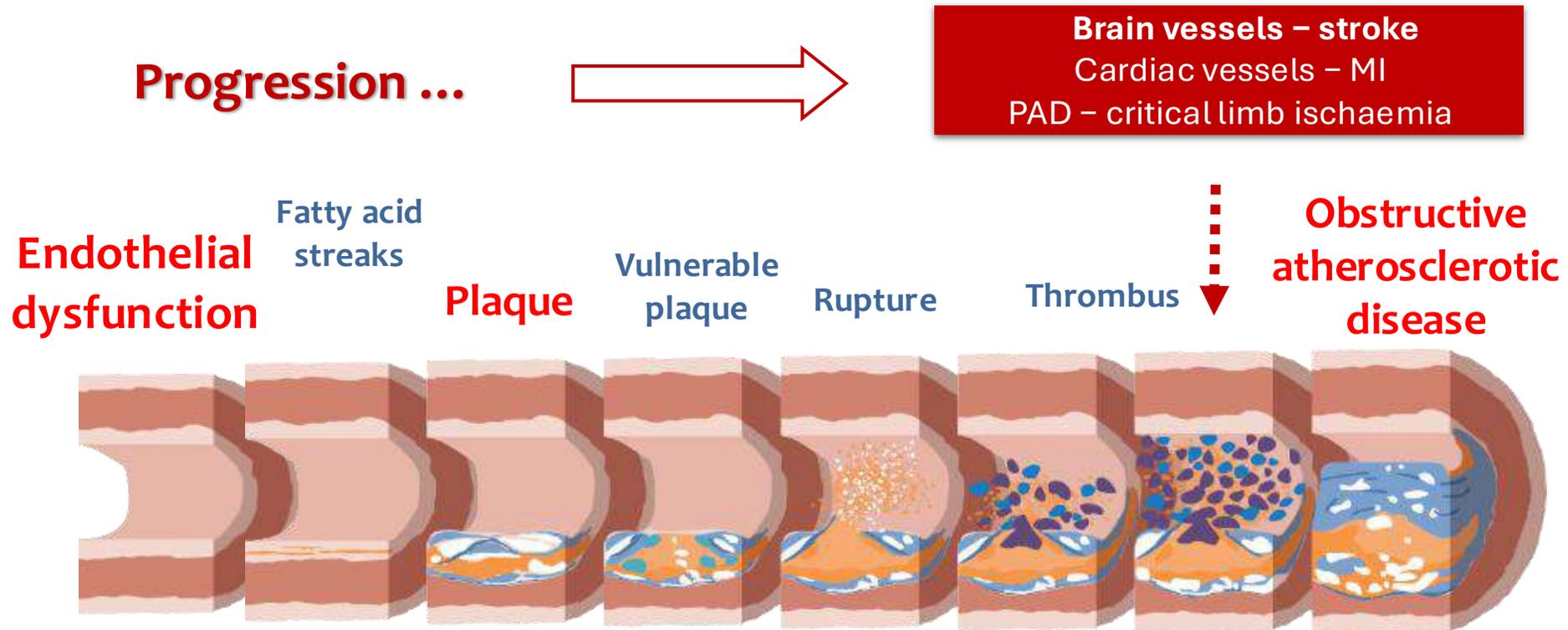


- ✓ L'obiettivo principale del trattamento della persona con diabete è quello di prevenire/ridurre le complicanze.
- ✓ La gestione deve essere pertanto multifattoriale non potendo prescindere dal trattamento dei fattori di rischio, incluso l'assetto lipidico.
- ✓ In considerazione del ruolo patogenetico del colesterolo LDL nello sviluppo dell'ASCVD, esso rappresenta l'obiettivo principale della terapia ipolipemizzante.
- ✓ Per un'ottimale gestione della malattia diabetica, appare necessaria una riduzione intensiva, tempestiva e prolungata dei livelli di LDL.

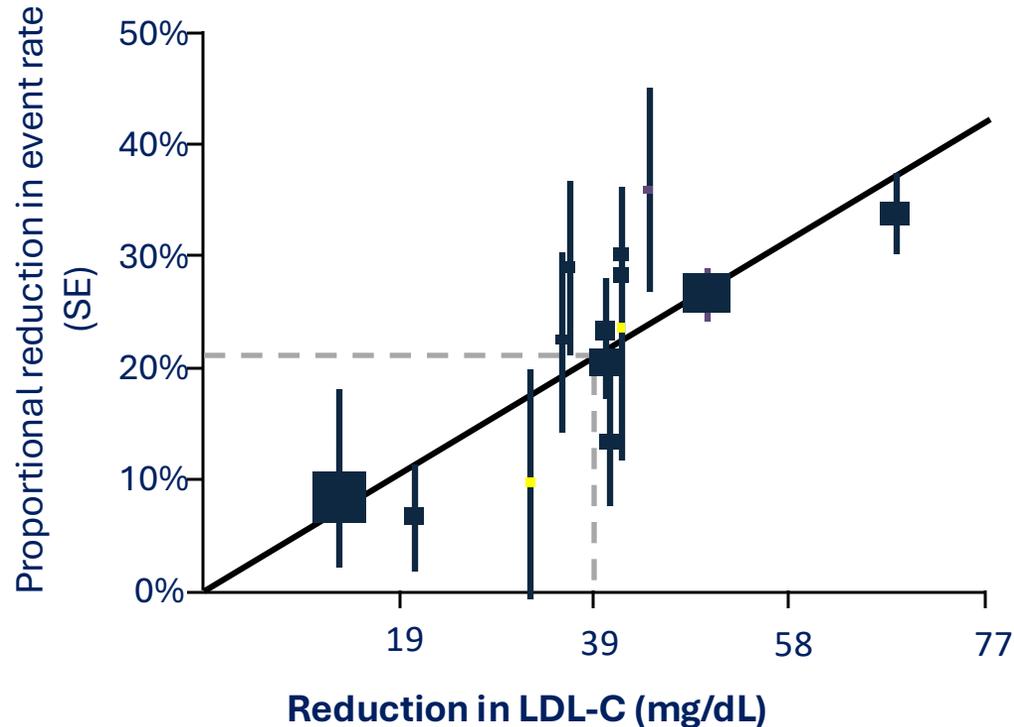
# Colesterolo LDL: fattore causale della patologia cardiovascolare aterosclerotica



# LDL-C implicato in ogni stadio della formazione della placca aterosclerotica



# La riduzione dell' LDL riduce gli eventi CV senza effetto plateau o curva a J



Il trattamento intensivo della ipercolesterolemia riduce gli eventi CV proporzionalmente ai valori di LDL-C raggiunti

**The lower, the better**

Le evidenze disponibili indicano che una riduzione **intensiva, tempestiva e prolungata** dei livelli di colesterolo LDL previene o ritarda la comparsa delle malattie cardiovascolari.

# Linee Guida ESC 2023 per la stratificazione del rischio introducono lo Score2-Diabetes

## Stratificazione del rischio cardiovascolare

<b>Very high CV risk</b>	Patients with T2DM with: <ul style="list-style-type: none"><li>• Clinically established ASCVD or</li><li>• Severe TOD or</li><li>• 10-year CVD risk <math>\geq 20\%</math> using SCORE2-Diabetes</li></ul>
<b>High CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"><li>• 10-year CVD risk 10 to <math>&lt; 20\%</math> using SCORE2-Diabetes</li></ul>
<b>Moderate CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"><li>• 10-year CVD risk 5 to <math>&lt; 10\%</math> using SCORE2-Diabetes</li></ul>
<b>Low CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"><li>• 10-year CVD risk <math>&lt; 5\%</math> using SCORE2-Diabetes</li></ul>

## Target LDL-C

### Rischio CV molto alto

Riduzione del **LDL-C  $\geq 50\%$**  dal basale e un obiettivo di LDL-C  $< 1.4$  mmol/L ( **$< 55$  mg/dL**)

### Rischio CV alto

Riduzione del **LDL-C  $\geq 50\%$**  dal basale e un obiettivo di LDL-C  $< 1.8$  mmol/L ( **$< 70$  mg/dL**)

### Rischio moderato

Obiettivo di LDL-C  $< 2.6$  mmol/L ( **$< 100$  mg/dL**)

# In Italia la maggior parte dei pazienti Diabetici tipo 2 è a rischio cardiovascolare alto e molto alto

Pintaudi et al. *Cardiovasc Diabetol* (2021) 20:59  
<https://doi.org/10.1186/s12933-021-01251-4>

Cardiovascular Diabetology

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Clinical profiles and quality of care of subjects with type 2 diabetes according to their cardiovascular risk: an observational, retrospective study



Basilio Pintaudi<sup>1</sup>, Alessia Scatena<sup>2</sup>, Gabriella Piscitelli<sup>3</sup>, Vera Frison<sup>4</sup>, Salvatore Corrao<sup>5</sup>, Valeria Manicardi<sup>6</sup>, Giusi Graziano<sup>7</sup>, Maria Chiara Rossi<sup>7</sup>, Marco Gallo<sup>8</sup>, Domenico Mannino<sup>9</sup>, Paolo Di Bartolo<sup>10</sup> and Antonio Nicolucci<sup>1\*</sup>

Studio osservazionale, retrospettivo italiano che ha valutato la distribuzione e le caratteristiche cliniche di soggetti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) in cura presso **258 centri diabetologici** italiani inclusi nelle iniziative degli annali AMD.

**473.740** pazienti con DMT2

**78.5%** era a rischio cardiovascolare molto alto

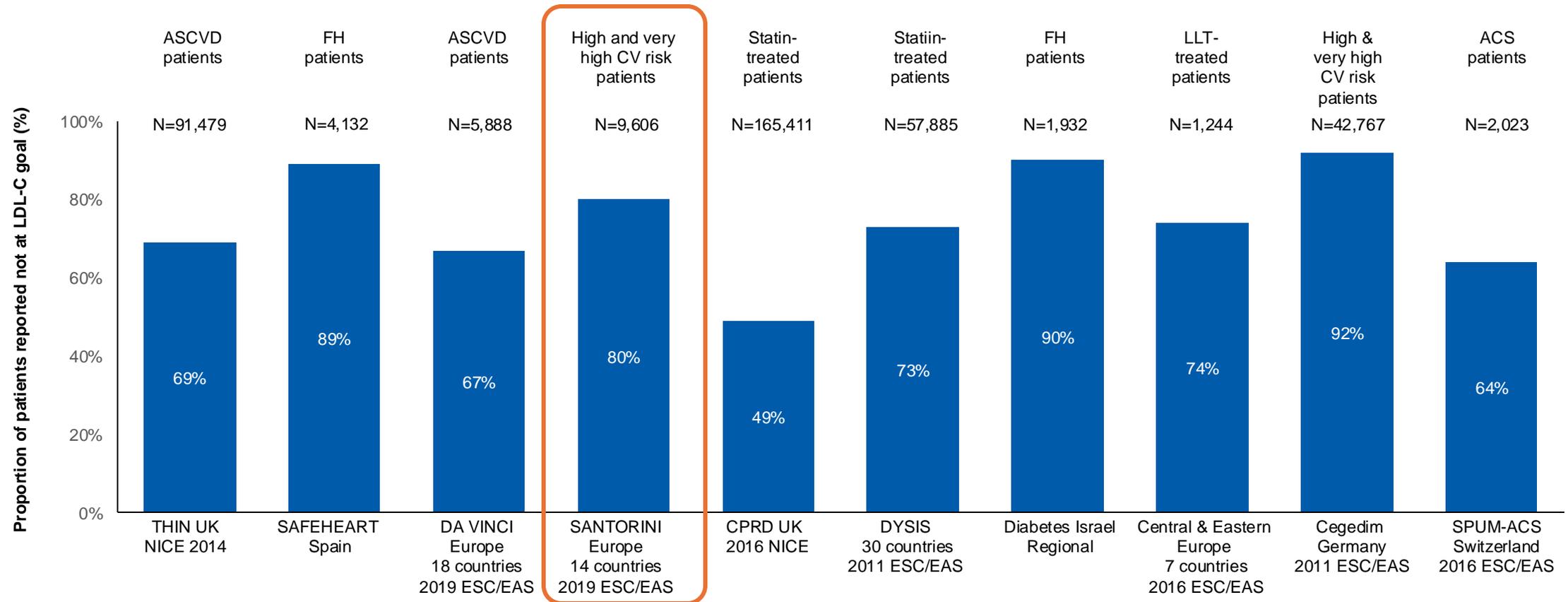
**20.9%** era a rischio cardiovascolare alto

**0.6%** era a rischio cardiovascolare moderato

26.4% retinopatia  
39.5% albuminuria  
18.7% precedente evento cardiovascolare importante  
39.0% aveva danni agli organi  
89.1% aveva tre o più fattori di rischio

# Solo una minoranza dei pazienti raggiunge gli obiettivi di trattamento

Secondo numerosi studi, la maggioranza dei pazienti trattati con LLT per ipercolesterolemia o dislipidemia mista non raggiunge gli obiettivi di LDL-C raccomandati



**ACS**, acute coronary syndrome; **ASCVD**, atherosclerotic cardiovascular disease; **CV**, cardiovascular; **FH**, familial hypercholesterolaemia; **LDL-C**, low-density lipoprotein cholesterol; **LLT**, lipid-lowering therapy

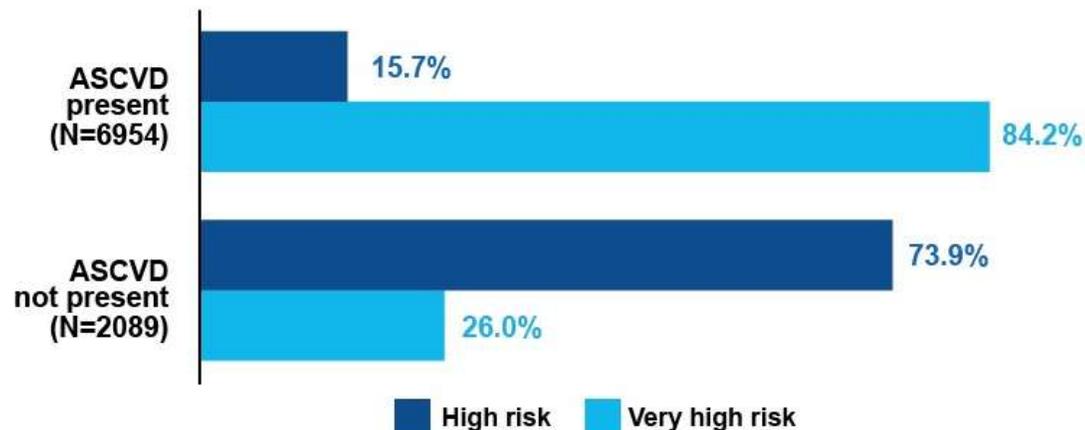
1. Steen DL, et al. *BMJ Open*. 2017;7:e013255.
2. de Isla LP, et al. *JACC*. 2016;67:1278–1285.
3. Ray KK, et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1279–1289.
4. Ray KK, et al. ESC congress 2021; poster 80441.
5. Akyea RK, et al. *Heart*. 2019;0:1–7.
6. Gitt AK, et al. *Atherosclerosis*. 2016;255:200–209.
7. Zafrir B, et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:867–875.
8. Petrov I, et al. *Adv Ther*. 2019;36:608–20.
9. März W, et al. *Atherosclerosis*. 2018;268:99–107.
10. Gencer B, et al. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006537.
11. Mach F, et al. *Eur Heart J*. 2019;41(1):111–188.

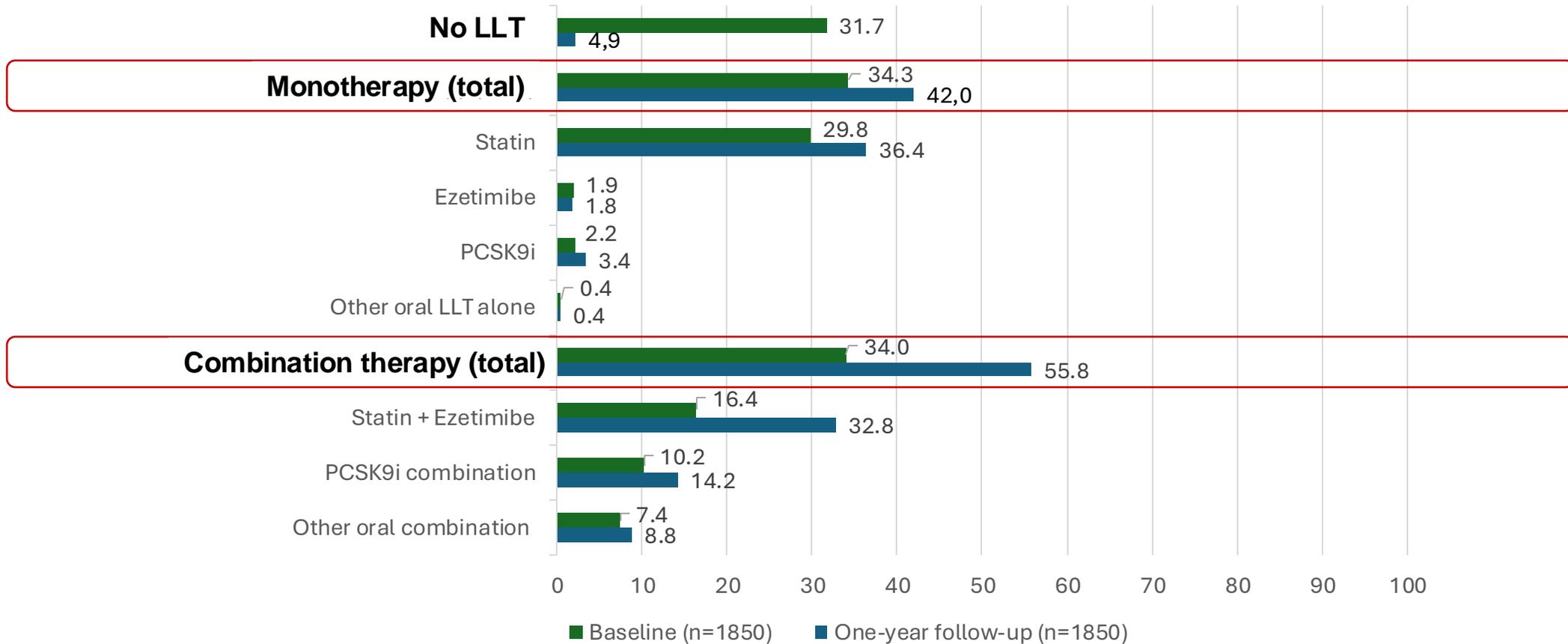
## Primo studio osservazionale europeo che ha valutato la gestione dei pazienti con ipercolesterolemia dopo le Linee Guida ESC/EAS 2019

### Obiettivo

Descrivere le caratteristiche e i pattern del trattamento ipolipemizzante di pazienti a rischio CV alto e molto alto gestiti nella pratica clinica

