

**Agire prima
con **alirocumab**
nella gestione
dei pazienti
ad alto rischio
cardiovascolare**

A cura di

**Furio Colivicchi
Giovanni Esposito
Ciro Indolfi
Giuseppe Musumeci
Fabrizio Oliva
Pasquale Perrone Filardi**

ACC: *American College of Cardiology*
ACVC: *Association for Acute CardioVascular Care*
AI: autoiniettore
ANMCO: *Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri*
APO: apolipoproteina B
ARR: riduzione del rischio assoluto
ASCVD: *malattia cardiovascolare aterosclerotica*
CABG: *by-pass aorto-coronarico*
CAD: *coronary artery disease*
CeVD: *malattia cerebrovascolare*
CKD: *malattia renale cronica*
C-LDL: *colesterolo LDL*
CV: *cardiovascolare*
CVD: *malattia cardiovascolare*
DM: *diabete mellito*
DMT1/2: *diabete mellito di tipo 1/2*
EAPC: *European Association of Preventive Cardiology*
EAS: *Società Europea di Aterosclerosi*
eGFR: *velocità di filtrazione glomerulare stimata*
EMA: *Agenzia Europea dei Medicinali*
ESC: *Società Europea di Cardiologia*
FH: *ipercolesterolemia familiare*
FPG: *glicemia a digiuno*
HbA1c: *emoglobina glicata*
HDL: *lipoproteine ad alta densità*
HeFH: *ipercolesterolemia familiare eterozigote*
HR: *hazard ratio*
IC: *intervallo di confidenza*
IgG1: *immunoglobulina G1*
IM: *infarto del miocardio*
IS: *ictus ischemico*
LDL: *lipoproteine a bassa densità*
LDL-R: *recettore delle LDL*
mAb: *anticorpi monoclonali*
MACE: *eventi cardiovascolari maggiori*
PAD: *arteriopatia periferica*
PCI: *rivascolarizzazione coronarica percutanea*
PCSK9: *proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9*
PCSK9i: *inibitori della proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9*
PTC: *product technical compliance*
RCT: *studio randomizzato controllato*
RR: *rischio relativo*
SCA: *sindrome coronarica acuta*
SREBP: *proteina legante l'elemento di risposta agli steroli*
STEMI: *sopraslivellamento del tratto ST*

Agire prima con alirocumab nella gestione dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare

INDICE

1. Strategie per la gestione dell'ipercolesterolemia e riduzione del rischio cardiovascolare: un approccio intensivo, rapido e precoce	2
<i>a cura di Furio Colivicchi e Fabrizio Oliva</i>	
› Introduzione	2
› Le patologie cardiovascolari: una sfida globale per la salute del cuore	3
› Linee Guida per la gestione dell'ipercolesterolemia nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare	3
› Il ruolo della PCSK9 nella sindrome coronarica acuta	5
<i>Bibliografia</i>	7
2. Alirocumab: l'efficacia di un approccio precoce e intensivo dagli studi clinici alla <i>real life</i>	8
<i>a cura di Giovanni Esposito e Giuseppe Musumeci</i>	
› Introduzione	8
› L'impiego precoce di alirocumab nel paziente ad alto rischio: dalla riduzione del colesterolo C-LDL alla riduzione della mortalità per tutte le cause	8
› Alirocumab ed evidenze di efficacia e sicurezza in <i>real life</i>	10
› Alirocumab e riduzione del rischio cardiovascolare: oltre il paziente con sindrome coronarica acuta	11
<i>Bibliografia</i>	12
3. Alirocumab mensile: la nuova soluzione intensiva rapida e precoce in un device di ultima generazione	13
<i>a cura di Ciro Indolfi e Pasquale Perrone Filardi</i>	
› Efficacia e sicurezza di alirocumab mensile	14
› I vantaggi di alirocumab mensile per il paziente ad alto rischio cardiovascolare	15
<i>Bibliografia</i>	16

■ CAPITOLO 1.

STRATEGIE PER LA GESTIONE DELL'IPERCOLESTEROLEMIA E RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: UN APPROCCIO INTENSIVO, RAPIDO E PRECOCE

a cura di Furio Colivicchi e Fabrizio Oliva

► Introduzione

Nonostante la progressiva riduzione della mortalità cardiovascolare (CV) nei paesi industrializzati, le malattie CV rimangono ancora patologie molto frequenti e sono fra le maggiori cause di morte prematura e invalidità permanente nella popolazione mondiale ed europea (1-4).

Numerosi studi hanno stabilito il ruolo cruciale delle dislipidemie, e in particolare modo dell'ipercolesterolemia, nello sviluppo delle malattie CV (5). Le evidenze indicano un rapporto lineare tra la durata dell'esposizione ad elevati livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) e l'insorgenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD).

La prevenzione rappresenta l'arma più importante per ridurre l'incidenza e la progressione delle malattie CV (6). La prevenzione secondaria consiste nella gestione clinica della ASCVD ed è finalizzata a ritardare la progressione della malattia che determina eventi CV come infarto miocardico (IMA), ictus o ischemia critica degli arti (6). Prevenendo questi eventi si riduce la mortalità, si migliora la qualità della vita e si riducono i costi annuali dell'assistenza sanitaria (7).

Vengono considerati in prevenzione secondaria soggetti che hanno documentata malattia CV a rischio di recidiva o di insorgenza, per la prima volta, di eventi CV maggiori quali infarto o ictus. Sono considerati in prevenzione secondaria anche i pazienti diabetici che hanno già manifestazioni di danno d'organo (nefropatia, retinopatia, neuropatia) o che hanno altri fattori di rischio, quali ipertensione arteriosa, obesità, fumo, in quanto pazienti a rischio CV equivalente (8).

Alla luce delle crescenti evidenze che hanno dimostrato il rapporto causale tra elevati livelli di C-LDL e insorgenza di eventi cardiovascolari, il C-LDL è diventato un obiettivo terapeutico importante della gestione delle malattie cardiovascolari (5).

Le più recenti Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) dedicate alla gestione delle dislipidemie hanno ridotto i target terapeutici del C-LDL nei pazienti a rischio cardiovascolare alto (<70 mg/dl) e molto alto (<55 mg/dl) e identificano i pazienti con ASCVD come pazienti a rischio cardiovascolare molto alto (9).

La terapia farmacologica rappresenta una strategia fondamentale per il raggiungimento dei target terapeutici raccomandati e, quindi, la riduzione del rischio cardiovascolare (10).

In considerazione del ruolo eziologico del C-LDL nell'aterosclerosi, dell'evidenza di una correlazione lineare tra riduzione del C-LDL e riduzione del rischio di eventi associati alla malattia aterosclerotica, e della difficoltà a raggiungere i target terapeutici con la sola terapia statinica, le strategie di associazione di più farmaci ipolipemizzanti rappresentano un'utile opzione terapeutica (9,10). Il diverso meccanismo d'azione di statine, ezetimibe e inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9i) rende questi approcci terapeutici complementari nel ridurre i livelli di C-LDL e rappresenta il razionale per un loro impiego in associazione (10). Le Linee Guida ESC raccomandano, per la prevenzione secondaria in pazienti a rischio molto alto che non raggiungono i target di C-LDL con la massima dose tollerata di statina ed ezetimibe, la combinazione con un PCSK9i (9).

Dopo una sindrome coronarica acuta (SCA), i pazienti sono ad alto rischio di manifestare eventi cardiovascolari ricorrenti, soprattutto nella fase iniziale. Nel recente *Consensus Statement* della *Association for Acute CardioVascular Care* (ACVC), *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC) ed ESC **viene sottolineata l'importanza di intensificare la terapia ipolipemizzante subito dopo l'evento e si suggerisce di impiegare sin da subito PCSK9i** (11).

Il razionale a supporto di una terapia farmacologica rapida ed aggressiva mediante l'impiego di anticorpi monoclonali PCSK9i (mAb PCSK9i) è supportato dall'importante ruolo che la PCSK9, attore chiave

nel metabolismo del C-LDL, svolge nella patogenesi della SCA (10). I livelli di PCSK9 circolanti aumentano durante la SCA e in seguito a trattamento con statine. Inoltre, sempre più evidenze supportano l'attività pro-infiammatoria della PCSK9 (12). Pertanto, le caratteristiche farmacodinamiche dei farmaci anti-PCSK9 rappresentano un prerequisito importante per una risposta efficace (10).

I mAb PCSK9i agiscono sulla PCSK9 circolante con un legame target specifico, bloccando l'interazione con il recettore delle LDL (LDL-R). Tale inibizione si traduce in una rapida e significativa riduzione del C-LDL (12).

In ambito di prevenzione secondaria, alirocumab è indicato e rimborsato a carico del Servizio Sanitario Nazionale nelle seguenti condizioni (13):

1. età ≤ 80 anni
2. ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista
3. livelli di C-LDL ≥ 70 mg/dl, nonostante terapia da almeno sei mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe, oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o a ezetimibe.

Sono quindi eleggibili a trattamento con alirocumab pazienti con ipercolesterolemia familiare, ipercolesterolemia non familiare, dislipidemia mista con una o più delle seguenti condizioni: malattia cardiovascolare, arteriopatia periferica, diabete mellito con danno d'organo o diabete mellito concomitante ad ipertensione o fumo (13).

Le patologie cardiovascolari: una sfida globale per la salute del cuore

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte prematura tra le malattie non trasmissibili e quelle croniche e rappresentano il 32% di tutti i decessi globali. Colpiscono nel mondo 471 milioni di persone (14).

A livello globale si stima che nel 2019 tali patologie abbiano causato 18,6 milioni di decessi (239,8 decessi per 100.000) e che circa un terzo di questi si verifichi prematuramente nelle persone di età < 70 anni (2).

In **Italia** rappresentano la principale causa di morte, essendo responsabili del **34,8% di tutti i decessi** (31,7% nei maschi e 37,7% nelle femmine) (3).

Secondo i dati **ISTAT** nel 2020 in Italia sono stati rilevati complessivamente **227.350 decessi per**

malattie del sistema circolatorio; di questi, **63.952** decessi sono stati attribuiti a **malattie ischemiche del cuore**, comprendenti 20.425 casi di infarto acuto del miocardio e 43.527 casi di altre malattie ischemiche del cuore, mentre **49.823** sono stati imputati alla voce "**altre malattie del cuore**" e **57.631** alle **malattie cerebrovascolari** (4).

La relazione causale tra elevati livelli di C-LDL e rischio di sviluppare malattie cardiovascolari è stata dimostrata da studi di randomizzazione mendeliana, studi epidemiologici prospettici di coorte e studi clinici randomizzati. Inoltre, è stata dimostrata un'associazione logaritmica dose-dipendente tra la grandezza assoluta dell'esposizione dell'apparato vascolare al C-LDL e il rischio di ASCVD. Tale effetto aumenta con l'incremento della durata di esposizione al C-LDL. Ciò implica che il C-LDL oltre ad avere un ruolo causale ha anche un effetto cumulativo sul rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (CV) (5).

L'ipercolesterolemia costituisce un importante fattore causale per lo sviluppo dell'aterosclerosi e, di conseguenza, della ASCVD. L'accumulo di colesterolo nella parete arteriosa è uno dei primi segni di aterosclerosi e si ritiene che un accumulo di elevati livelli di colesterolo nelle lesioni più mature aumenti il rischio di rottura della placca, l'evento patofisiologico che porta all'evento CV acuto (5).

Linee Guida per la gestione dell'ipercolesterolemia nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare

Alla luce delle crescenti evidenze che hanno dimostrato il rapporto causale tra elevati livelli di C-LDL e insorgenza di eventi cardiovascolari, il C-LDL è diventato un obiettivo terapeutico importante della gestione delle malattie cardiovascolari (5).

In accordo alle più recenti Linee Guida relative alla gestione delle dislipidemie redatte dall'**ESC** e dalla Società Europea di Aterosclerosi (**EAS**), l'approccio per la gestione della dislipidemia mira principalmente a ridurre il rischio aterosclerotico riducendo i livelli di C-LDL (9).

Le Linee Guida hanno stratificato i pazienti in differenti classi di rischio (**Tab. 1**) a ciascuna delle quali è stato assegnato un obiettivo terapeutico, in termini di livelli di C-LDL, che rispetta l'approccio secondo cui **più basso è il livello di C-LDL, migliore sarà la prevenzione CV** (9).

Per i pazienti a rischio CV alto si raccomanda una riduzione di C-LDL $\geq 50\%$ rispetto al basale e un obiettivo terapeutico di C-LDL $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl); mentre per i pazienti a rischio CV molto alto in

prevenzione secondaria si raccomanda una riduzione del C-LDL $\geq 50\%$ rispetto al basale e un obiettivo terapeutico di C-LDL $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) (9).

Le Linee Guida, inoltre, identificano una popolazione di pazienti con rischio CV particolarmente elevato che corrisponde a pazienti con precedente SCA e ulteriore evento cardiovascolare entro 2 anni. Per questa popolazione raccomandano il raggiungimento di un target di C-LDL ancora più ambizioso: $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl) (Tab. 2) (9).

Nei pazienti con SCA e con livelli di C-LDL non a target, nonostante il trattamento con la massima dose tollerata di statine ed ezetimibe, le Linee Guida raccomandano di iniziare precocemente il trattamento con PCSK9i subito dopo l'evento (possibilmente durante l'ospedalizzazione) (9).

Inoltre, nei pazienti a rischio CV molto alto in prevenzione secondaria se l'obiettivo C-LDL non viene raggiunto dopo 4-6 settimane nonostante la terapia con statine alla massima dose tollerata ed ezetimibe, si raccomanda l'aggiunta di un PCSK9i (9).

Nel recente *Consensus Statement* di **ACVC, EAPC** ed **ESC** viene sottolineata l'importanza di intensificare la terapia ipolipemizzante subito dopo l'evento

e si suggerisce di impiegare sin da subito PCSK9i (11). In particolare, **le società scientifiche propongono l'implementazione di una strategia ipolipemizzante "strike early and strike strong" subito dopo un evento SCA (prima dell'angiografia coronarica) mediante l'impiego di una terapia di combinazione. Nei pazienti intolleranti alle statine e nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, le società scientifiche suggeriscono di prendere in considerazione sin da subito l'impiego di PCSK9i in combinazione con statine ed ezetimibe (11).**

L'*American College of Cardiology (ACC)* ha pubblicato un *Expert Consensus Decision Pathway* sul ruolo delle terapie non statiniche nella gestione del rischio della ASCVD, definendo differenti algoritmi sulla base della manifestazione clinica dell'ASCVD e delle terapie ipolipemizzanti precedenti (15).