- ❖ Studio osservazionale prospettico
- ❖ 14 nazioni europee, 623 siti
- ❖ **9044 pazienti** a rischio alto o molto alto con necessità di LLT
- ❖ Periodo di arruolamento: **marzo 2020 → febbraio 2021**



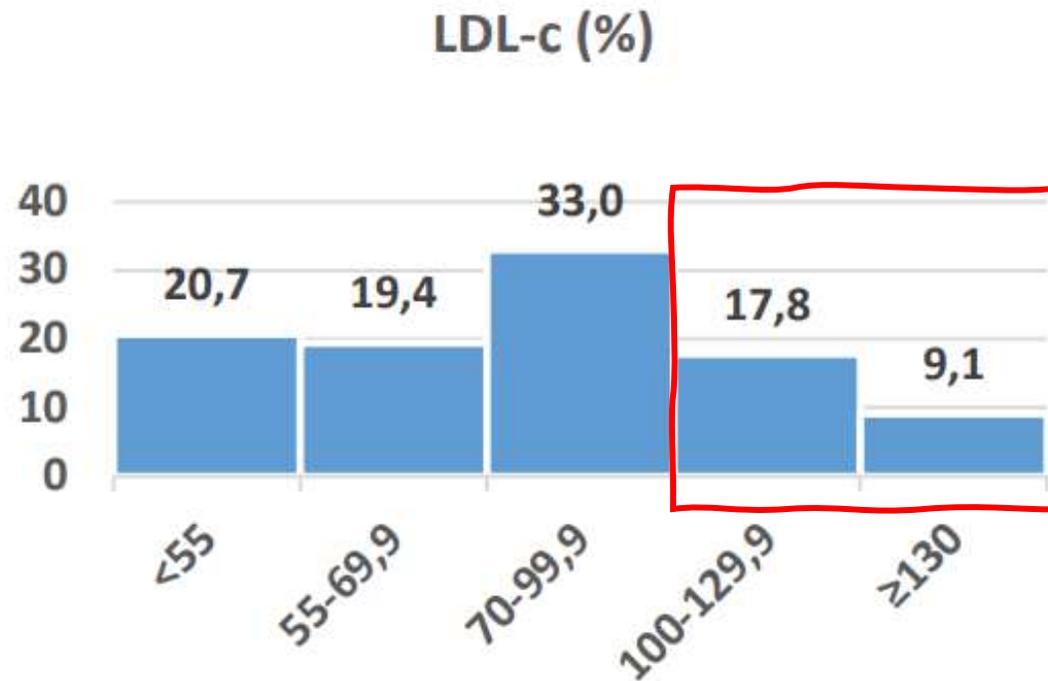


	Overall (N=1850)		High risk (N=436)		Very high risk (N=1414)	
	Baseline	1-year follow-up	Baseline	1-year follow-up	Baseline	1-year follow-up
LDL-C, mg/dL, mean (SD)	97.9 (49.3)	73.1 (35.1)	110.1 (54.4)	89.1 (40.1)	94.2 (46.9)	68.2 (31.9)
<b>Patients at LDL-C goal, %</b>	<b>20.8</b>	<b>34.9</b>	<b>22.3</b>	<b>33.9</b>	<b>20.4</b>	<b>36.1</b>

-  Overall, LDL-C was reduced in both risk groups at follow-up versus baseline
-  Among patients with available LDL-C data, more patients reached their LDL-C goals at follow-up versus baseline

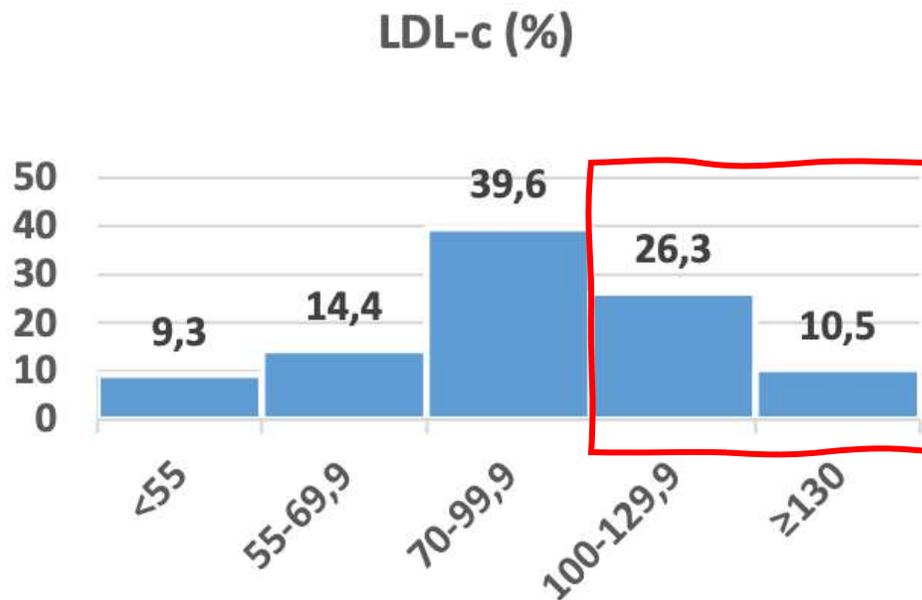
**Combination therapy rather than monotherapy should be considered as standard of care for high- and in particular for very high-risk patients**

# Diabete mellito di tipo 2



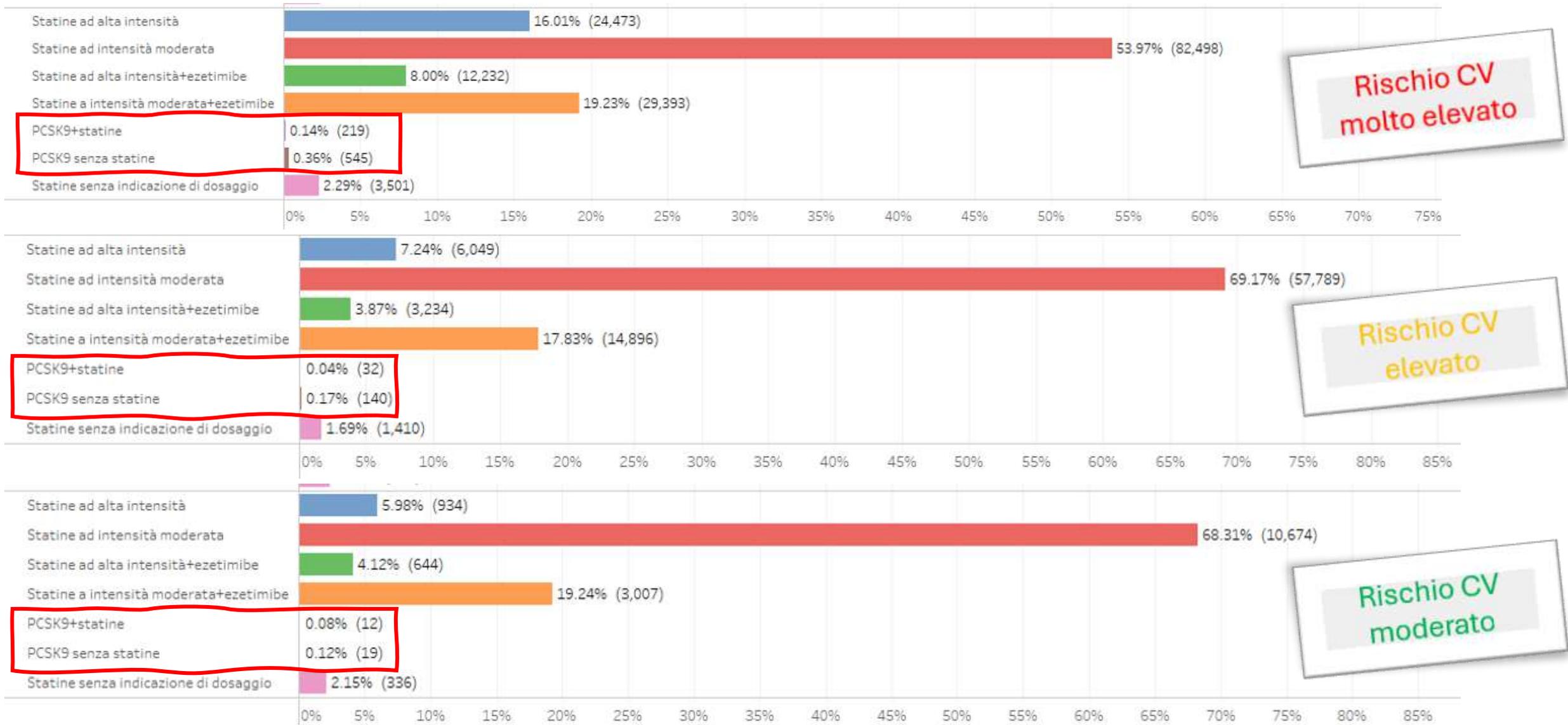
Indicatore	Denominatore	%	Gold standard (25° percentile)
Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di colesterolo LDL ≥100 mg/dl	Soggetti con colesterolo LDL ≥100 mg/dl (n=122.228)	43,2	31,9
Soggetti con colesterolo LDL ≥100 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti	Soggetti trattati con ipolipemizzanti (n=323.347)	21,5	18,9

# Diabete mellito di tipo 1

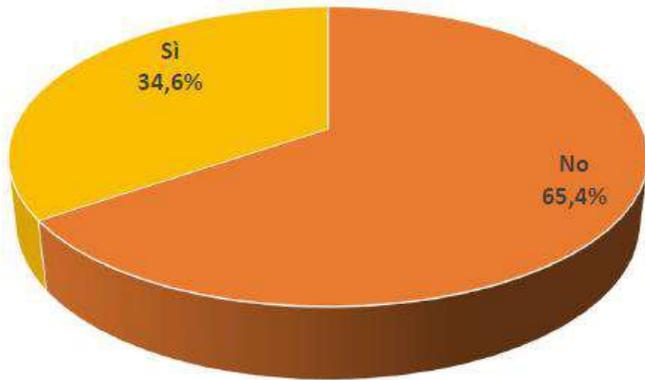


Indicatore	Denominatore	%	Gold standard (25° percentile)
Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di colesterolo LDL $\geq 100$ mg/dl (%)	Soggetti con colesterolo LDL $\geq 100$ mg/dl (n=12.727)	62,2	53,6
Soggetti con colesterolo LDL $\geq 100$ mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%)	Soggetti trattati con ipolipemizzanti (n=16.505)	29,2	25,5

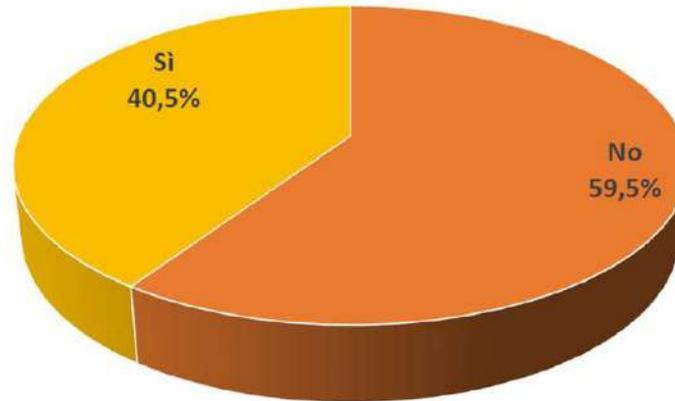
# Tipologia di trattamento in base alla classe di rischio CV



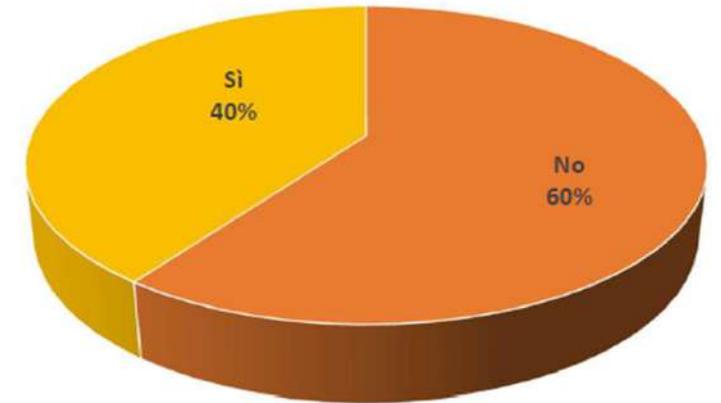
No credenziali  
AIFA

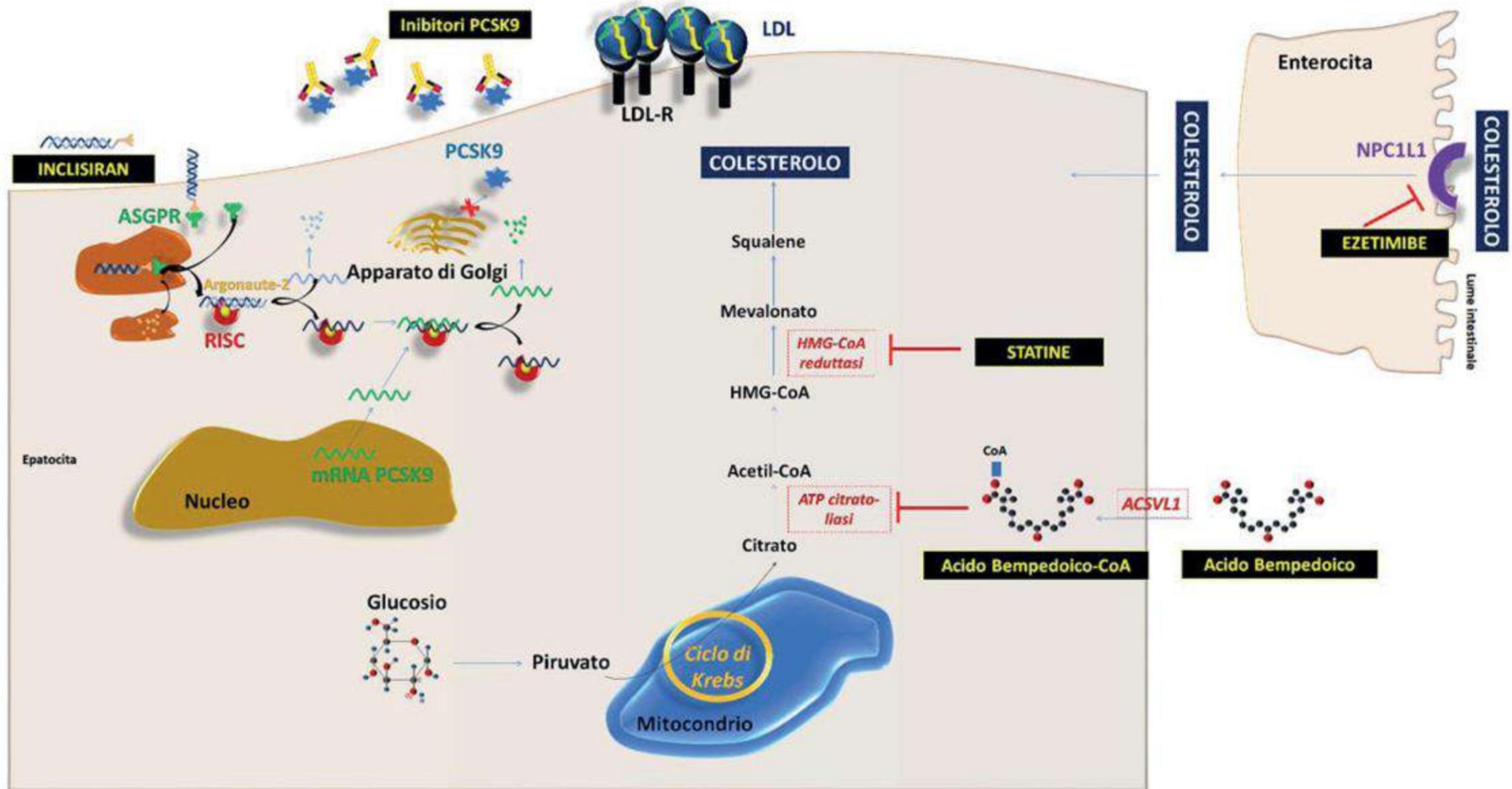


No ambulatorio  
dedicato



Centro non abilitato





# Effetto associazione statina + ezetimibe

*Efficacia di ezetimibe in associazione con simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina rispetto al raddoppio delle dosi di statina nel miglioramento dei parametri lipidici (da Averna et al., 2010; Stein et al., 2004; Bays et al., 2011, mod.)<sup>5-7</sup>.*

Variazione rispetto al basale	SIMVASTATINA <sup>5</sup>		ATORVASTATINA <sup>6</sup>		ROSUVASTATINA <sup>7</sup>	
	Raddoppio dose statina	Associazione	Raddoppio dose statina	Associazione	Raddoppio dose statina	Associazione
Riduzione C-LDL	-12%	<b>-27%</b>	-8,6%	<b>-22,8%</b>	-5,7%	<b>-21%</b>
% pazienti a target	+25%	<b>+73%</b>	+7%	<b>+22%</b>	+30,9%	<b>+59,4%</b>
Riduzione colesterolo totale	-7,5%	<b>-16,9%</b>	-6,1%	<b>-17,3%</b>	-3,9%	<b>-12,6%</b>
Variazione C-HDL	-1%	<b>+2%</b>	+1,3%	<b>+2,1%</b>	+1,7%	<b>-0,5%</b>
Variazione trigliceridi	+6%	<b>+1%</b>	-3,9%	<b>-9,3%</b>	-3,2%	<b>-6,3%</b>
Apolipoproteina B	-	-	-15,2%*	<b>-25,8%*</b>	-4,4%	<b>-13,8%</b>

\* Dato rilevato dopo 14 settimane di terapia.