L'ACC nei pazienti con ASCVD raccomanda di preferire i farmaci con dati di outcome cardiovascolari e quindi mAb PCSK9i (alirocumab ed evolocumab) in virtù della dimostrata sicurezza, efficacia e dimostrati benefici sugli outcome cardiovascolari (15). In particolare, nei pazienti con ASCVD a rischio CV molto alto in trattamento con statine per la prevenzione secondaria e che necessitano di una riduzione

Tabella 1. Classificazione del rischio cardiovascolare (mod. da Tab. 4 ref. 9)

Rischio basso	<ul style="list-style-type: none"> • Rischio di CVD fatale a 10 anni, calcolato con il sistema SCORE $< 1\%$
Rischio moderato	<ul style="list-style-type: none"> • Diabete mellito in soggetti giovani (DMT1 < 35 anni, DMT2 < 50 anni) presente da meno di 10 anni e in assenza di altri fattori di rischio • Rischio di CVD fatale a 10 anni, calcolato con il sistema SCORE $< 1\%$
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 $\geq 180/110$ mmHg • Ipercolesterolemia familiare senza altri fattori di rischio CV • Diabete mellito senza danno d'organo presente da < 10 anni o in concomitanza a un altro fattore di rischio CV • Nefropatia cronica moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²)
Rischio molto alto	<ul style="list-style-type: none"> • ASCVD documentata: SCA (IM o angina instabile), rivascolarizzazione coronarica (PCI, CABG, altre procedure di rivascolarizzazione coronarica), ictus o attacco ischemico transitorio, patologia arteriosa periferica • Diabete mellito (DM) con danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia, neuropatia) o almeno 3 fattori di rischio CV, o DM di tipo 1 comparso precocemente e presente da più di 20 anni • Nefropatia cronica severa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) • Rischio di CVD fatale a 10 anni, calcolato con il sistema SCORE $> 10\%$ • Ipercolesterolemia familiare con ASCVD o un altro fattore di rischio CV

CABG: by-pass aorto-coronarico; **CVD:** malattia cardiovascolare; **DM:** diabete mellito; **DMT1:** DM di tipo 1; **DMT2:** DM di tipo 2; **PCI:** intervento coronarico percutaneo

Tabella 2. Obiettivi terapeutici (9)

Rischio basso	<ul style="list-style-type: none"> • Livelli target di C-LDL < 116 mg/dl
Rischio moderato	<ul style="list-style-type: none"> • Livelli target di C-LDL < 100 mg/dl
Rischio alto	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del C-LDL $\geq 50\%$ rispetto al basale e livelli target di C-LDL < 70 mg/dl
Rischio molto alto	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del C-LDL $\geq 50\%$ rispetto al basale e livelli target di C-LDL < 55 mg/dl • Pazienti ASCVD con secondo evento cardiovascolare: livelli target di C-LDL < 40 mg/dl

ne dei livelli di C-LDL $\geq 50\%$ o di raggiungere i target di C-LDL < 55 mg/dl nonostante la massima dose tollerata di statine si raccomanda come prima scelta l'impiego di ezetimibe e/o mAb PCSK9i (15).

Nonostante il numero di terapie ipolipemizzanti sia in costante espansione, esiste ancora un grande gap tra gli obiettivi terapeutici di C-LDL e quelli raggiunti nella pratica clinica (16). **La monoterapia con statine, anche ad alta intensità, non è sufficiente nella maggior parte dei pazienti per raggiungere gli obiettivi raccomandati dalle Linee Guida ESC/EAS 2019.**

Nell'algoritmo proposto da **Ray et al** si suggerisce di spostare il paradigma per i pazienti a rischio estremo (pazienti post-SCA e con storia clinica di evento vascolare/arteriopatia periferica/malattia polivascolare/malattia coronarica multivasale/ipercolesterolemia familiare) da un approccio di "terapia intensiva con statine" a un approccio di "terapia ipolipemizzante intensiva". Ciò implica che il C-LDL deve essere ridotto nei pazienti ad altissimo rischio in modo efficiente, pragmatico e senza ritardi (16).

Il primo step per i pazienti a rischio estremo consiste nell'iniziare con una terapia di combinazione statina più ezetimibe più PCSK9i. Il trattamento diretto con una triplice terapia dovrebbe essere preso in considerazione prima della dimissione dall'ospedale in caso di un evento acuto (ad esempio, evento ricorrente entro 2 anni). Inoltre, se in base al C-LDL basale e a quello target è necessaria una riduzione $> 80\%$, è preferibile aggiungere una terapia mirata a PCSK9, poiché è improbabile che tale risultato possa essere raggiunto con le sole statine ed ezetimibe (16).

Nei pazienti intolleranti alle statine, il primo step terapeutico dovrebbe essere una terapia di combinazione, ad esempio ezetimibe e terapia mirata a PCSK9 o ezetimibe e acido bempedoico (16).

Nel *position paper* dell'Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri (**ANMCO**) relativo alla gestione dell'ipercolesterolemia nei pazienti con SCA si sottolinea l'importanza del raggiungimento degli obiettivi lipidici chiaramente delineati nelle Linee Guida ESC/EAS, ribadendo che il C-LDL deve essere dimezzato rispetto al basale e portato al di sotto della soglia dei 55 mg/dl (17).

Con il presupposto che ogni strategia terapeutica appare ragionevole al fine di ridurre il C-LDL e che l'approccio precoce è sicuro e porta a un raggiungimento del target più rapido, il *position paper* propone un approccio intensivo di strategie ipolipemizzanti, nel rispetto delle raccomandazioni delle Linee Guida europee. In particolare, si suggerisce durante il ricovero l'inizio della terapia ipolipemizzante combinata con statine alla massima dose tollerata, ezetimibe e PCSK9i in pazienti di età < 80 anni con

evento ricorrente negli ultimi 12 mesi. Inoltre, l'inizio della terapia durante il ricovero con PCSK9i ed ezetimibe è suggerito in pazienti SCA intolleranti alle statine (17).

Il ruolo della PCSK9 nella sindrome coronarica acuta

La proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) è una proteina di 692 amminoacidi che fa parte della classe delle serino-proteasi (appartenenti alla famiglia delle proproteine convertasi) maggiormente espressa nel fegato, nell'intestino tenue, nel rene e nel sistema nervoso centrale (18).

PCSK9 è presente in circolo sia come proteina libera che legata alle proteine plasmatiche. Diverse evidenze sperimentali indicano che PCSK9, agendo come *binding-protein*, è in grado di legare LDL-R sia a livello intracellulare sia sulla superficie della membrana plasmatica degli epatociti, attraverso un meccanismo indipendente dall'attività catalitica della proteina matura (17,18). Mutazioni di PCSK9 con guadagno di funzione (*gain-of-function*) riducono infatti i livelli di LDL-R nel fegato, aumentando così i livelli di C-LDL plasmatici e il rischio cardiovascolare. Al contrario, soggetti con mutazioni con perdita di funzione (*loss-of-function*) presentano ridotti livelli di C-LDL e protezione verso eventi cardiovascolari ischemici (18).

Quando le particelle di LDL circolanti si legano al recettore, il complesso PCSK9-LDL recettore va incontro a endocitosi clatrina-dipendente all'interno dell'epatocita. Attraverso il legame della PCSK9, l'intero complesso è indirizzato verso il lisosoma, dove viene degradato (19) (**Fig. 1**). La presenza di PCSK9 aumenta dunque la degradazione di LDL-R, con conseguente riduzione del numero di LDL-R presenti sulla superficie cellulare. Sulla superficie delle cellule epatiche sono quindi disponibili un minor numero di recettori che legano le particelle di LDL e così aumentano i livelli circolanti di colesterolo LDL (20).

La PCSK9, che circola nel sangue, è in grado di ridurre il numero di LDL-R in vari distretti come fegato, intestino, reni, polmoni, pancreas e tessuto adiposo (20).

Dopo una SCA, i pazienti sono ad alto rischio di manifestare eventi cardiovascolari ricorrenti soprattutto nella fase iniziale. Come già detto, il razionale a supporto di una terapia farmacologica mediante l'impiego di mAb PCSK9i è supportato dall'importante ruolo che la PCSK9 svolge nella patogenesi della SCA. In particolare (12):

1. i livelli di PCSK9 circolante aumentano durante la SCA

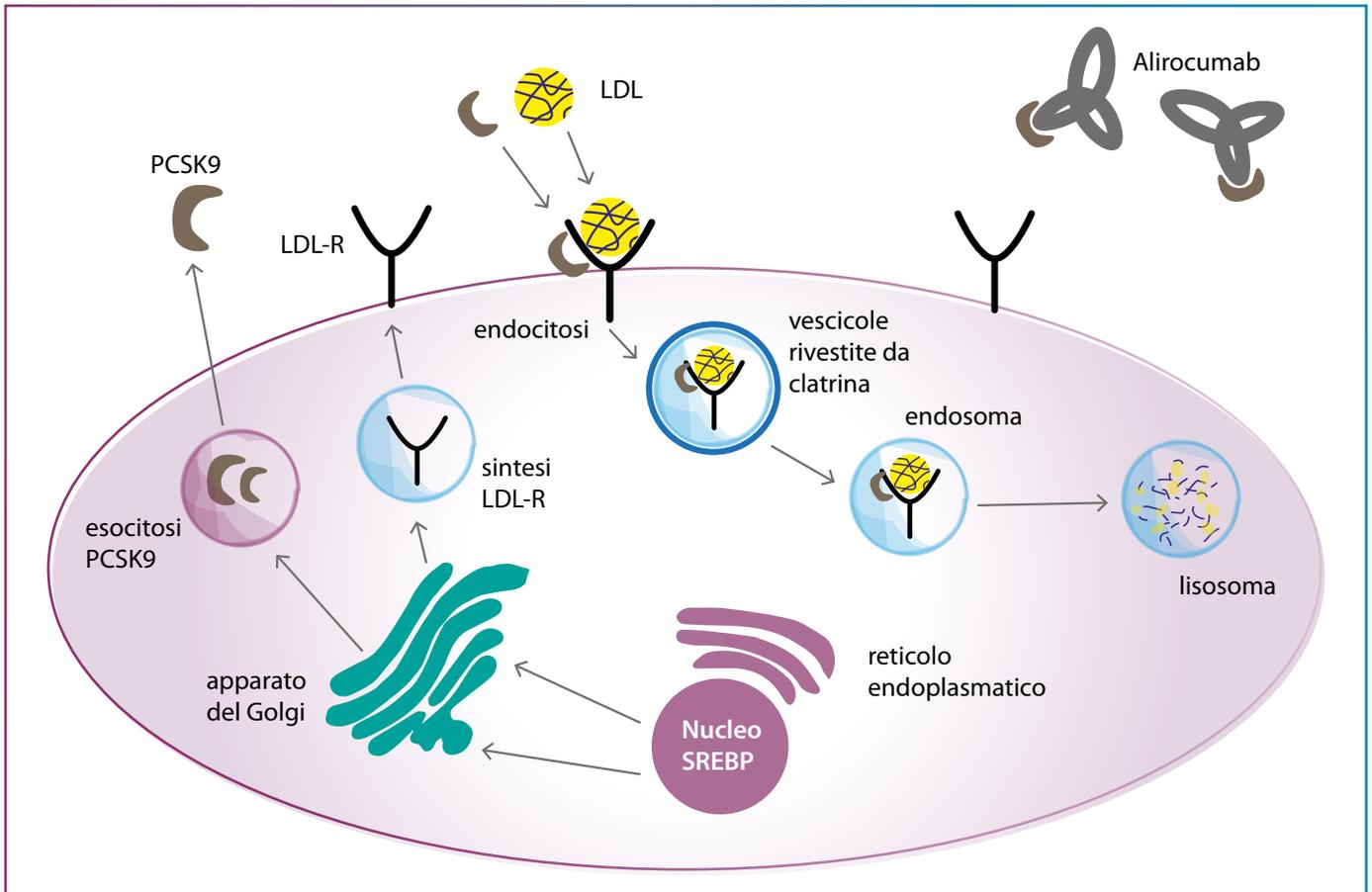


Figura 1. Alirocumab inibisce il legame di PCSK9 al complesso LDL-R/LDL, aumentando la disponibilità di LDL-R sulla superficie cellulare (mod. da Fig. 2B ref. 21).

LDL-R: recettore delle LDL; **mAb:** anticorpi monoclonali; **PCSK9:** proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; **SREBP:** proteina legante l'elemento di risposta agli steroli

2. la PCSK9 può stimolare la reattività piastrinica, quest'ultima è fondamentale nella recidiva degli eventi ischemici
3. la PCSK9 è associata all'infiammazione intraplaacca, attivazione dei macrofagi e disfunzione endoteliale
4. le concentrazioni di PCSK9 sono associate all'infiammazione nella fase acuta della SCA
5. le statine aumentano i livelli di PCSK9.

Pertanto, le caratteristiche farmacodinamiche dei farmaci anti-PCSK9 rappresentano un prerequisito importante per una risposta efficace.

In particolare, alirocumab lega rapidamente la PCSK9 libera, riducendone velocemente la concentrazione. Le concentrazioni medie di PCSK9 libera diminuiscono al di sotto della soglia di rilevanza entro 4 ore dalla somministrazione e rimangono tali per 10, 14 e 28 giorni dopo la somministrazione sottocutanea di alirocumab 75, 150 e 300 mg (22). Inibendo il legame di PCSK9 con i recettori di LDL,

aumenta il numero di recettori disponibili per eliminare le LDL, abbassando pertanto i livelli di colesterolo (19).

Prima della somministrazione degli inibitori di PCSK9, le proteine PCSK9 sono libere (20). Subito dopo un'iniezione di anticorpo anti-PCSK9, l'anticorpo lega la PCSK9 libera, che nel plasma si riduce rapidamente. Poiché le concentrazioni di PCSK9 libera sono ridotte, un numero minore di LDL-R viene degradato nei compartimenti lisosomiali. Ne consegue un maggior numero di LDL-R sulla superficie cellulare e, a sua volta, un maggior numero di particelle LDL si lega ai LDL-R. La concentrazione di colesterolo nelle lipoproteine a bassa densità viene quindi ridotta. Poiché l'anticorpo PCSK9 viene metabolizzato e la sua concentrazione si riduce con il tempo, si verifica un aumento della concentrazione plasmatica di PCSK9 libera, seguito da un recupero delle concentrazioni di C-LDL, perché un numero maggiore di LDL-R si lega a PCSK9, determinando una maggiore degenerazione di LDL-R nel compartimento lisosomiale.