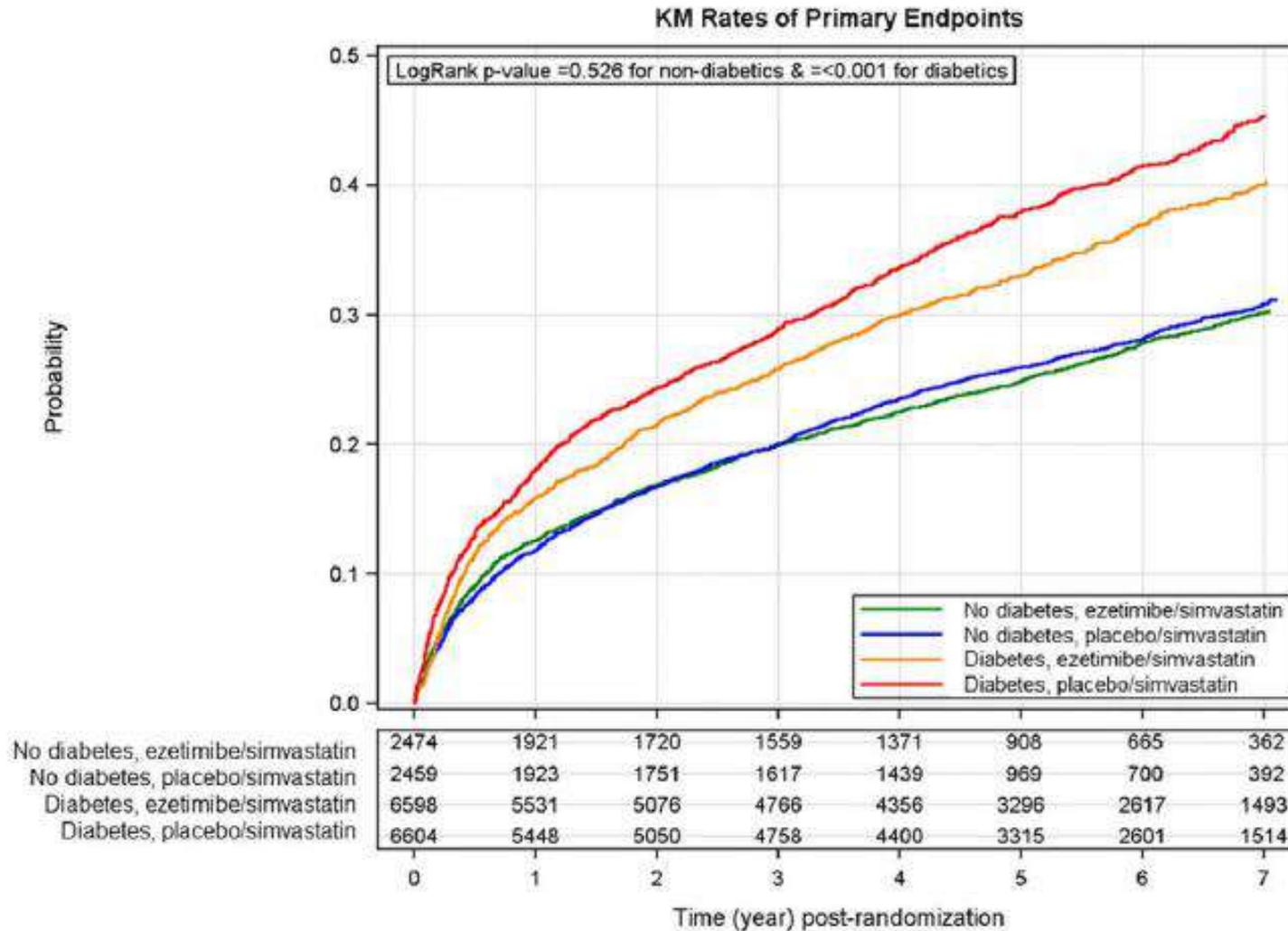
# Beneficio maggiore nei diabetici

Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

**Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus**

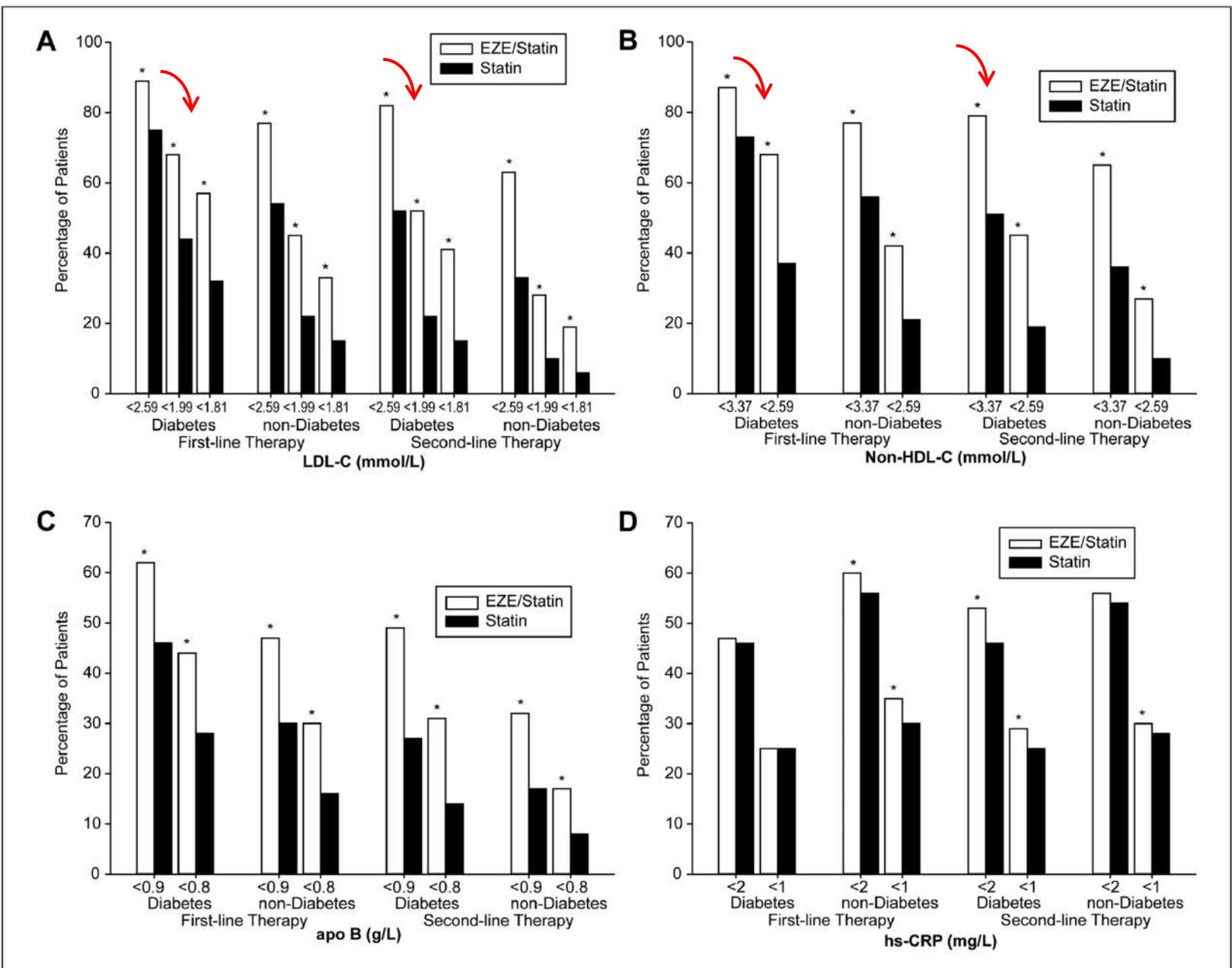
Results From IMPROVE-IT



# Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes

John R Guyton<sup>1</sup>, D John Betteridge<sup>2</sup>, Michel Farnier<sup>3</sup>, Lawrence A Leiter<sup>4</sup>, Jianxin Lin<sup>5</sup>, Arvind Shah<sup>5</sup>, Amy O Johnson-Levonas<sup>5</sup> and Philippe Brudi<sup>6</sup>

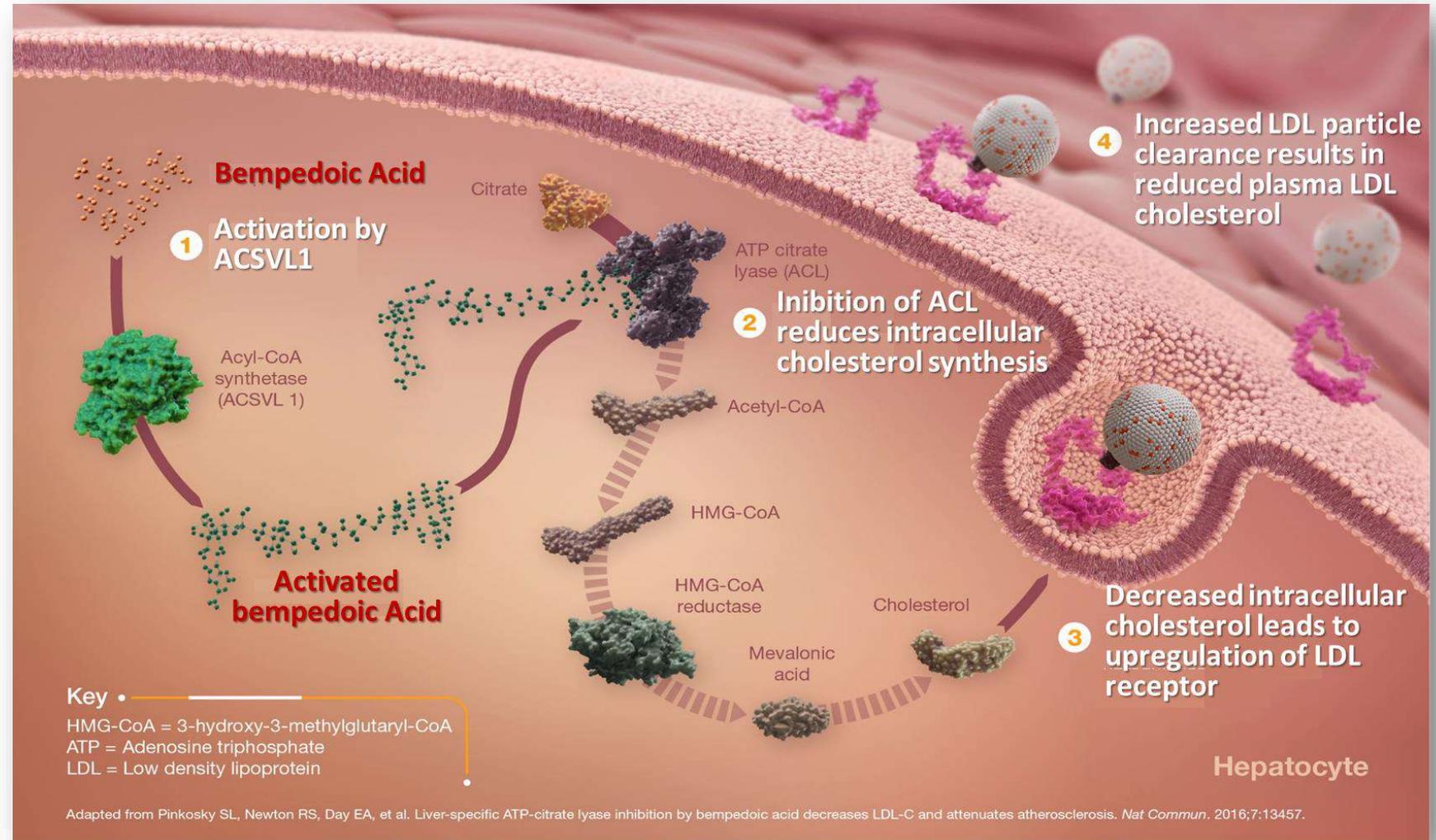
Diabetes & Vascular Disease Research  
8(2) 160-172  
© The Author(s) 2011  
Reprints and permission: sagepub.  
co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1479164111406457  
dvr.sagepub.com  
SAGE



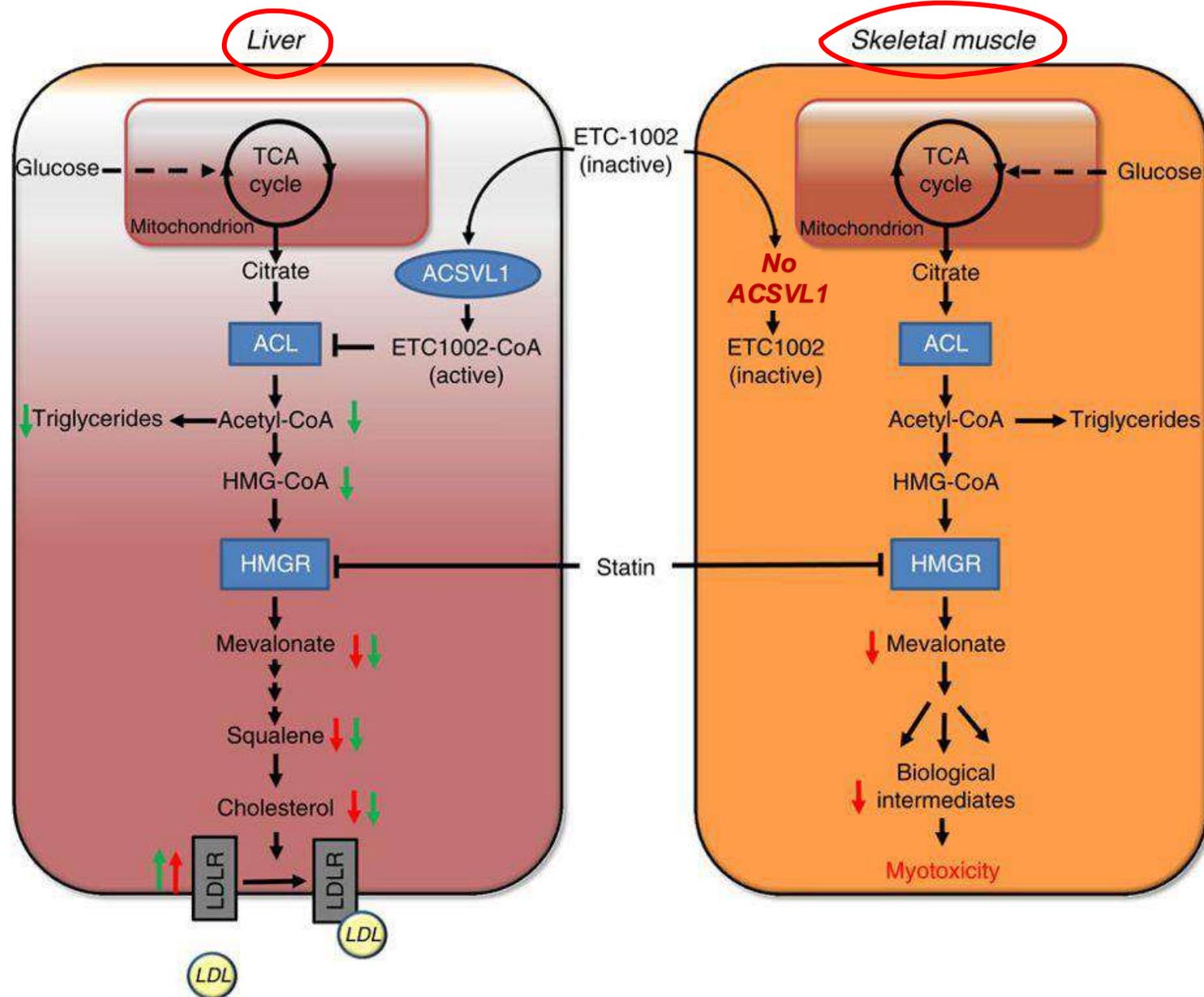
**Figure 1.** Percentage of patients by diabetes status and first- or second-line therapy who achieved specified levels of LDL-C (A), non-HDL-C (B), apoB (C), and hs-CRP (D) at study endpoint. Asterisks over columns refer to point estimate of odds ratio attaining recommended level taking ezetimibe/statin versus statin is greater than 1; both limits of the 95% CI on odds ratio exceed 1.

# Il meccanismo d'azione dell'acido bempedoico è complementare ma distinto da quello delle statine e delle altre LLT

- ✓ Attivato principalmente a livello epatico, l'acido bempedoico inibisce l'enzima ATP citrato liasi (ACL) nella via di sintesi del colesterolo, a monte rispetto al target delle statine
- ✓ La conseguente sovra-regolazione dei recettori per le LDL determina un'umentata captazione di LDL da parte delle cellule epatiche con relativa riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL



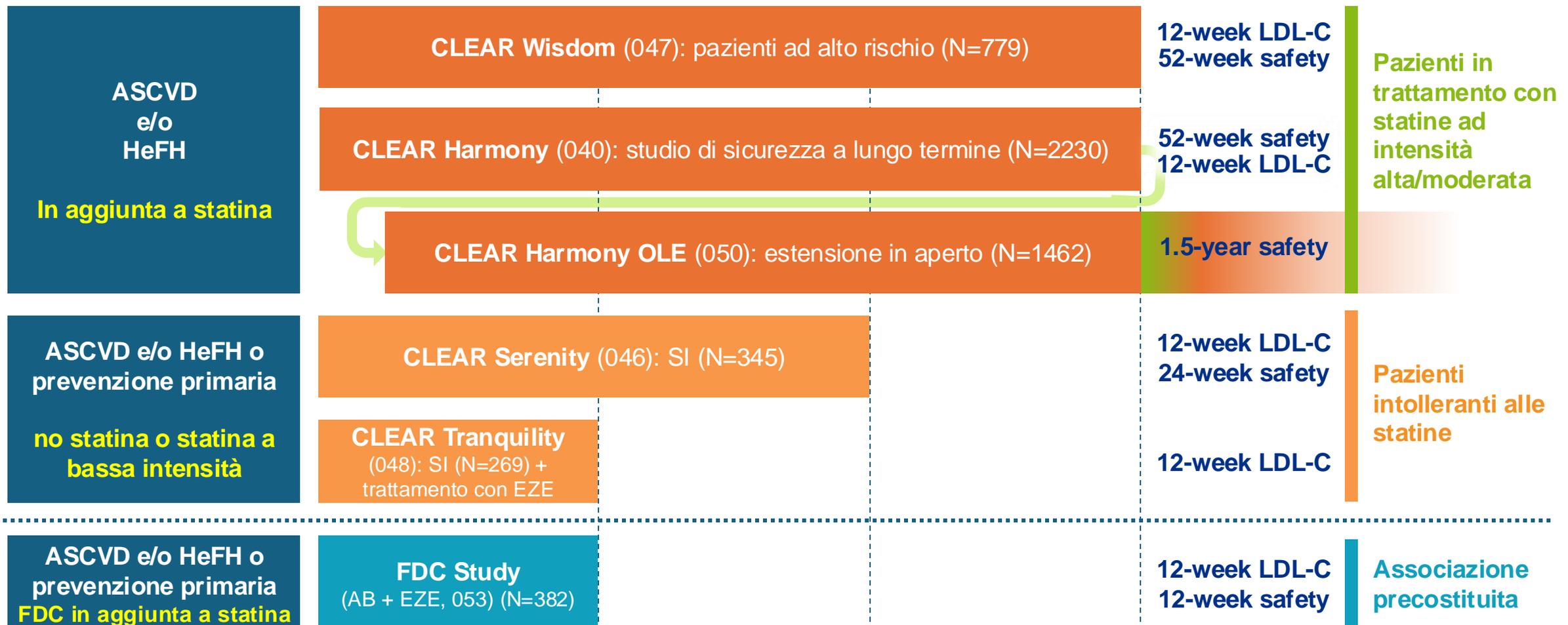
# L'Acido Bempedoico non è attivato nel muscolo scheletrico



ASCVL1 is found primarily in the liver and is **not detectable in skeletal muscle**.