TAKE-HOME MESSAGES

- **La prevenzione secondaria è finalizzata a ritardare la progressione della malattia CV aterosclerotica prevenendo sia l'insorgenza del primo evento cardiovascolare che l'insorgenza di recidive di eventi cardiovascolari. Vengono considerati in prevenzione secondaria soggetti che hanno documentata malattia CV a rischio di recidiva o di insorgenza, per la prima volta, di eventi CV maggiori quali infarto o ictus e pazienti diabetici con danno d'organo.**
- **Le Linee Guida raccomandano di intensificare precocemente la terapia ipolipemizzante nei pazienti a rischio CV alto e molto alto mediante l'impiego di inibitori della PCSK9.**
- **Alirocumab, anticorpo monoclonale inibitore della PCSK9, lega rapidamente la PCSK9 libera riducendone velocemente la concentrazione e abbassando i livelli di C-LDL.**
- **In prevenzione secondaria, alirocumab è indicato e rimborsato in pazienti con ipercolesterolemia familiare o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di C-LDL >70 mg/dl e con malattia CV e/o arteriopatia periferica e/o diabete mellito con complicanze d'organo o in concomitanza di ipertensione arteriosa o tabagismo.**

Bibliografia

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(10):e56-e528.
2. Ministero della salute, Prevenzione delle malattie cardiovascolari lungo il corso della vita. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3128_allegato.pdf.
3. Ministero della salute, Malattie cardiovascolari.
4. Istat, 2020.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459-72.
6. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol* 2021;37(8):1129-50.
7. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(22):2422-46.
8. D'Addato S, Cattin L. Prevenzione primaria e secondaria dell'aterosclerosi. Cenni storici e linee guida. *Aterosclerosi - Numero Monografico. Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2021;12(1):86-93.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88.
10. Arca M, Di Fusco SA. Dislipidemia: i nuovi target e importanza delle terapie di associazione (Dyslipidemias: new therapeutic targets and relevance of combination therapies). *G Ital Cardiol (Rome)* 2021;22(4 Suppl 1):5S-8S. Italian.
11. Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H, et al. Acute C-LDL reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022;11(12):939-49.
12. Ferri N, Ruscica M, Lupo MG, et al. Pharmacological rationale for the very early treatment of acute coronary syndrome with monoclonal antibodies anti-PCSK9. *Pharmacol Res* 2022;184:106439.
13. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, DETERMINA 30 maggio 2022, Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Praluent», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. Determina n. 434/2022. GU n.138 del 15-6-2022.
14. Coronado F, Melvin SC, Bell RA, Zhao G. Global responses to prevent, manage, and control cardiovascular diseases. *Prev Chronic Dis* 2022;19:E84.
15. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2022;80(14):1366-418.
16. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J* 2022;43(8):830-3.
17. De Luca L, Riccio C, Navazio A, et al. Position paper ANMCO: Gestione dell'ipercolesterolemia nei pazienti con sindrome coronarica acuta. *G Ital Cardiol* 2023;24(3):229-40.
18. Praluent. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
19. Tibolla G, Notara GD, Catapano AL. PCSK9 dalla caratterizzazione funzionale all'inibizione terapeutica. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2014;5(1):47-66.
20. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J* 2015;36(36):2415-24.
21. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013;228:18e28.
22. Li H, Wei Y, Yang Z, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of alirocumab in healthy Chinese subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20(5):489-503.

■ CAPITOLO 2.

ALIROCUMAB: L'EFFICACIA DI UN APPROCCIO PRECOCE E INTENSIVO DAGLI STUDI CLINICI ALLA REAL LIFE

a cura di Giovanni Esposito e Giuseppe Musumeci

» Introduzione

Alirocumab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano che si lega con alta affinità e specificità alla proproteina PCSK9 (proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9) (1-3). In particolare, alirocumab lega rapidamente la PCSK9 libera, riducendone la concentrazione. Inibendo il legame di PCSK9 con i recettori del C-LDL (colesterolo LDL – *low density lipoprotein*), aumenta il numero di recettori disponibili per eliminare il C-LDL, riducendo pertanto i livelli circolanti di colesterolo (2,3).

Alirocumab è indicato in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta (1) e alle seguenti terapie farmacologiche:

- in associazione con una statina o altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere livelli di C-LDL nonostante la dose massima tollerata di statine, oppure
- in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti o con controindicazioni alle statine.

Alla luce dei risultati dello studio ODYSSEY OUTCOMES (4), alirocumab ha ricevuto l'ulteriore indicazione negli adulti con malattia cardiovascolare (CV) aterosclerotica, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio (1):

- in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso delle statine è controindicato.

Il programma di sviluppo clinico di alirocumab ha incluso studi clinici randomizzati di fase III che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di alirocumab in diverse popolazioni di pazienti con C-LDL elevato, compresi i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) o non-FH (*familial hypercholesterolemia*),

pazienti con ipercolesterolemia primaria non controllata con statine e/o altre terapie ipolipemizzanti, pazienti con rischio CV da moderato a elevato e come monoterapia in pazienti intolleranti alle statine (4-16).

» L'impiego precoce di alirocumab nel paziente ad alto rischio: dalla riduzione del colesterolo C-LDL alla riduzione della mortalità per tutte le cause

L'efficacia a lungo termine di alirocumab nella riduzione dei livelli di C-LDL in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, come pazienti con malattia CV aterosclerotica con o senza eventi cardiovascolari, è stata valutata nello **studio LONG TERM** (8) (studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo). Sono stati arruolati 2.341 pazienti ad alto rischio CV con livelli di C-LDL pari o superiori a 70 mg/dl in trattamento con statine alla massima dose tollerata, in associazione o meno ad altre terapie ipolipemizzanti. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla variazione percentuale di C-LDL dal basale alla settimana 24.

Dopo 24 settimane, la differenza tra i gruppi alirocumab e placebo nella variazione percentuale media del livello di C-LDL rispetto al basale è stata di -62 punti percentuali ($P < 0,001$). **Inoltre, l'efficacia di alirocumab è stata evidente già dopo 24 settimane, con una riduzione media di C-LDL pari a 64,2% (8).**

Rispetto al gruppo placebo, il gruppo alirocumab ha presentato tassi più elevati di reazioni al sito di iniezione (5,9% vs 4,2%), mialgia (5,4% vs 2,9%), eventi neurocognitivi (1,2% vs 0,5%) ed eventi oftalmologici (2,9% vs 1,9%).

In un'analisi post-hoc dello studio LONG TERM, il tasso di eventi cardiovascolari maggiori (MACE, definiti nello studio come morte per malattia coro-

narica, infarto del miocardio [IM] non fatale, ictus ischemico [IS] fatale o non fatale o angina instabile con necessità di ricovero) è risultato inferiore con alirocumab rispetto al placebo (1,7% vs 3,3%; hazard ratio [HR], 0,52; intervallo di confidenza [IC] al 95%, 0,31-0,90; P=0,02) (8). Questo primo risultato esplorativo è stato poi confermato dal più ampio studio ODYSSEY OUTCOMES.

Gli studi clinici sulle statine a bassa vs alta intensità e su altri farmaci ipolipemizzanti non statinici quali ezetimibe e mAb PCSK9i hanno dimostrato che la riduzione dei lipidi è associata a una riduzione degli eventi cardiovascolari. Tuttavia, solo lo studio ODYSSEY OUTCOMES ha mostrato la riduzione della mortalità per tutte le cause in seguito a trattamento con alirocumab (17).