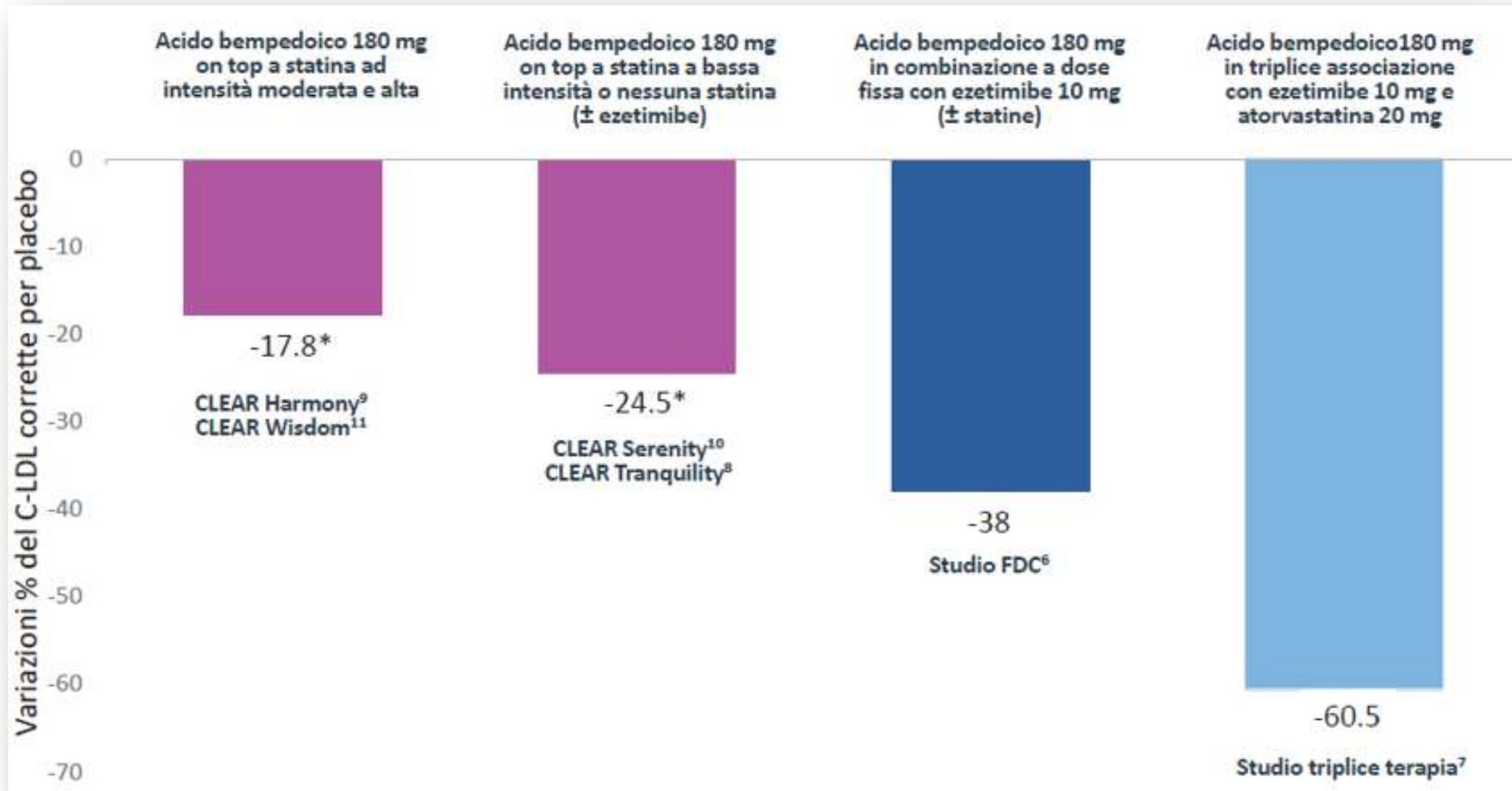
Therefore, bempedoic acid is not expected to cause muscle-related adverse effects that are associated with statins.

# Acido Bempedoico: studi clinici



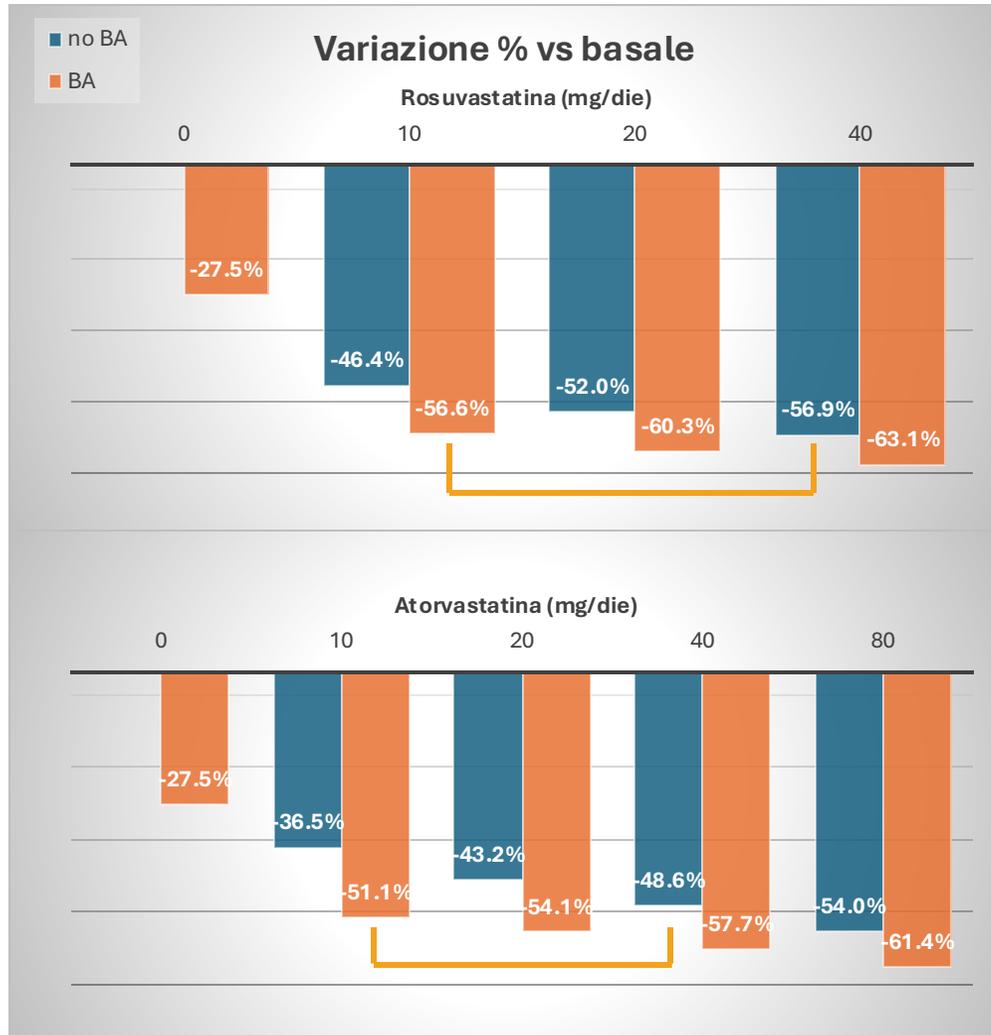
ASCVD = malattia cardiovascolare su base aterosclerotica; AB = acido bempedoico; EZE = ezetimibe; HeFH = ipercolesterolemia familiare eterozigote; LDL-C Colesterolo LDL; OLE = open-label extension; SI = statino-intolleranti

# Acido bempedoico e riduzione dei livelli di C-LDL



# Effetti farmacodinamici della combinazione acido bempedoico+statina

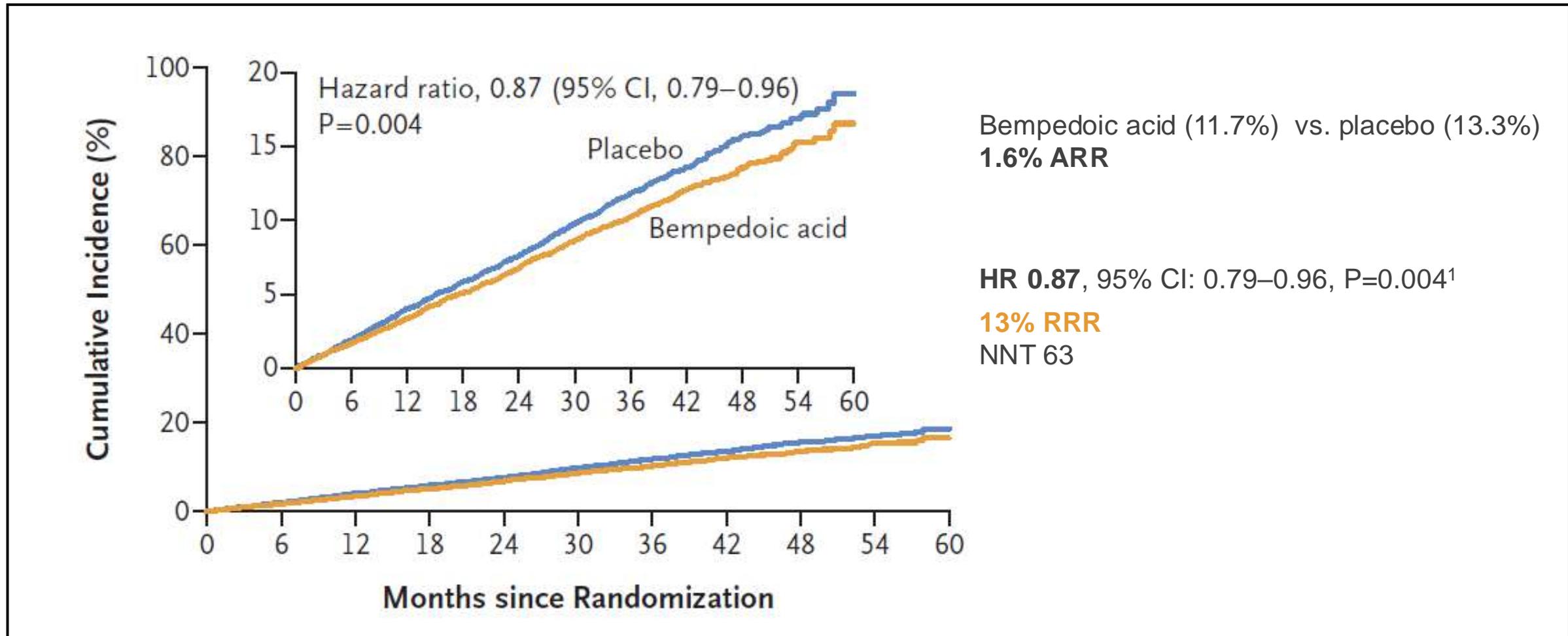
## Previsioni da un modello dose-risposta



- ✓ Si può prevedere che la combinazione dell'acido bempedoico con la dose più bassa di ciascuna statina consenta di raggiungere riduzioni dei livelli di LDL-C simili a quelle che si avrebbero quadruplicando la dose della statina in monoterapia.
- ✓ Questi risultati suggeriscono che la combinazione di acido bempedoico con una statina al più basso dosaggio possa consentire di trattare i pazienti che richiedono un'intensificazione della terapia ipolipemizzante evitando gli eventi avversi associati all'uso di statine ad alto dosaggio.

# CLEAR Outcomes

## Primary CV Endpoint: MACE-4

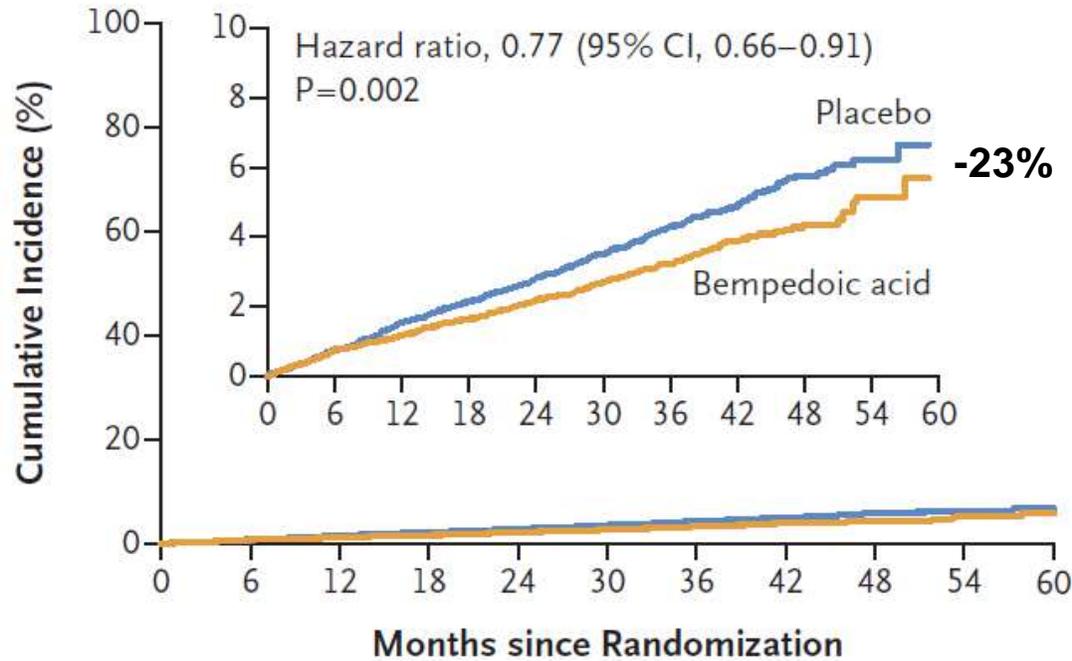


- The primary efficacy endpoint (MACE-4) is the time to first occurrence of an adjudicated event for a composite that includes **death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularisation**.
- **All RRR % and hazard ratios (HR) in publicly available sources have been rounded;**
- **ARR**, absolute risk reduction; **CI**, confidence interval; **HR**, hazard ratio; **MACE**, major adverse cardiovascular events; **NNT**, number needed to treat; **RRR**, relative risk reduction;

# CLEAR Outcomes

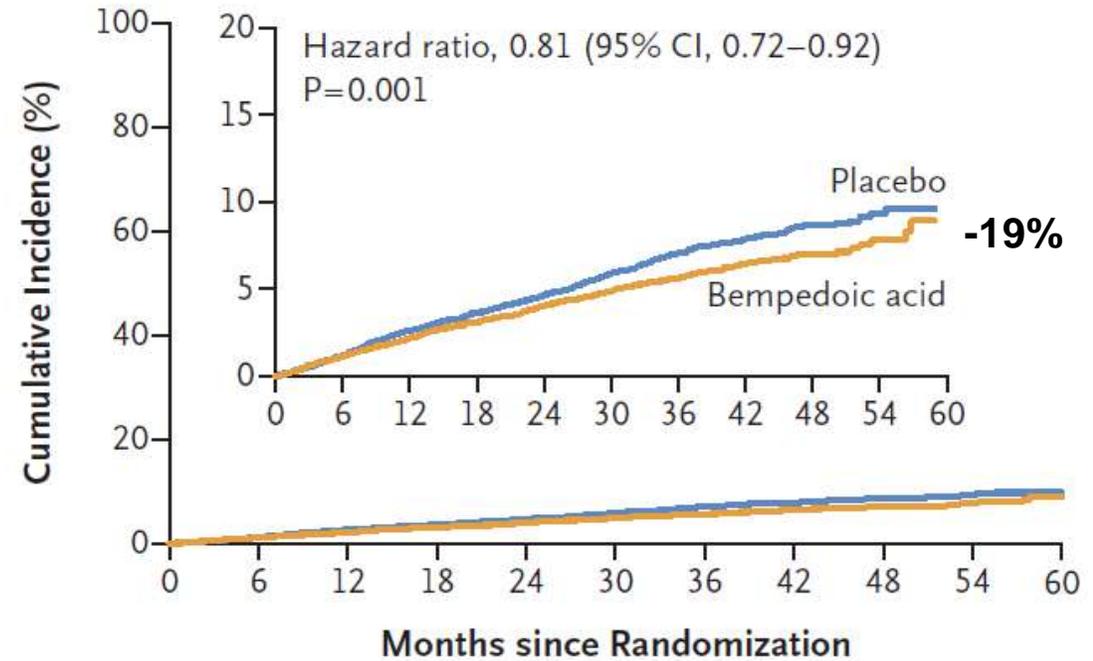
## Key Secondary CV Endpoints

### Fatal or Nonfatal Myocardial Infarction



ARR 1.1%

### Coronary Revascularization



ARR 1.4%

- All RRR % and hazard ratios (HR) in publicly available sources have been rounded;
- ARR, absolute risk reduction; CI, confidence interval; MACE, major adverse cardiovascular events; RRR, relative risk reduction;

# CLEAR Outcomes

## No Increase in AE in Bempedoic Acid Compared to Placebo



There were no increases in AEs, serious AEs and AEs leading to discontinuation



Bempedoic acid was not associated with increased risk of muscle safety events.



New onset diabetes mellitus was numerically lower in the bempedoic acid group compared to placebo in all patients without diabetes, and remained lower in those further categorized with prediabetes or normoglycemia at baseline.



Events of gout were higher in patients who had elevated uric acid levels at baseline and received bempedoic acid

- However, there was no increase in patients stopping treatment due to gout
- Patients should be monitored for signs and symptoms of hyperuricemia and initiate treatment with urate lowering drugs as appropriate

Adverse Event	BA n (%)	Placebo n (%)
At least 1 serious AE	1767 (25.2)	1733 (24.9)
At least 1 AE leading to IMP discontinuation	759 (10.8)	722 (10.4)
Myalgia	393 (5.6)	471 (6.8)
New onset diabetes	621 (16.1)	640 (17.1)
Gout/gouty arthritis	na (3.2)	na (2.2)
Discontinuation of study due to gout	8 (0.1)	2 (<0.1)
Elevated hepatic enzymes	317 (4.5)	209 (3.0)
Renal impairment	802 (11.5)	599 (8.6)
Cholelithiasis	152 (2.2)	81 (1.2)

# Indicazioni terapeutiche Acido bempedoico

## **Ipercolesterolemia e dislipidemia mista**

Acido bempedoico 180 mg è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar 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 terapeutici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) con la dose massima tollerata di una statina
- ✓ in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.

## **Malattia cardiovascolare**

Acido bempedoico 180 mg è indicato negli adulti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica, per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:

- ✓ nei pazienti in trattamento con una dose massima tollerata di una statina con o senza ezetimibe  
oppure
- ✓ in monoterapia o in associazione a ezetimibe in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.

# Indicazioni terapeutiche Acido bempedoico/Ezetimibe

## **Ipercolesterolemia e dislipidemia mista**

Acido bempedoico/Ezetimibe 180/10 mg è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- ✓ in associazione a una statina nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) 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 terapeutici di C-LDL 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.