Nello **studio ODYSSEY OUTCOMES** (studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo) sono stati valutati l'effetto clinico a lungo termine e la sicurezza di alirocumab in 18.924 pazienti con storia clinica di recente sindrome coronarica acuta (SCA) (da 1 a 12 mesi antecedenti la randomizzazione; mediana: 2,6 mesi) e con inadeguato controllo dei livelli delle lipoproteine aterogene nonostante il trattamento con la massima dose tollerata di statine (4).

L'endpoint primario di efficacia è stato considerato il tempo di insorgenza di MACE. Nello studio è stata osservata una significativa riduzione del 15% del rischio di MACE (HR 0,85; IC 95% 0,78-0,93; P<0,001). Il beneficio assoluto del trattamento è risultato essere maggiore nei pazienti con valori basali di C-LDL >100 mg/dl rispetto ai pazienti con valori basali più bassi (riduzione del rischio assoluto [ARR] 3,4%; P<0,001). L'incidenza di morte (cardiovascolare e per tutte le cause) è risultata essere più bassa nei pazienti trattati con alirocumab (2,5% alirocumab vs 2,9% placebo [HR 0,88; IC 95% 0,74-1,05] e 3,5% alirocumab vs 4,1% placebo [HR 0,85; IC 95% 0,73-0,98]) (4).

L'incidenza di eventi avversi è risultata simile tra i due gruppi di studio, fatta eccezione per reazioni nel sito di iniezione, più frequenti nel gruppo di pazienti trattati con alirocumab (3,8% vs 2,1%) (4).

In conclusione, **in pazienti con SCA recente e con valori del profilo lipidico non a target nonostante la terapia con statina ad alta intensità o alla dose massima tollerata, la terapia con alirocumab ha significativamente ridotto, rispetto a placebo, il rischio di MACE (morte per malattia coronarica, IM non fatale, IS fatale o non fatale, angina instabile richiedente ospedalizzazione), endpoint primario composito dello studio. Il beneficio assoluto di alirocumab rispetto all'en-**

dpunto primario è stato più pronunciato tra i pazienti che avevano valori di C-LDL al basale ≥ 100 mg/dl (4).

In un'analisi prespecificata condotta su 8.242 pazienti con un follow-up compreso tra 3-5 anni, il trattamento con alirocumab è stato associato a una **riduzione del 22% del rischio di morte per tutte le cause** (HR 0,78; IC 95% 0,65-0,94; P=0,01). Il beneficio del trattamento sulla mortalità è aumentato ed è stato evidente dopo il primo anno (HR 0,79; IC 95% 0,66-0,94; P=0,0073), pertanto la mortalità più bassa era correlata alla durata potenziale del trattamento con alirocumab (18).

La riduzione della mortalità per tutte le cause è risultata essere principalmente guidata dalla mortalità per cause cardiovascolari (19).

L'associazione tra rischio di eventi non fatali e mortalità è stata riscontrata anche in un'analisi prespecificata dello studio ODYSSEY OUTCOMES, condotta da Szarek *et al* (20), che ha analizzato e dimostrato il beneficio clinico di alirocumab in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità per tutte le cause. In particolare, **alirocumab ha dimostrato una riduzione del 13% della totalità degli eventi CV non fatali (HR 0,97; IC 95% 0,82-0,83) e del 17% riguardo la morte per tutte le cause (HR 0,83; IC 95% 0,71-0,97) (20). In linea con questi risultati, alirocumab, in aggiunta alla terapia con statine, ha il potenziale di ridurre la morte dopo una SCA, in particolare se il trattamento viene mantenuto per ≥ 3 anni, se i livelli di C-LDL al basale sono ≥ 100 mg/dl, o se i livelli di C-LDL raggiunti sono bassi (18).** Quanto osservato rappresenta l'ulteriore conferma circa l'importanza della riduzione e del mantenimento dei valori C-LDL nei pazienti a elevato rischio CV, in particolar modo per i pazienti con un C-LDL basale ≥ 100 mg/dl.

In una recente metanalisi di 39 RCT (66.478 pazienti) condotta da Guedeney *et al* (21) sono state confrontate l'efficacia e la sicurezza di alirocumab ed evolocumab vs placebo/altre terapie ipolipemizzanti in studi clinici randomizzati. Gli endpoint primari di efficacia considerati erano la morte per tutte le cause, la morte CV, l'IM e l'IS. Nel complesso, gli effetti dell'inibizione di PCSK9 sulla morte per tutte le cause e morte CV non erano statisticamente significativi. Tuttavia, l'uso di alirocumab (ma non di evolocumab) è risultato associato a un rischio inferiore di morte per tutte le cause rispetto al controllo (0,81 vs 1,01 per 100 pazienti/anno; rischio relativo [RR] 0,83; IC 95% 0,72-0,95; P=0,008) (21). Gli inibitori di PCSK9 sono stati associati a un rischio inferiore di IM (RR 0,80; IC 95%

0,74-0,86; $P < 0,0001$), IS (RR 0,78; IC 95% 0,67-0,89; $P = 0,0005$) e rivascolarizzazione coronarica (RR 0,83; IC 95% 0,78-0,89; $P < 0,0001$).

Diversi studi hanno valutato l'impatto clinico dell'utilizzo precoce degli inibitori di PCSK9.

Lo **studio EPIC STEMI** (22), studio randomizzato, in doppio cieco, ha valutato l'effetto del trattamento precoce con alirocumab (150 mg ogni 2 settimane) in 78 pazienti con STEMI sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI). L'outcome primario era la variazione percentuale tra i gruppi della concentrazione di C-LDL dal basale alla 6^a settimana. L'outcome secondario comprendeva la variazione percentuale dei livelli di Apo B, colesterolo non-HDL e colesterolo totale. **A una mediana di 45 giorni, il C-LDL è diminuito del 72,9% nel gruppo alirocumab (da 2,97 mmol/l a 0,75 mmol/l) rispetto al 48,1% nel gruppo placebo (da 2,87 mmol/l a 1,30 mmol/l), con una differenza media tra i gruppi di -22,3% ($P < 0,001$) (22).** Un maggior numero di pazienti ha raggiunto i valori target raccomandati dalle Linee Guida ESC/EAS di LDL $\leq 1,4$ mmol/l nel gruppo alirocumab vs placebo (92,1% vs 56,7%; $P < 0,001$) e una riduzione $< 50\%$ dal basale (89,5% vs 60,0%, $P = 0,007$).

In conclusione, alirocumab ha ridotto il colesterolo LDL del 22% rispetto al gruppo di controllo in un contesto di terapia statinica ad alta intensità (22).

TAKE-HOME MESSAGES

- Il paziente con SCA è un paziente a elevato rischio di MACE e di morte per tutte le cause.
- Nello studio LONG TERM è stata osservata una riduzione del 64,2% a 12 settimane dall'inizio del trattamento con alirocumab.
- La precoce e sostenuta inibizione di PCSK9 con alirocumab è in grado di ridurre efficacemente i valori di C-LDL con conseguente riduzione di MACE (-15%) e della mortalità per tutte le cause (-22%).
- Nel paziente affetto da SCA, alirocumab si è mostrato efficace nella riduzione della totalità degli eventi CV.

- Nei pazienti STEMI, alirocumab riduce i valori di C-LDL già nelle prime 24 ore dalla somministrazione, con risultati sostenuti anche dopo 2 e 4 settimane dalla PCI.