## **Malattia cardiovascolare**

Acido bempedoico/Ezetimibe 180/10 mg è indicato negli adulti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica, per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:

- ✓ nei pazienti in trattamento con una dose massima tollerata di una statina e non adeguatamente controllati con il trattamento con ezetimibe oppure,
- ✓ nei pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso e non adeguatamente controllati con il trattamento con ezetimibe oppure,
- ✓ nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di compresse distinte.

## Scheda di prescrizione Acido bempedoico 180 mg e Acido bempedoico/Ezetimibe 180/10 mg 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 ATTO

Statine alla massima dose tollerata oppure Intolleranza alle statine  
Ezetimibe oppure Intolleranza all'ezetimibe

#### Proposta terapeutica

**Acido bempedoico 180 mg** **Acido bempedoico/Ezetimibe 180/10 mg**

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 si indicare come \_\_\_\_\_

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

se si 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

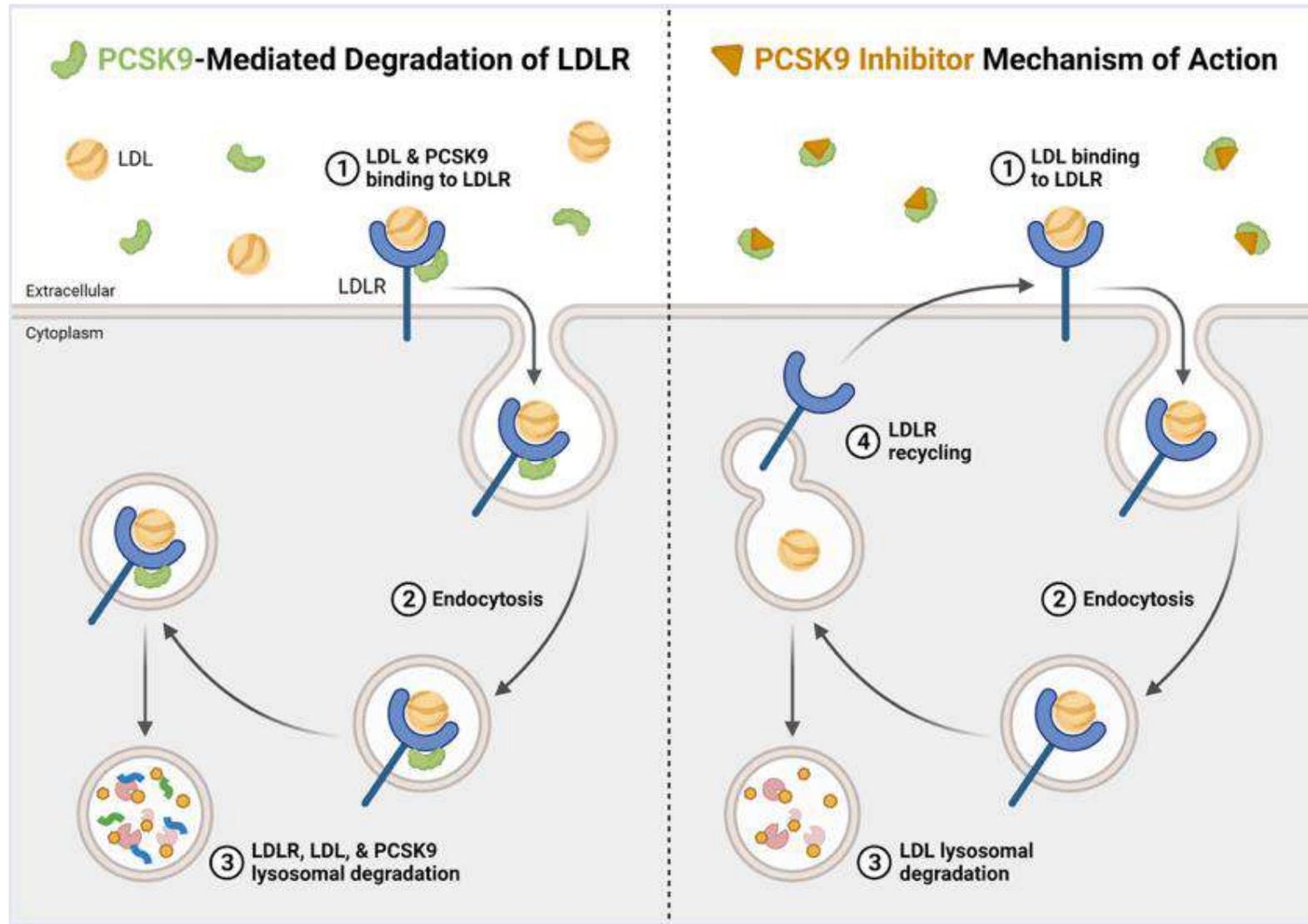
Si conferma l'eleggibilità del paziente al trattamento? NO SI

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 \_\_\_\_\_

# PCSK-9i meccanismo d'azione



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 4, 2017

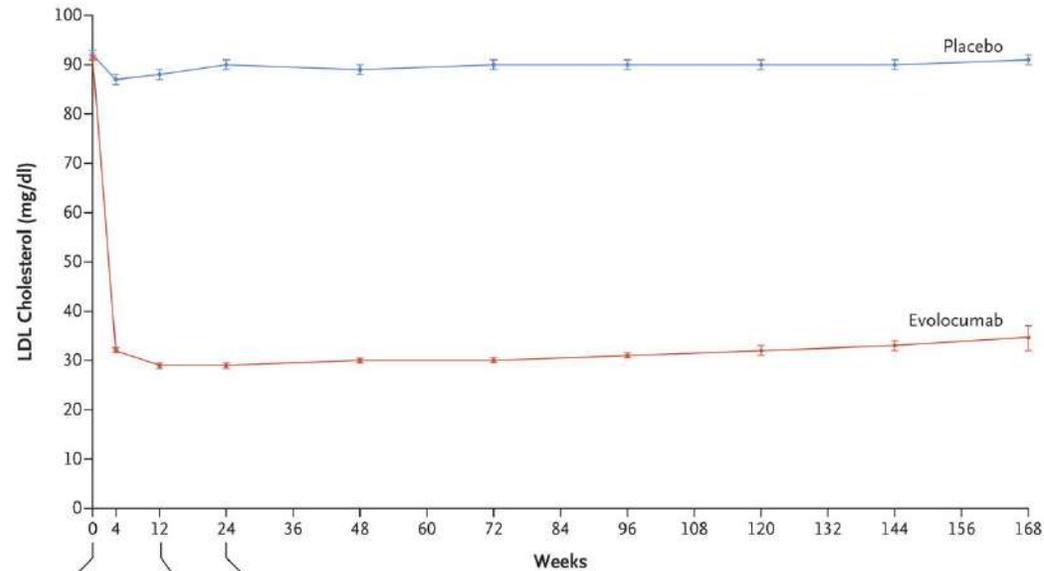
VOL. 376 NO. 18

## Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D.,  
Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Julia F. Kuder, M.A.,  
Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D., Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P.,  
and Terje R. Pedersen, M.D., for the FOURIER Steering Committee and Investigators\*

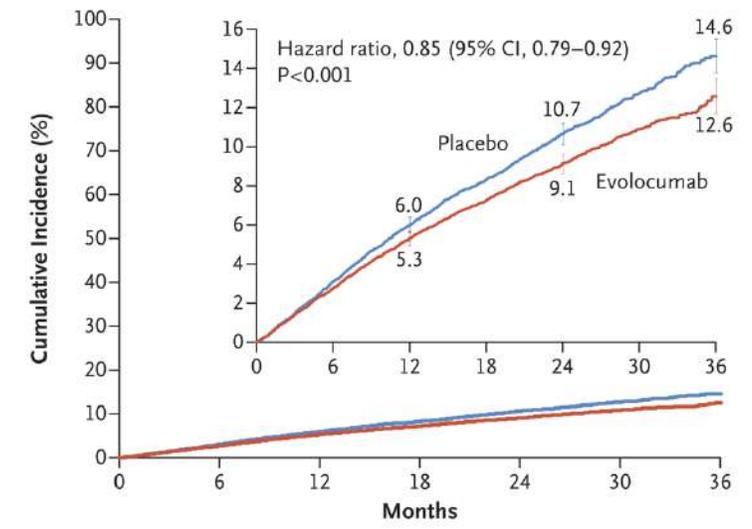
**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristics	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)
Age — yr	62.5±9.1	62.5±8.9
Male sex — no. (%)	10,397 (75.4)	10,398 (75.5)
White race — no. (%)†	11,748 (85.2)	11,710 (85.0)
Weight — kg	85.0±17.3	85.5±17.4
Region		
North America	2,287 (16.6)	2,284 (16.6)
Europe	8,666 (62.9)	8,669 (62.9)
Latin America	913 (6.6)	910 (6.6)
Asia Pacific and South Africa	1,918 (13.9)	1,917 (13.9)
Type of atherosclerosis‡		
Myocardial infarction — no. (%)	11,145 (80.9)	11,206 (81.3)
Median time from most recent previous myocardial infarction (IQR) — yr	3.4 (1.0–7.4)	3.3 (0.9–7.7)
Nonhemorrhagic stroke	2686 (19.5)	2651 (19.2)
Median time from most recent previous stroke (IQR) — yr	3.2 (1.1–7.1)	3.3 (1.1–7.3)
Peripheral artery disease — no. (%)	1,858 (13.5)	1,784 (12.9)
Cardiovascular risk factors		
Hypertension — no./total no. (%)	11,045/13,784 (80.1)	11,039/13,779 (80.1)
Diabetes mellitus — no. (%)	5,054 (36.7)	5,027 (36.5)
Current cigarette use — no./total no. (%)	3854/13,783 (28.0)	3923/13,779 (28.5)
Statin use — no. (%)§		
High intensity	9,585 (69.5)	9,518 (69.1)
Moderate intensity	4,161 (30.2)	4,231 (30.7)
Low intensity, unknown intensity, or no data	38 (0.3)	31 (0.2)
Ezetimibe — no. (%)	726 (5.3)	714 (5.2)
Other cardiovascular medications — no./total no. (%)		
Aspirin, P2Y <sub>12</sub> inhibitor, or both	12,766/13,772 (92.7)	12,666/13,767 (92.0)
Beta-blocker	10,441/13,772 (75.8)	10,374/13,767 (75.4)
ACE inhibitor or ARB, aldosterone antagonist, or both	10,803/13,772 (78.4)	10,730/13,767 (77.9)
Median lipid measures (IQR)		
LDL cholesterol — mg/dl	92 (80–109)	92 (80–109)
Total cholesterol — mg/dl	168 (151–188)	168 (151–189)
HDL cholesterol — mg/dl	44 (37–53)	44 (37–53)
Triglycerides — mg/dl	134 (101–183)	133 (99–181)
Lipoprotein(a) — nmol/liter	37 (13–166)	37 (13–164)



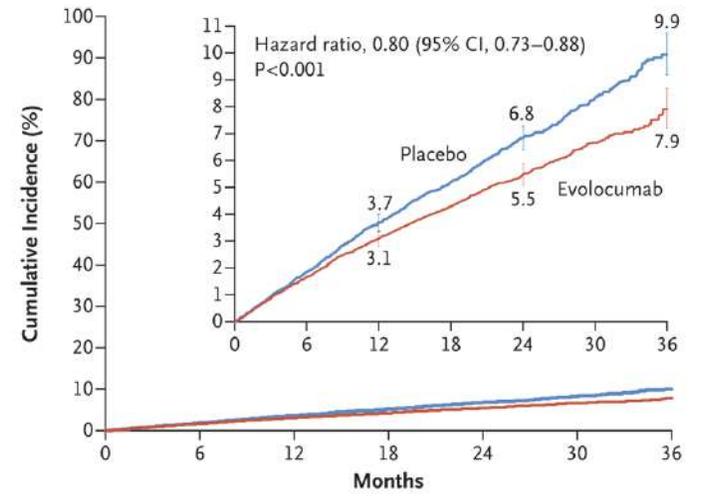
No. at Risk		0	4	12	24	48	72	96	120	144	168
Placebo		13,779	13,251	13,151	12,954	12,596	12,311	10,812	6926	3352	790
Evolocumab		13,784	13,288	13,144	12,964	12,645	12,359	10,902	6958	3323	768
Absolute difference (mg/dl)			54	58	57	56	55	54	52	53	50
Percentage difference			57	61	61	59	58	57	55	56	54
P value			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### A Primary Efficacy End Point



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36
Placebo		13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab		13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

### B Key Secondary Efficacy End Point

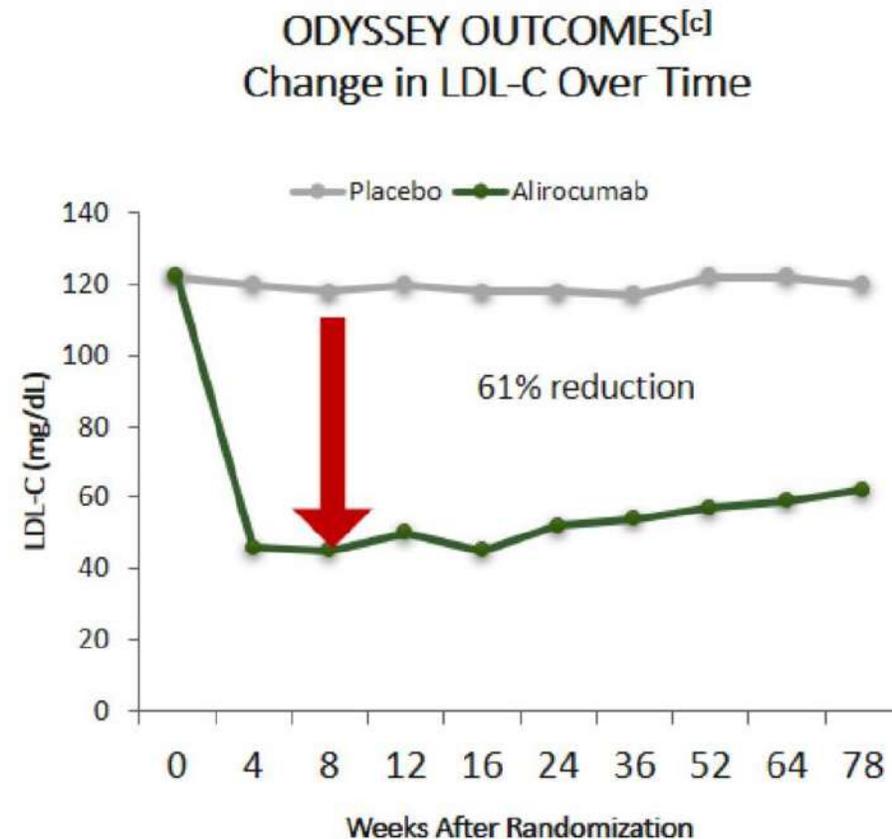
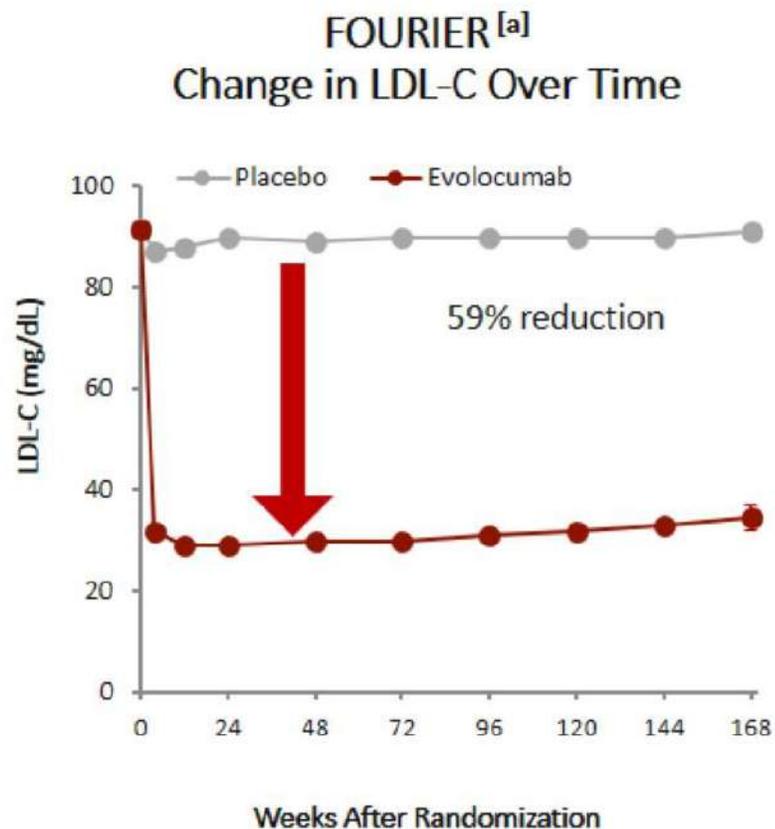


No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36
Placebo		13,780	13,449	13,142	12,288	7944	3893	731
Evolocumab		13,784	13,501	13,241	12,456	8094	3935	724

# Results of PCSK9 Inhibitors on LDL-C Levels

## *FOURIER and ODYSSEY OUTCOMES*

- PCSK9 inhibitor use in high-risk patients reduced LDL-C levels from baseline by 50% to 60%<sup>[a,b]</sup>

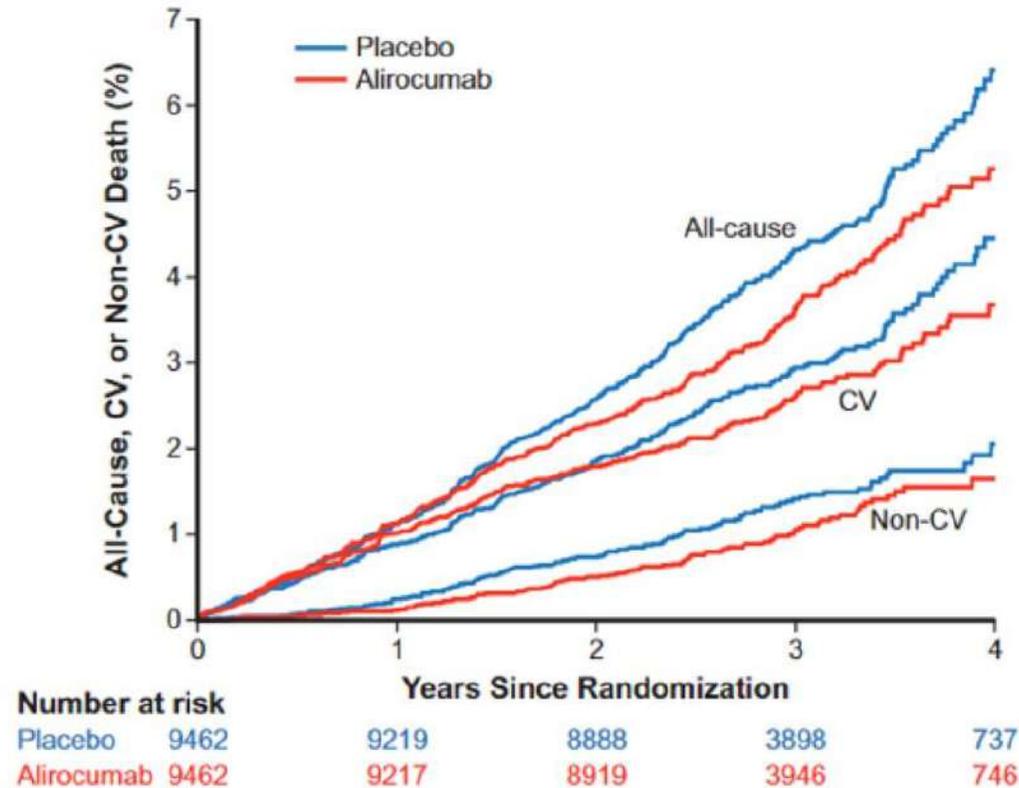


a. Sabatine M, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722; b. Steg PG, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-2107; c. Robinson JG, et al. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-1499.

# All-Cause Mortality and LDL-C Levels

## *ODYSSEY OUTCOMES*

### ODYSSEY OUTCOMES\*

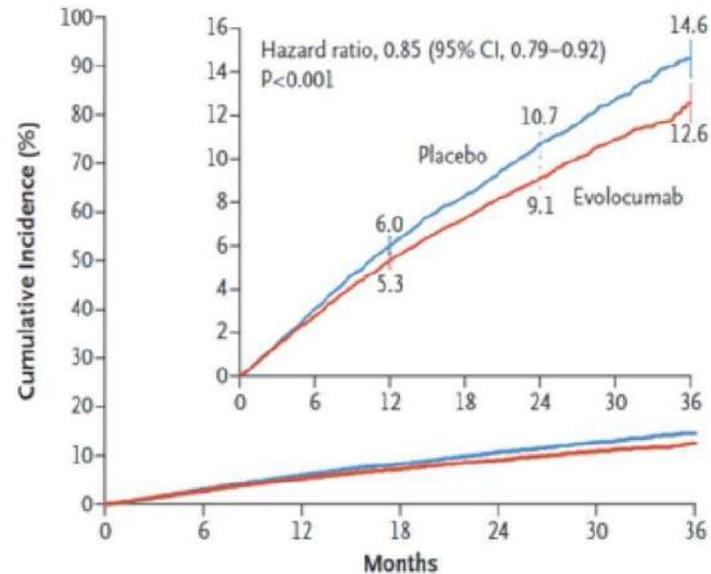


\*Primary endpoint includes CV death, MI, stroke, hospitalization for unstable angina or coronary revascularization.  
Steg PG, et al. *Circulation*. 2019;140:103-112.

# Cardiovascular Outcomes

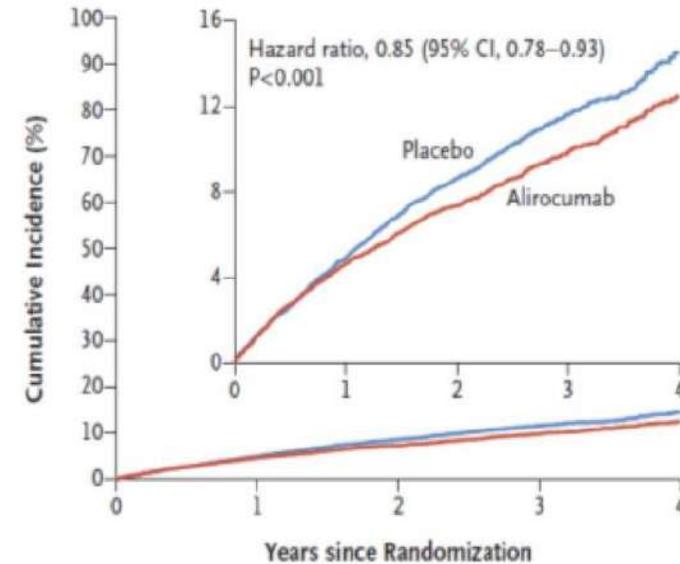
## FOURIER\*[a]

Primary Efficacy End Point



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

## ODYSSEY OUTCOMES\*\*[b]



No. at Risk	0	1	2	3	4
Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

\*Primary endpoint includes CV death, MI, stroke, hospitalization for unstable angina or coronary revascularization.

\*\*Primary endpoint includes death from CHD, nonfatal MI, fatal or nonfatal ischemic stroke, unstable angina requiring hospitalization.

a. Sabatine M, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722; b. Schwartz GG, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-2107.

## Studio degli effetti sulla regressione della placca coronarica mediante tecniche di Imaging

Study	Year	Therapy	No. of patients	Population	Imaging	Outcome	Outcome change	Ref.
ASTEROID	2006	Rosuvastatin 40 mg	349	Documented coronary artery disease (at least one stenosis $\geq 20\%$ ; target segment with stenosis $\leq 50\%$ and minimum length 40 mm)	IVUS	Change in PAV	-0.79 % ( $p < 0.01$ )	[57]
IBIS-4	2015	Rosuvastatin 40 mg	103	ACS (STEMI)	IVUS	Change in PAV	-0.9 (-1.56 to -0.25) ( $p = 0.007$ )	[64]
REVERSAL	2004	Atorvastatin 80 mg vs Pravastatin 40 mg	502	Documented coronary artery disease (at least one stenosis $\geq 20\%$ ; target segment with stenosis $\leq 50\%$ and minimum length 30 mm)	IVUS	Change in PAV	+0.2 vs +1.6 ( $p < 0.001$ )	[59]
SATURN	2011	Atorvastatin 80 mg vs rosuvastatin 40 mg	1039	Documented coronary artery disease (at least one vessel with stenosis $>20\%$ ; target segment with stenosis $\leq 50\%$ )	IVUS	Change in PAV	-0.99 % vs -1.22 % ( $p = 0.17$ )	[60]
YELLOW	2013	Rosuvastatin 40 mg vs standard therapy	87	Multivessel stable coronary artery disease (at least two vessels with stenosis $\geq 70\%$ )	NIRS	Change in LCBI <sub>4mm</sub> max	2.4 vs -149.1 ( $p < 0.01$ )	[61]
GLAGOV	2016	Evolocumab 420 mg monthly vs placebo	968	Documented coronary artery disease (at least one stenosis $\geq 20\%$ ; target segment with stenosis $\leq 50\%$ ) on optimized statin therapy	IVUS	Change in PAV	-0.95 % vs +0.05 % ( $p < 0.001$ )	[68]
HUYGENS	2022	Evolocumab 420 mg monthly vs placebo	161	ACS (NSTEMI)	OCT	Fibrous cap thickness	+42.7 $\mu\text{m}$ vs +21.5 $\mu\text{m}$ ( $p = 0.015$ )	[69]
PACMAN-AMI	2022	Alirocumab 150 mg/2 weeks	300	ACS (STEMI and NSTEMI)	IVUS OCT NIRS	Change in PAV; Fibrous cap thickness; Change in LCBI <sub>4mm</sub> max	IVUS: -2.13 % vs -0.92 % ( $p = 0.001$ ) OCT: +62.67 $\mu\text{m}$ vs +33.19 $\mu\text{m}$	[70]

# Effetto anti-infiammatorio dei PCSK9i sulla placca aterosclerotica

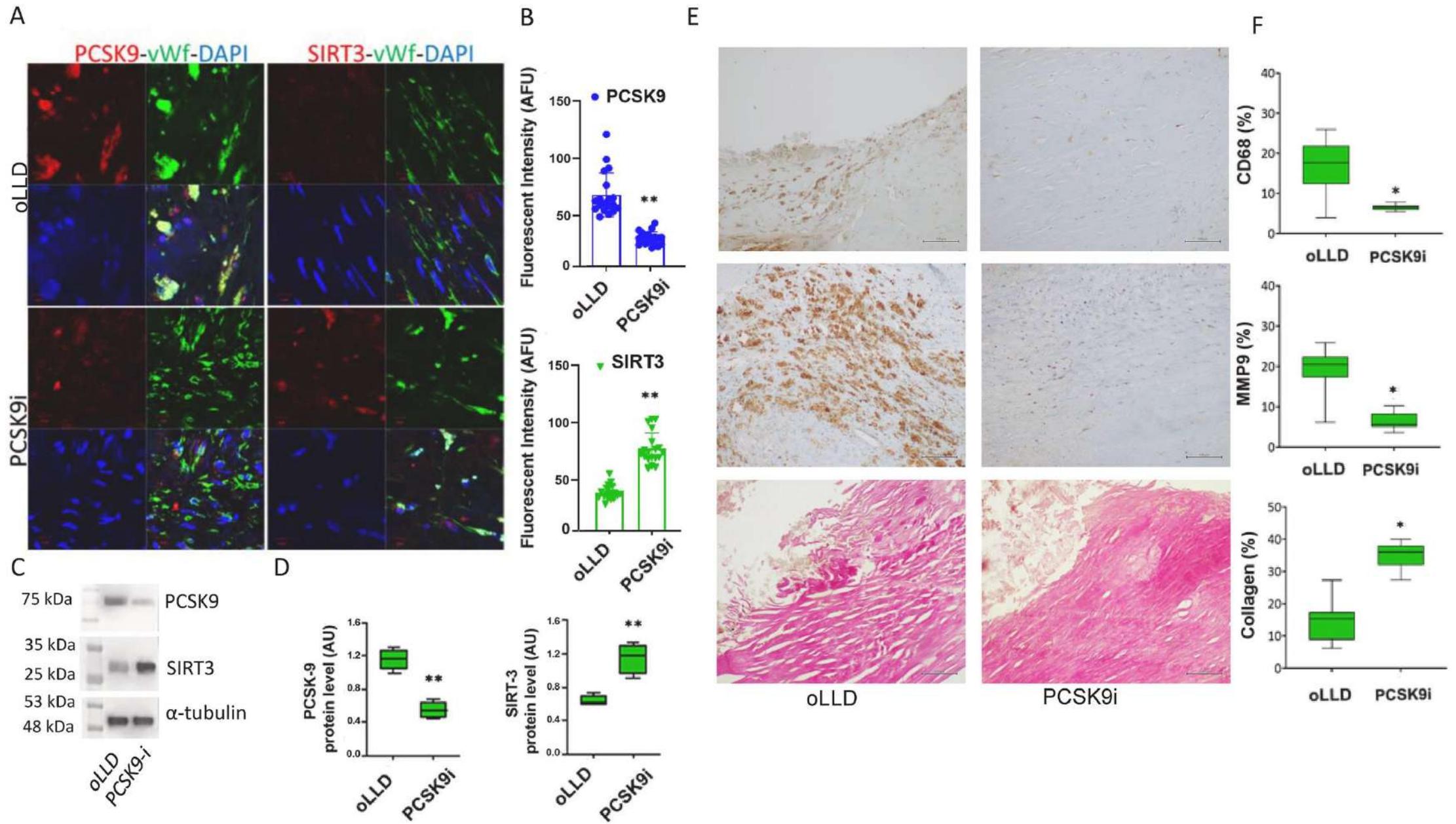
Studio osservazionale in cui sono stati reclutati 645 patients sottoposti ad Endoarterectomia carotidea

I pazienti dovevano assumere una terapia ipolipemizzante stabile negli ultimi 6 mesi.

Pazienti suddivisi in coloro che assumevano PCSK9i in monoterapia (N = 159) o altra terapia ipolipemizzante (N = 486).

Valutata l'espressione di markers infiammatori quali NLRP3, caspasi-1, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , NF-kB, PCSK9, SIRT3, CD64, MMP-9 e collagene nelle placche dei due gruppi.

Nel corso del follow-up ( $678 \pm 120$  giorni) valutato lo sviluppo di eventi quali: IMA non-fatale, stroke non-fatale e mortalità per tutte le cause.



# Linee guida ESC 2023

## Pazienti diabetici a rischio CV molto alto

Recommendations	Class	Level
<b><i>Lipid-lowering treatment</i></b>		
Statins are recommended as the first-choice LDL-C-lowering treatment in patients with diabetes and above-target LDL-C levels. Administration of statins is defined based on the CV risk profile of the patients and the recommended LDL-C (or non-HDL-C) target levels.	I	A
A PCSK9 inhibitor is recommended in patients at very high CV risk, with persistently high LDL-C levels above target despite treatment with a maximum tolerated statin dose, in combination with ezetimibe, or in patients with statin intolerance.	I	A
If the target LDL-C is not reached with statins, combination therapy with ezetimibe is recommended.	I	B



## Modifica Registri di monitoraggio (INIBITORI DI PCSK-9)

Si informano gli utenti dei Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio che, a seguito della pubblicazione delle Determinazioni AIFA nella GU n. 138 del 15.06.2022, a partire dal 16.06.2022 i registri di monitoraggio di Repatha e Praluent sono stati aggiornati.

Si specifica che i registri in oggetto sono dedicati al monitoraggio delle seguenti indicazioni terapeutiche:

### EVOLOCUMAB

- *pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare omozigote - in prevenzione primaria in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 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 età ≤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 12 mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine (vedere successivamente la definizione di intolleranza) e/o all'ezetimibe.*

### ALIROCUMAB

- *in prevenzione primaria in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 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 età ≤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 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 12 mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine (vedere successivamente la definizione di intolleranza) e/o all'ezetimibe.*

In particolare, a partire dal 16.06.2022, la modifica ha variato i nuovi valori soglia di C-LDL **nella scheda di eleggibilità** che passano da 100 mg/dl a 70 mg/dl per i pazienti ≤ 80 anni in prevenzione secondaria.

[Prezzi e Rimborso >](#)

[Negoziazione e rimborsabilità >](#)

[Valutazioni economiche >](#)

[Registri farmaci sottoposti a monitoraggio >](#)

[Note AIFA >](#)

[Elenchi farmaci di classe A e H >](#)

[Farmaci innovativi >](#)

[Liste di trasparenza >](#)

[Condividi](#)



Pazienti in  
prevenzione primaria

Pazienti di età  $\leq 80$  anni con **ipercolesterolemia familiare** eterozigote e livelli di **LDL  $\geq 130$  mg/dl**

In terapia da almeno  
6 mesi con statina ad alta  
potenza alla massima  
dose tollerata + ezetimibe

oppure

Intolleranti alle statine  
e/o ezetimibe

Sono necessarie 3 determinazioni  
eseguite in momenti diversi con valori di LDL-C  
al di sopra del target specifico

Pazienti  
in prevenzione secondaria

Pazienti di **età ≤ 80 anni** con **ipercolesterolemia familiare** eterozigote o  
ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di **LDL ≥ 70 mg/dl**



Una delle seguenti condizioni:

- Malattia cardiovascolare
- Malattia cerebrovascolare
- Arteriopatia periferica
- Diabete mellito con complicanze croniche
- Diabete mellito e abitudine tabagica
- Diabete mellito ed ipertensione arteriosa
- IMA recente o eventi cardiovascolari multipli

In terapia da almeno  
6 mesi con statina ad alta  
potenza alla massima  
dose tollerata + ezetimibe

oppure

Intolleranti alle statine  
e/o ezetimibe

Sono necessarie 3 determinazioni  
eseguite in momenti diversi con valori di LDL-C  
al di sopra del target specifico

Pazienti  
in prevenzione secondaria

Pazienti di età  $\leq 80$  anni con **ipercolesterolemia familiare** eterozigote o  
ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di **LDL  $\geq 70$  mg/dl**



Una delle seguenti condizioni:

- Malattia cardiovascolare
- Malattia cerebrovascolare
- Arteriopatia periferica
- Diabete mellito con complicanze croniche
- Diabete mellito e abitudine tabagica
- Diabete mellito ed ipertensione arteriosa
- **IMA recente o eventi cardiovascolari multipli**

In terapia da almeno  
6 mesi con statina ad alta  
potenza alla massima  
dose tollerata + ezetimibe

oppure

Intolleranti alle statine  
e/o ezetimibe

Sono necessarie 3 determinazioni  
eseguite in momenti diversi con valori di LDL-C  
al di sopra del target specifico



## DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

### AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 12 gennaio 2022.

**Modifica dei prescrittori per i medicinali a base del principio attivo «alirocumab» autorizzati con regime di fornitura RRL.** (Determina n. DG/10/2022).

Determina:

Art. 1.

*Modifica dei prescrittori per i medicinali a base del principio attivo alirocumab autorizzati con regime di fornitura RRL*

Gli specialisti prescrittori dei medicinali a base del principio attivo alirocumab, autorizzati con regime di fornitura RRL, sono modificati e definiti nei termini seguenti:

da: cardiologo, internista, neurologo;

a: cardiologo, internista, neurologo, endocrinologo.

Si precisa che tali farmaci possono essere prescritti in regime di rimborsabilità esclusivamente attraverso il registro e, quindi, unicamente da parte di centri ospedalieri identificati dalle regioni.

DETERMINA 12 gennaio 2022.

**Modifica dei prescrittori per i medicinali a base del principio attivo «evolocumab» autorizzati con regime di fornitura RRL.** (Determina n. DG/11/2022).

Determina:

Art. 1.

*Modifica dei prescrittori per i medicinali a base del principio attivo evolocumab autorizzati con regime di fornitura RRL*

Gli specialisti prescrittori dei medicinali a base del principio attivo evolocumab, autorizzati con regime di fornitura RRL, sono modificati e definiti nei termini seguenti:

da: cardiologo, internista, neurologo;

a: cardiologo, internista, neurologo, endocrinologo.

Si precisa che tali farmaci possono essere prescritti in regime di rimborsabilità esclusivamente attraverso il registro e, quindi, unicamente da parte di centri ospedalieri identificati dalle regioni.