Alirocumab ed evidenze di efficacia e sicurezza in *real life*

Per ottenere dati relativi a un setting di pratica clinica è stato realizzato lo studio di fase IIIb **ODYSSEY APPRISE** (23), che ha valutato prospetticamente la sicurezza e l'efficacia di alirocumab in un contesto *real life* (20 centri con 170.255 pazienti sottoposti a screening) in pazienti ad alto rischio CV con ipercolesterolemia familiare eterozigote o livelli di C-LDL non a target nonostante la dose massima tollerata di statine \pm altre terapie ipolipemizzanti. I pazienti hanno ricevuto alirocumab ogni 2 settimane, con adeguamento della dose in base al giudizio del medico. In totale, sono stati arruolati e trattati 994 pazienti. Il C-LDL è stato ridotto al di sotto di 1,8 mmol/l e/o con una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale nel 69,1% dei pazienti complessivamente, e nel 64,7% e 77,4% dei sottogruppi HeFH e non-FH, rispettivamente (23).

I risultati dello studio confermano l'efficacia e la sicurezza di alirocumab anche in pazienti *real life* dimostrando che i risultati ottenuti nel programma di studi ODYSSEY sono applicabili alla reale pratica clinica.

Inoltre, da un'analisi post-hoc dello studio ODYSSEY APPRISE (24) è emerso che l'aderenza al trattamento con alirocumab è stata elevata, 96,6% nelle 72,4 settimane di durata media del trattamento. L'aderenza del paziente al trattamento rappresenta un importante aspetto nella pratica clinica, consentendo il raggiungimento degli obiettivi target di valori C-LDL, soprattutto nei pazienti ad alto rischio CV.

Una ulteriore sottoanalisi dello studio ODYSSEY APPRISE con focus sulla coorte italiana (20 centri, 255 pazienti, 25,6% dell'intera coorte) ha evidenziato la consistenza dei risultati emersi nei pazienti italiani con i risultati ottenuti nell'intera popolazione dello studio, che confermano che alirocumab è un approccio vantaggioso per ridurre ulteriormente i livelli di C-LDL nei pazienti ad alto rischio CV in trattamento ipolipemizzante convenzionale e massimamente tollerato (25). Il C-LDL è stato ridotto al di sotto di 1,8 mmol/l e/o con una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basa-

le nel 62% dei pazienti, complessivamente (61% in HeFH e 67% in non-FH) (25). Alirocumab è stato ben tollerato nella coorte italiana come nell'intera popolazione dello studio (25).

Successivamente, tali risultati sono stati ulteriormente confermati nel recente **studio AT-TARGET-IT** (26), registro italiano, multicentrico, che ha valutato efficacia, sicurezza, aderenza e persistenza degli inibitori di PCSK9 nella pratica clinica. Dall'analisi è emerso che il 95,2% dei pazienti hanno mostrato un'alta aderenza alla terapia. A 6 mesi, il 99,7% dei pazienti arruolati nello studio è rimasto in terapia; ci sono stati 519 e 423 pazienti nello studio con un follow-up di almeno 12 e 18 mesi, rispettivamente. La persistenza del trattamento in questi gruppi è stata rispettivamente del 98,1% e del 97,5% (26).

TAKE-HOME MESSAGES

- **L'aderenza al trattamento rappresenta uno dei punti chiave nel successo della terapia ipolipemizzante.**
- **I dati in *real life* dimostrano come alirocumab sia un trattamento ben tollerato e con un'elevata aderenza terapeutica (99,7%).**
- **Nei dati del mondo reale, inclusi quelli nei pazienti italiani, alirocumab si è dimostrato efficace nella riduzione del C-LDL nei pazienti a elevato rischio CV.**

Alirocumab e riduzione del rischio cardiovascolare: oltre il paziente con sindrome coronarica acuta

L'efficacia di alirocumab nella riduzione a lungo termine del colesterolo C-LDL nei pazienti ad alto rischio CV è stata valutata nello studio LONG TERM, in cui è stata osservata una riduzione del C-LDL del 64,2% con alirocumab già dopo 12 settimane. La popolazione di pazienti arruolata nello studio comprendeva anche pazienti con CAD o con rischio equivalente, PAD e diabete mellito.

Sottoanalisi studio ODYSSEY OUTCOMES in pazienti con PAD e/o CAD. L'efficacia di alirocumab nella riduzione dei MACE e della mortalità in questi pazienti è stata valutata in diverse sottoanalisi dello

studio ODYSSEY OUTCOMES; in particolare, Jukema *et al* (27) hanno condotto un'analisi prespecificata dello studio valutando l'influenza dell'arteriopatia polidistrettuale, definita dalla presenza di PAD, di CeVD o di entrambe, sui rischi di MACE e di morte per tutte le cause. In questa analisi, i pazienti sono stati classificati in tre sottogruppi (27):

1. pazienti con CAD (*coronary artery disease*) isolata;
2. pazienti con arteriopatia polidistrettuale con coinvolgimento di due distretti vascolari (CAD e PAD o CeVD);
3. pazienti con arteriopatia polidistrettuale con coinvolgimento di tre distretti vascolari (CAD con PAD e CeVD).

Al basale, i livelli di C-LDL mediani erano più alti nei pazienti con malattia polivascolare, con valori di 86 mg/dl nei pazienti con malattia monovascolare, 91 mg/dl in pazienti con CAD e PAD, 90 mg/dl in pazienti con CAD e CeVD e 95 mg/dl (80, 115 mg/dl) in pazienti con malattia polivascolare in 3 letti ($P < 0,0001$). Nei pazienti trattati con alirocumab, i valori di C-LDL a 4 mesi sono risultati pari a 30 mg/dl (20-47 mg/dl), 34 (23-50 mg/dl), 34 mg/dl (21-52 mg/dl) e 31 mg/dl (20-42 mg/dl) nelle stesse 4 categorie (27).

Dall'analisi è emerso che l'arteriopatia polidistrettuale è associata a rischi elevati di MACE e morte per tutte le cause in particolar modo nei casi di coinvolgimento di 3 distretti arteriosi. Rispetto al placebo, alirocumab ha ridotto l'incidenza di eventi avversi con un più ampio beneficio nei pazienti con arteriopatia polidistrettuale con un ARR del 13% e del 16,2% rispettivamente per MACE e morte per tutte le cause nei pazienti con malattia dei 3 distretti arteriosi (27).

Sottoanalisi dello studio ODYSSEY OUTCOMES in pazienti con diabete mellito. È stata condotta un'analisi basata sullo stato metabolico dei pazienti arruolati nello studio ODYSSEY OUTCOMES in cui è stata valutata l'incidenza di eventi CV in pazienti che al momento dell'arruolamento nello studio presentavano diabete, prediabete o normoglicemia (28). Quattro mesi dopo la randomizzazione è stata osservata una riduzione dei livelli di C-LDL del 64% nei pazienti con normoglicemia e prediabete e del 65% nei pazienti con diabete. Come atteso, i pazienti con DM hanno mostrato un maggior rischio di MACE. Alirocumab ha ridotto l'incidenza di MACE in tutti i 3 gruppi pazienti considerati, in particolar modo nei soggetti diabetici (HR 0,84; IC 95% 0,74-0,97) con un ARR del 2,3%, più elevato rispetto ai pazienti con prediabete (ARR 1,2%) e normoglicemici (ARR 1,2%) (28). Il rischio di sviluppare diabete non è risultato differente tra i pazienti trattati con placebo e alirocumab (28).