**Determina AIFA 12/1/2022**

Dettaglio unità organizzative

Ruolo:

Unità Organizzativa:

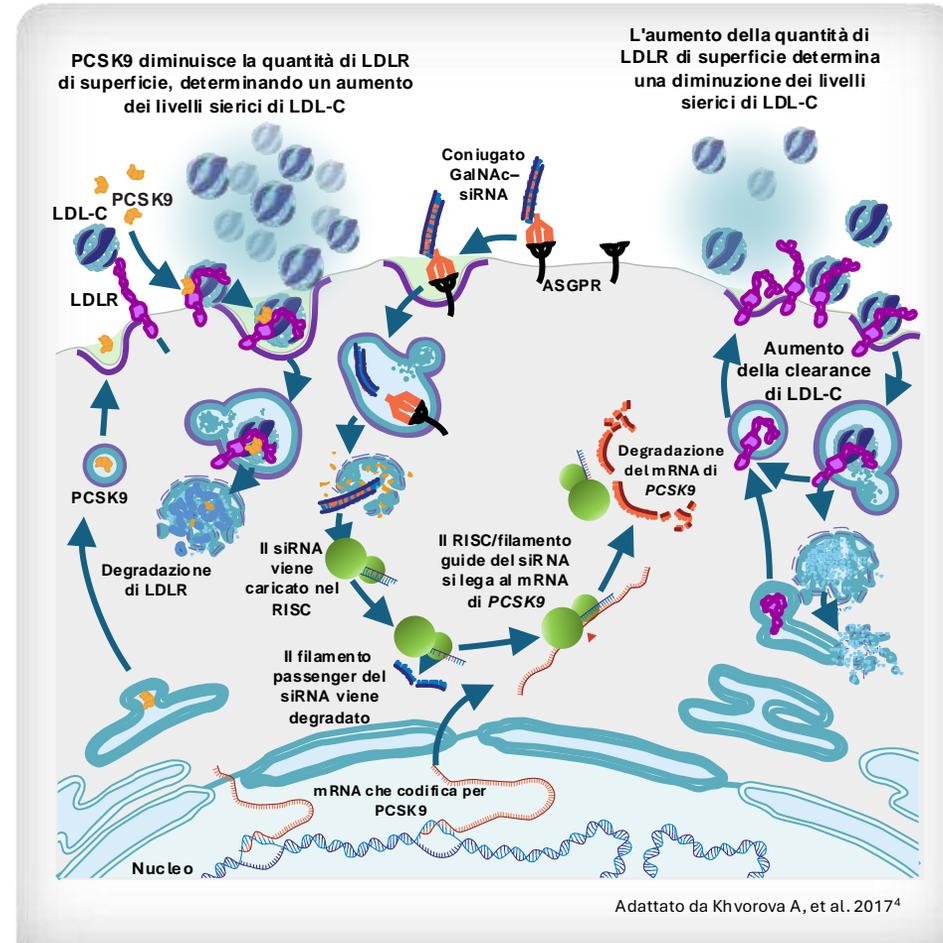
Utilizza struttura selezionata

Il nuovo link è: <https://registri.aifa.gov.it/>

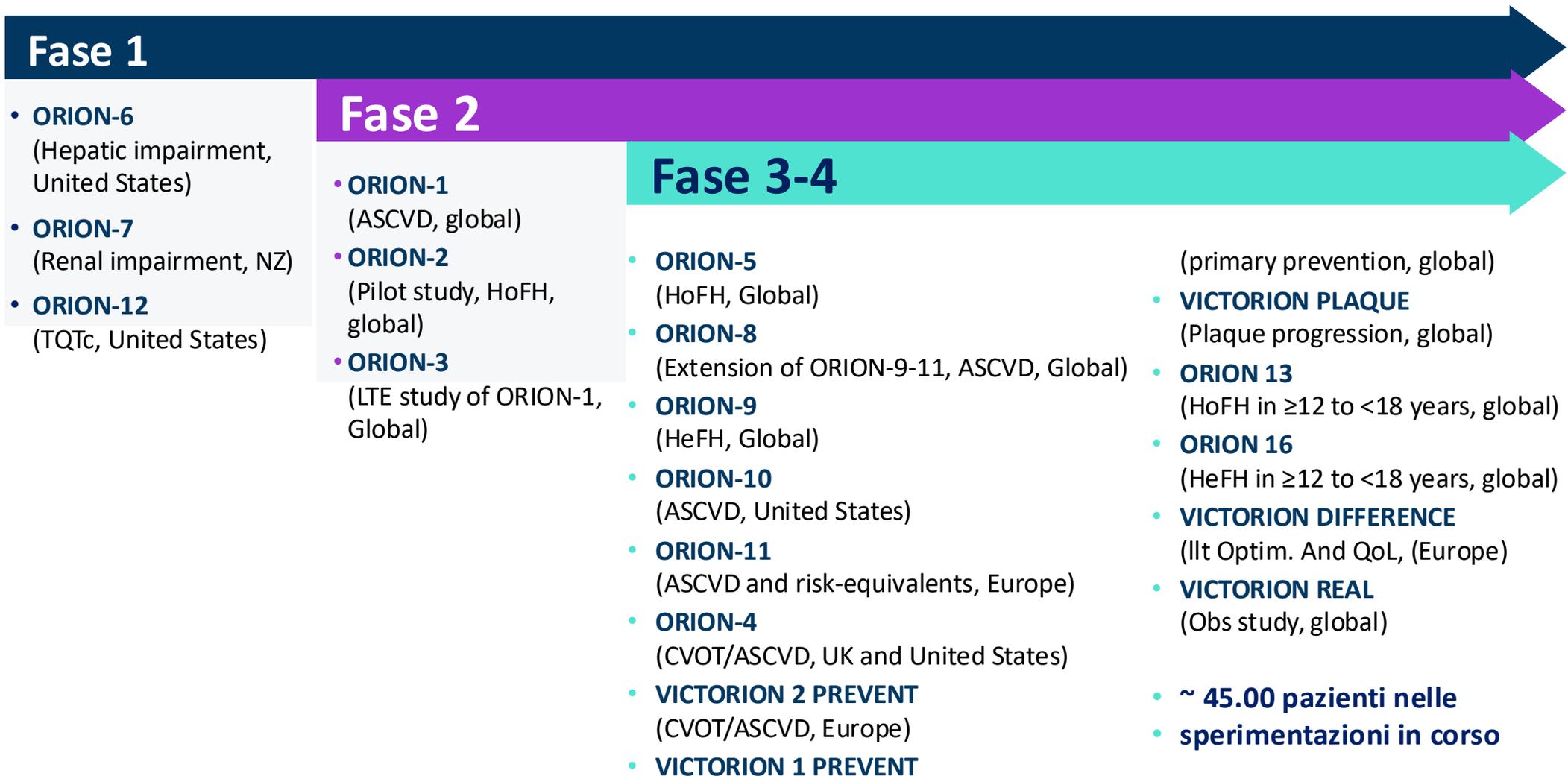
# Inclisiran: meccanismo d'azione

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 cellulare.
- In assenza di PCSK9, **LDLR** si lega a LDL-C, viene internalizzato mediante endocitosi e **riciclato** sulla superficie cellulare
- **Inclisiran degrada l'mRNA di PCSK9 mediante il pathway del RNAi, impedendone la traduzione**
- Ciò determina un **aumento** della concentrazione di **LDLR di superficie** e un maggiore assorbimento di LDL-C, con conseguente riduzione dei suoi livelli plasmatici

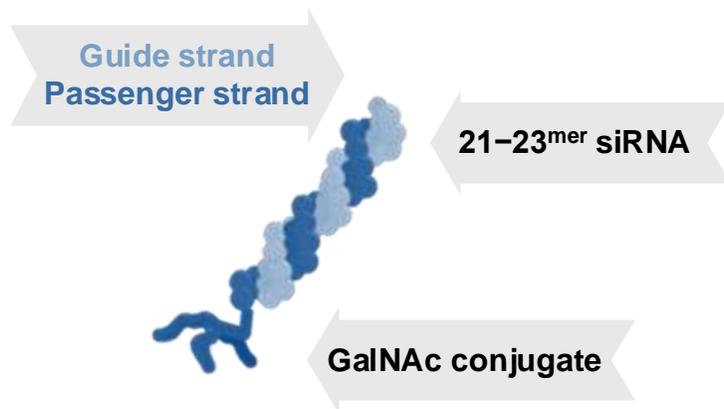


# Programma di sviluppo clinico: ORION-VICTORION

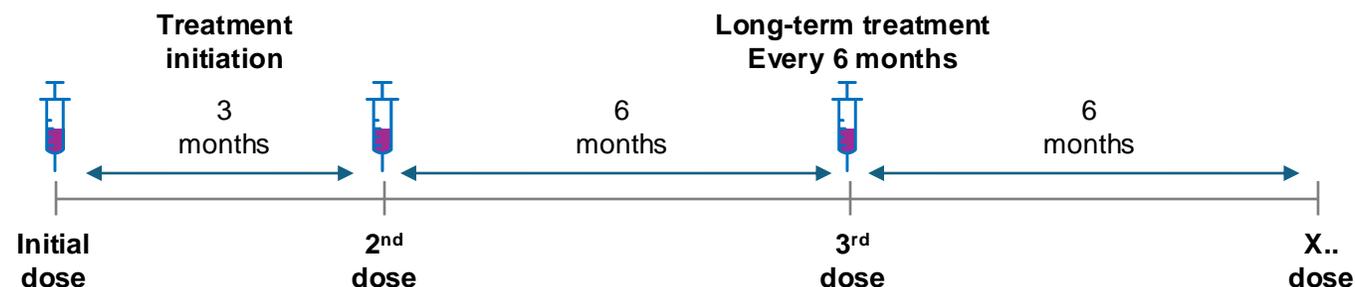


# Inclisiran riduce la produzione della proteina convertasi subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) a livello epatico

Inclisiran is a **first-in-class siRNA** targeting hepatic PCSK9 and lowering LDL-C<sup>1</sup>



## Dose regimen

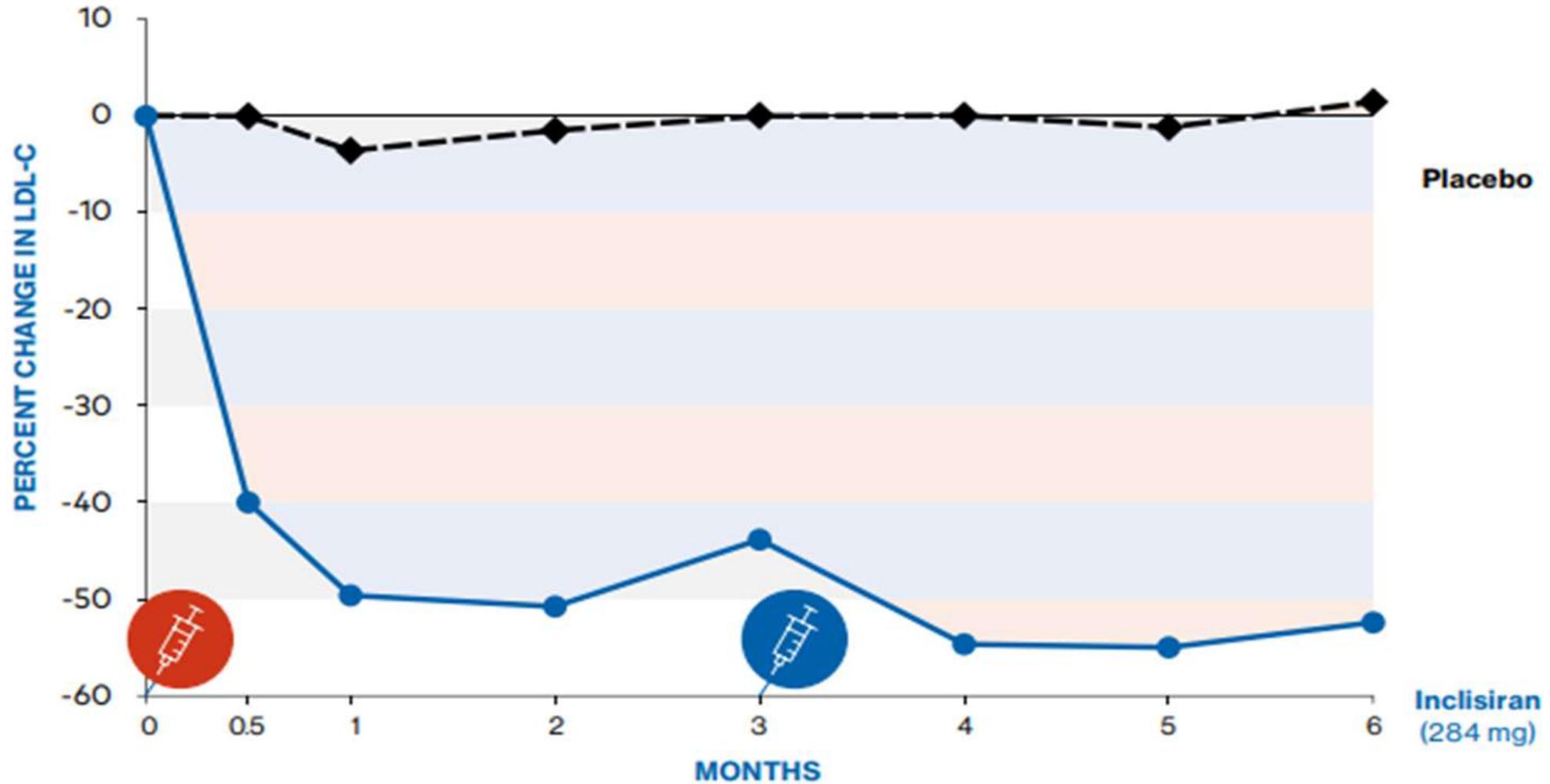


The recommended dosage is **284 mg of inclisiran (300 mg inclisiran sodium)** administered as a **single SC injection** initially, again at 3 months, and then every 6 months<sup>2</sup>

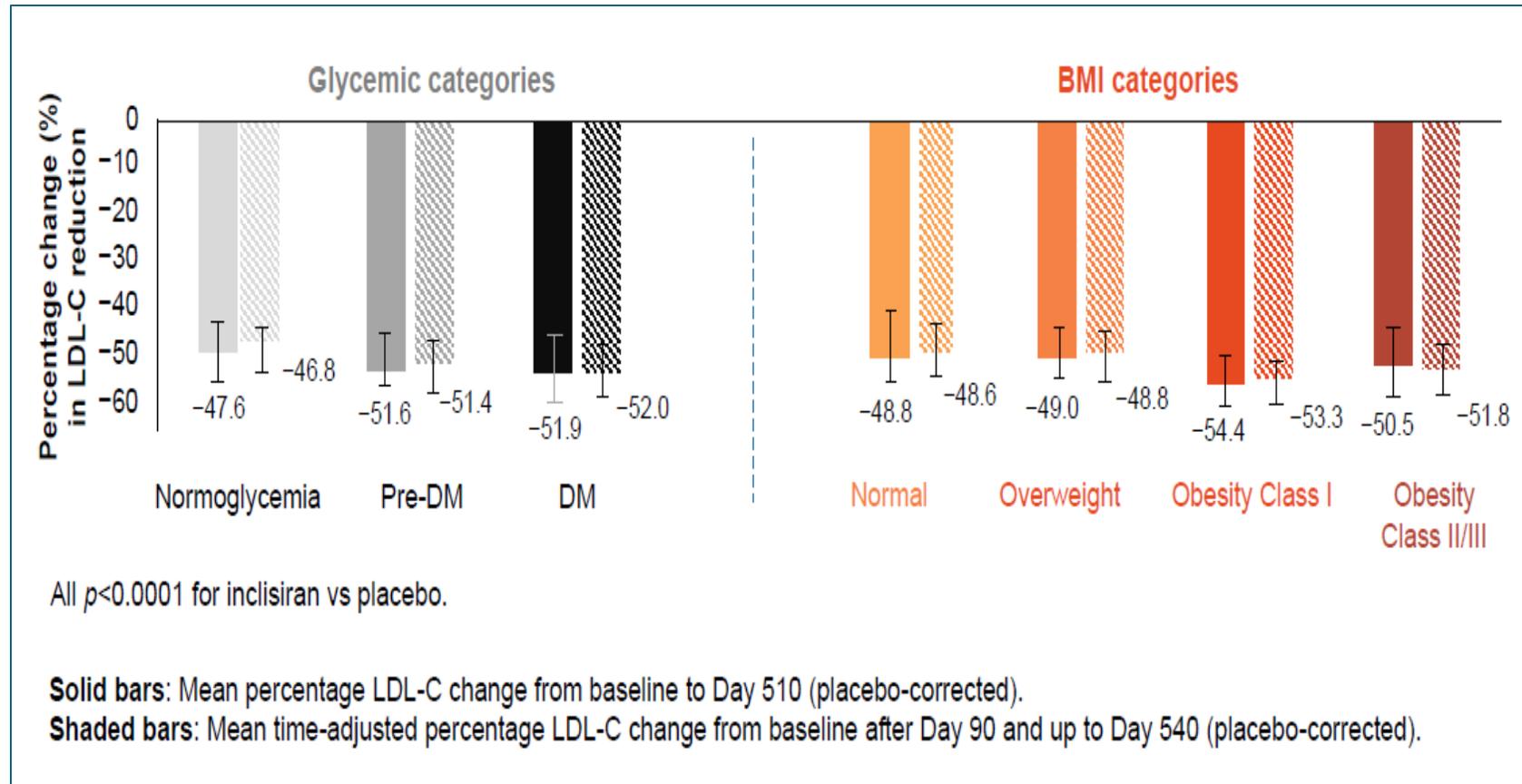
The approval of inclisiran in **>60 countries worldwide** was based on **placebo-controlled studies up to 18 months in duration**,<sup>3</sup> with further follow-up in the open-label extension trial, ORION-8<sup>4</sup>

GalNAc, N-acetylgalactosamine; LDL-C, low-density-lipoprotein cholesterol; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SC, subcutaneous; siRNA, small interfering ribonucleic acid.

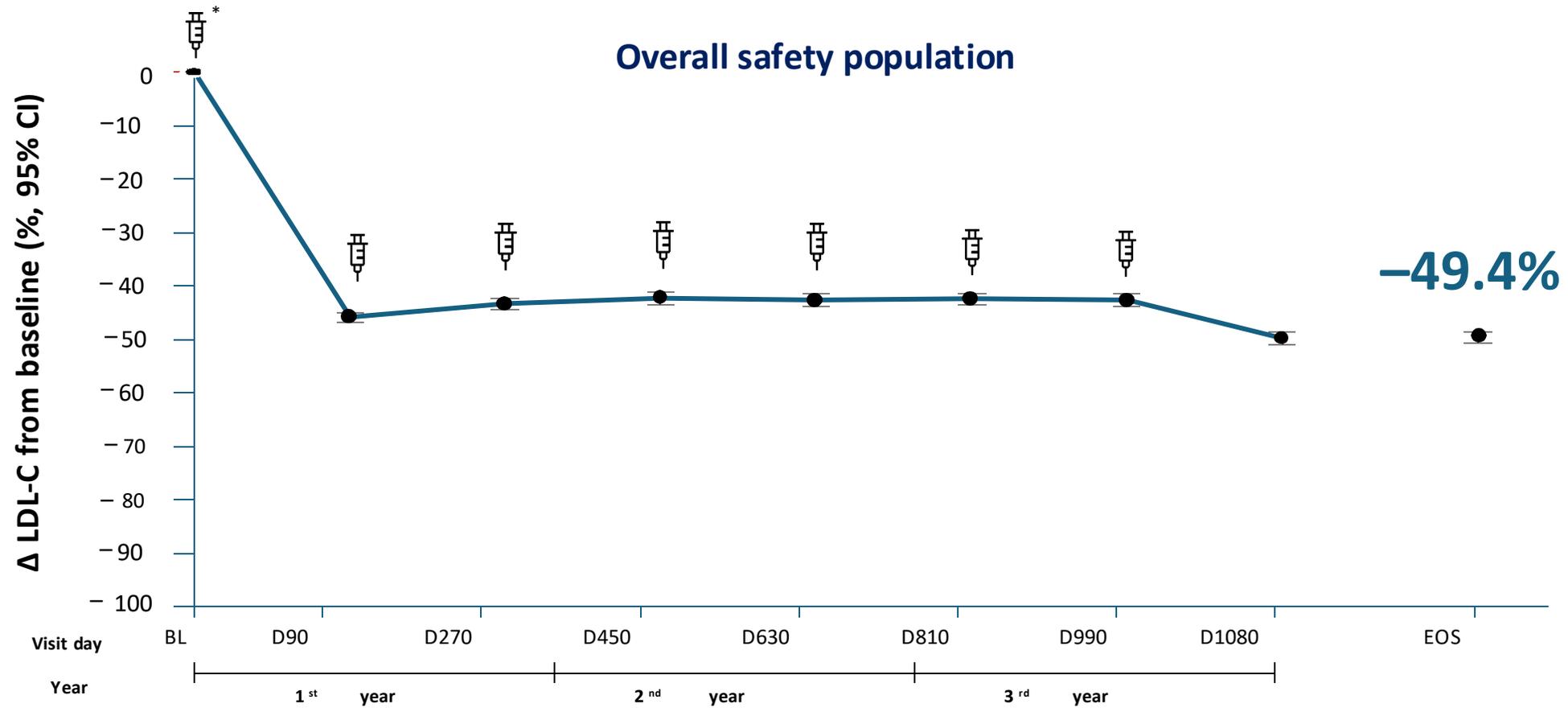
# ORION 1: Riduzione di LDL-C evidente entro 14 giorni post dose



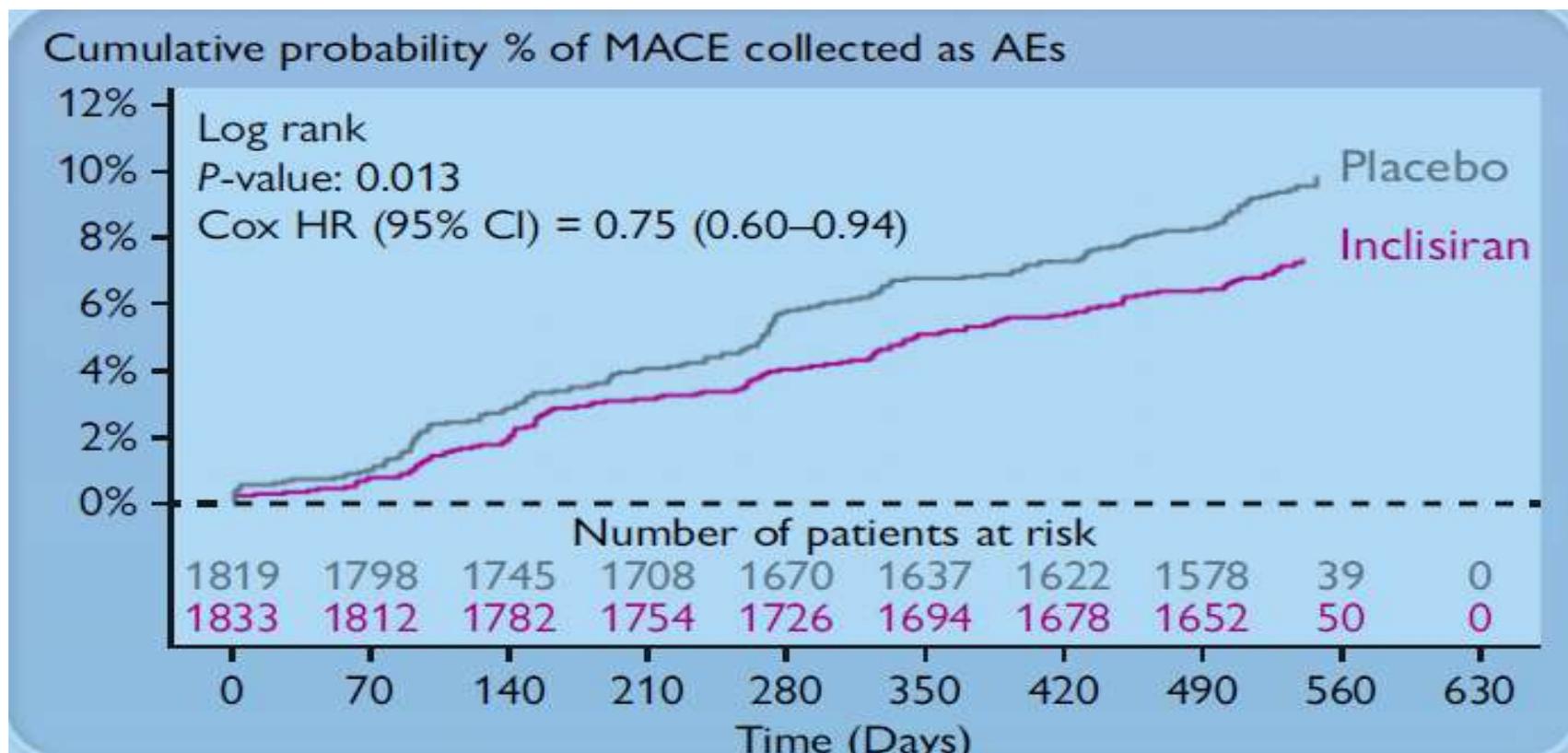
## La riduzione del LDL-C (-52%) è maggiore nel diabetico e nei pazienti con BMI elevato rispetto al braccio di controllo



# ORION 8: riduzione di LDL-C mantenuta per tutto il tempo dell'esposizione



## Effetti di inclisiran vs placebo sui MACE (EP di safety):

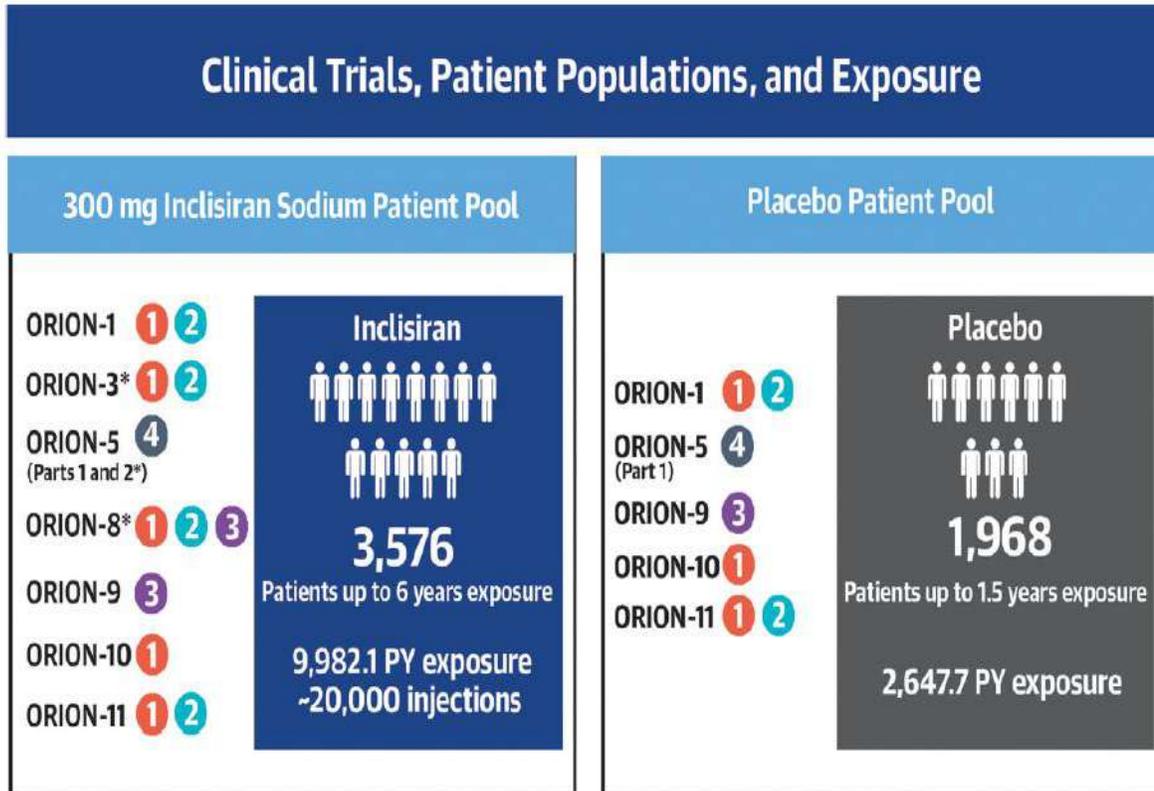


LDL-C ↓ by  
Day 90 1.37 mmol/L  
Day 540 1.38 mmol/L

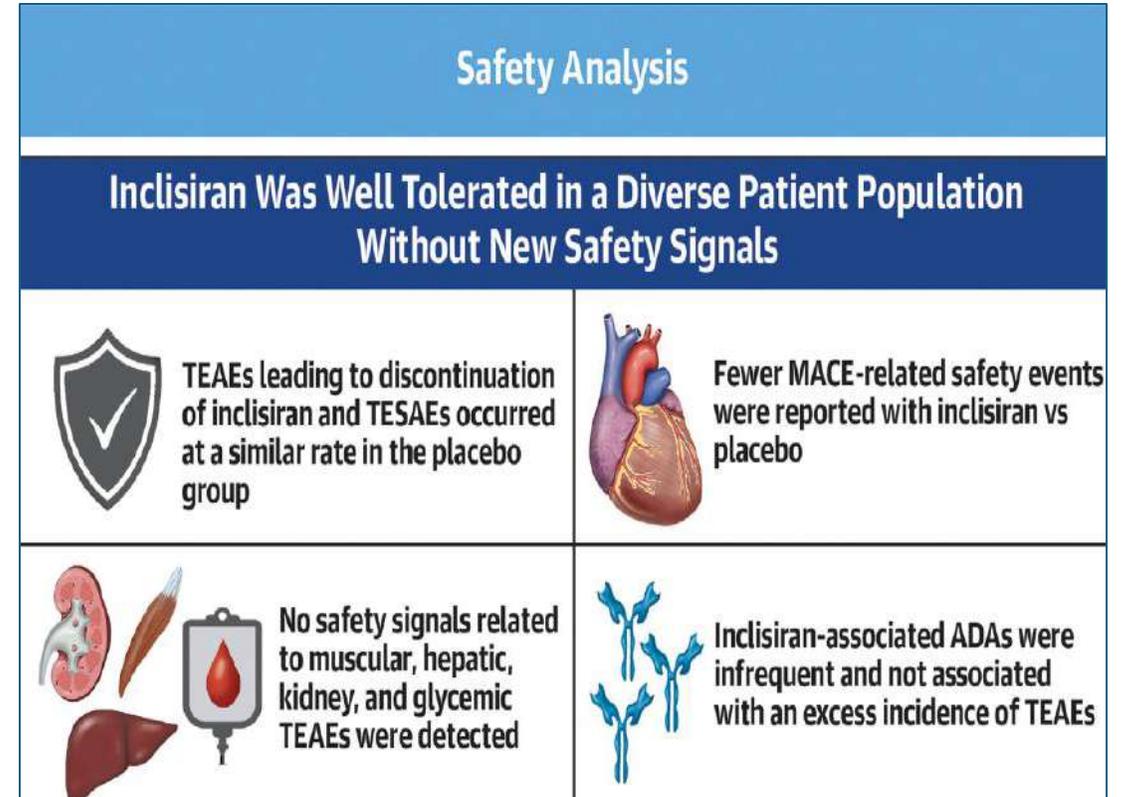
MACE: IM non fatale, stroke non fatale, arresto cardiaco, morte CV

# Tollerabilità di inclisiran in 7 trials

(3576 pazienti esposti fino a sei anni, 9982 PY, 20.000 iniezioni)



Patient populations ① ASCVD ② ASCVD risk equivalent ③ HeFH ④ HoFH



# Inclisiran: regime di somministrazione

## Tempistica di somministrazione di Inclisiran



- Siringhe preriempite da 300 mg (unica confezione)
- Somministrazione da parte di un operatore sanitario
- Non è necessario conservarlo in frigo
- Non sono necessari aggiustamenti di dose nell'anziano o nell'insufficienza renale
- Attendere 72 ore prima di un eventuale emodialisi
- Non sono disponibili dati nell'insufficienza epatica severa

# Inclisiran: indicazioni da piano AIFA

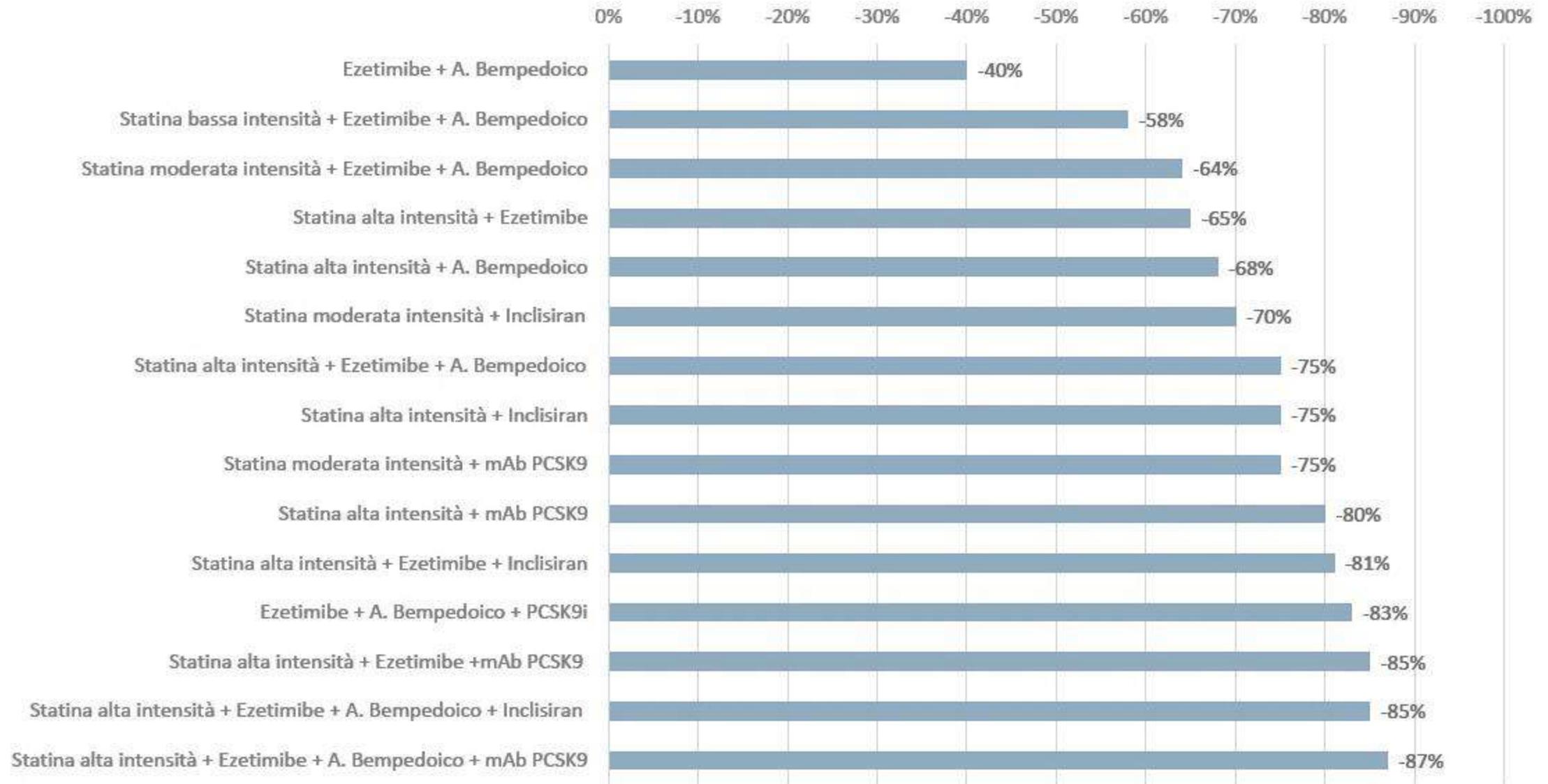
Prevenzione Secondaria	Prevenzione secondaria	Prevenzione primaria
 <p>IMA &lt;12 mesi      O      Eventi cv multipli</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMA non recente</li> <li>• Cardiopatia ischemica</li> <li>• By-pass aortocoronarico</li> <li>• Angioplastica</li> <li>• Rivascolarizzazione coronarica</li> <li>• Coronaropatia</li> <li>• Progresso ictus</li> <li>• Rivascolarizzazione carotidea</li> <li>• PAD</li> <li>• DM + complicanze croniche</li> <li>• DM+ fumo o Ipertensione</li> </ul>	<p>Ipercolesterolemia familiare eterozigote</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 mesi T HIS max dose tollerata + EZE</li> <li>• O intolleranza dimostrata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 mesi T HIS max dose tollerata + EZE</li> <li>• O intolleranza dimostrata</li> </ul>
<p><b>Singola determinazione</b> <b>[LDL-C] ≥ 70 mg/dL</b></p>	<p><b>3 determinazioni</b> <b>[LDL-C] &gt; 70 mg/dL</b></p>	<p><b>3 determinazioni</b> <b>[LDL-C] &gt; 130 mg/dL</b></p>

# Efficacia addizionale delle terapie ipolipemizzanti non-statiniche

**Table 1: Additional LDL-C % reduction for statin combined with nonstatin compared with statin monotherapy**

Agent	LDL-C reduction vs statin
Ezetimibe	20-25% <sup>4</sup>
Bempedoic acid	45-55% <sup>18</sup>
Evolocumab, alirocumab	50-60% <sup>6,7</sup>
Inclisiran	50% <sup>15</sup>

# Riduzione di C-LDL attese con le diverse terapie di combinazione



# Conclusioni

- L'ipercolesterolemia è uno dei principali determinanti dell'aumentato rischio CV nei diabetici
- Le linee guida ESC e ADA indicano come obiettivo prioritario il raggiungimento precoce e il mantenimento degli obiettivi lipidici (ambiziosi, ma raggiungibili)
- Quando la terapia con statine al massimo dosaggio tollerato non consente di centrare gli obiettivi, è necessario adottare una terapia di combinazione
- Nelle terapie di combinazione è raccomandato l'impiego di farmaci con evidenza di riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare
- Molti pazienti a rischio alto e molto alto non sono a target (non trattati o sotto-trattati)
- Mancata connessione fra evoluzione farmacologica e rivoluzione clinica (inerzia terapeutica)
- La determina AIFA ha allargato la possibilità di prescrivere gli inibitori della PCSK9 ai diabetologi/endocrinologi
- Basso utilizzo di terapia ipolipemizzanti di 2° linea
- Organizzare i servizi di diabetologia per implementare in maniera più appropriata la terapia ipolipemizzante



Grazie per l'attenzione!