Tra pazienti con malattia cardiovascolare ateroscle-

rotica (ASCVD) e livelli di C-LDL al basale >100 mg/dl, i pazienti con diabete mellito, malattia renale cronica (CKD) o arteriopatia polidistrettuale sembrano trarre maggiori benefici cardiovascolari assoluti da un'ulteriore riduzione del C-LDL rispetto a quelli senza comorbidità (29,30).

Altri studi hanno valutato inoltre la sicurezza e l'efficacia

di alicrocumab nei pazienti con DM. In particolare, sono stati condotti due **studi ODYSSEY DM-Insulin e DM-Dyslipidemia** (31,32) volti a valutare l'efficacia e la sicurezza di alicrocumab in pazienti affetti da DM. In questi studi è stato osservato che **alicrocumab è generalmente sicuro e ben tollerato in pazienti diabetici e non ha effetto sull'emoglobina glicata (HbA1c) o sulla glicemia a digiuno (FPG).**

TAKE-HOME MESSAGES

- **Il paziente CAD con una o più concomitanti patologie come DM, CKD, CeVD, PAD presenta un elevatissimo rischio CV considerando MACE e morte per tutte le cause.**
- **Alicrocumab si è rivelato un trattamento efficace nella riduzione del C-LDL, MACE e morte per tutte le cause nei pazienti affetti da arteriopatia polidistrettuale.**
- **Alicrocumab ha mostrato un profilo di sicurezza anche in termini metabolici, senza aumentare l'incidenza e/o la progressione di DM.**

Bibliografia

1. Praluent. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Tibolla G, Notara GD, Catapano AL. PCSK9 dalla caratterizzazione funzionale all'inibizione terapeutica. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2014;5(1):47-66.
3. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J* 2015;36(36):2415-24.
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-107.
5. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alicrocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
6. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of alicrocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher (ODYSSEY HIGH FH). *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30(5):473-83.
7. Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, et al. Long-term safety and efficacy of alicrocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program (ODYSSEY OLE). *Atherosclerosis* 2018;278:307-14.
8. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alicrocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-99.
9. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alicrocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169(6):906-15.e13.
10. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alicrocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36(19):1186-94.
11. Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alicrocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol* 2015;11(1):27-37.
12. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alicrocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9(6):758-69.
13. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):3140-8.
14. Farnier M, Jones P, Severance R, et al. Efficacy and safety of adding alicrocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016;244:138-46.
15. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, et al; ODYSSEY CHOICE I investigators. A phase III randomized trial evaluating alicrocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis* 2016;254:254-62.
16. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, et al; ODYSSEY CHOICE II Investigators. Efficacy and safety of alicrocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5(9).
17. Pedro-Botet J, López-Miranda J, Badimón L, et al; Expert group from the Spanish Arteriosclerosis Society. Overall mortality and LDL cholesterol reduction in secondary prevention trials of cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20(4):325-32.
18. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alicrocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation* 2019;140(2):103-12.
19. Goodman SG, Steg PG, Poulouin Y, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of alicrocumab in 8242 patients eligible for 3 to 5 years of placebo-controlled observation in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e029216.
20. Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(4):387-96.
21. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alicrocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;ehz430.
22. Mehta SR, Pare G, Lonn EM, et al. Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *EuroIntervention* 2022;18(11):e888-e896.
23. Gaudet D, López-Sendón JL, Averna M, et al; ODYSSEY APPRISE Study investigators. Safety and efficacy of alicrocumab in a real-life setting: the ODYSSEY APPRISE study. *Eur J Prev Cardiol* 2022;28(17):1864-72.
24. Banach M, López-Sendón JL, Averna M, et al. Treatment adherence and effect of concurrent statin intensity on the efficacy and safety of alicrocumab in a real-life setting: results from ODYSSEY APPRISE. *Arch Med Sci* 2021;18(2):285-92.
25. Cefalù AB, Garbelotto R, Mombelli G, et al; ODYSSEY APPRISE Study Italian Investigators. A subgroup analysis of the ODYSSEY APPRISE study: Safety and efficacy of alicrocumab in the Italian cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32(11):2638-46.
26. Gargiulo P, Basile C, Cesaro A, et al. Efficacy, safety, adherence and persistence of PCSK9 inhibitors in clinical practice: A single country, multicenter, observational study (AT-TARGET-IT). *Atherosclerosis* 2023;366:32-9.
27. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(9):1167-76.
28. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alicrocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(8):618-28.
29. Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Ginsberg HN, et al. Associations between lower levels of low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in very high-risk patients: Pooled analysis of nine ODYSSEY trials of alicrocumab versus control. *Atherosclerosis* 2019;288:85-93.
30. Ganda OP, Plutzky J, Sanganalath SK, et al. Efficacy and safety of alicrocumab among individuals with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease in the ODYSSEY phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(10):2389-98.
31. Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alicrocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(12):1781-92.
32. Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(6):1479-89.

■ CAPITOLO 3.

ALIROCUMAB MENSILE: LA NUOVA SOLUZIONE INTENSIVA RAPIDA E PRECOCE IN UN DEVICE DI ULTIMA GENERAZIONE

a cura di *Ciro Indolfi e Pasquale Perrone Filardi*

Alirocumab in adulti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista è indicato (1):

- in associazione con una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per il colesterolo LDL (C-LDL) con la dose massima tollerata di statine oppure
- in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.

È inoltre indicato negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:

- in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso delle statine è controindicato.

I pazienti ad alto rischio cardiovascolare che richiedono una riduzione maggiore del colesterolo LDL (C-LDL) (>60%) possono iniziare la terapia con **alirocumab in regime di dosaggio mensile una volta ogni 4 settimane** (28 giorni) (1).

Alirocumab è un anticorpo monoclonale che si lega con alta affinità e specificità alla proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) (1). Immediatamente dopo un'iniezione dell'anticorpo anti-PCSK9, l'anticorpo lega rapidamente la PCSK9 libera e la PCSK9 plasmatica si riduce rapidamente (2) (Fig. 1).

Dopo la somministrazione di alirocumab in regime di dosaggio mensile mediante un device di ultima

generazione, l'**autoiniettore** SYDNEY, la concentrazione di PCSK9 libera diminuisce rapidamente e scende al di sotto della soglia di rilevabilità dopo 7 giorni (2).

Inibendo il legame di PCSK9 con i recettori di LDL aumenta il numero di recettori disponibili per eliminare le LDL, abbassando velocemente i livelli circolanti di colesterolo (Fig. 1) (1).

Il programma di sviluppo clinico ha dimostrato che alirocumab somministrato in monoterapia o in combinazione con statina e/o altri agenti ipolipemizzanti non statinici **riduce rapidamente i livelli di C-LDL con un favorevole profilo di sicurezza e di tollerabilità** (4-10).

La riduzione dei livelli di C-LDL è dimostrata essere associata alla riduzione degli eventi cardiovascolari. Lo studio ODYSSEY OUTCOMES ha dimostrato che il trattamento con alirocumab è associato alla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (-15%) e alla riduzione della mortalità per tutte le cause (10-14).

Il **device SYDNEY** è un **autoiniettore** per somministrazione domiciliare di ultima generazione pensato per il paziente che consente la somministrazione con una singola iniezione sottocutanea della formulazione mensile di alirocumab. È un device **innovativo, semplice nell'utilizzo** e senza bottone di attivazione (2) che consente l'autosomministrazione domiciliare di alirocumab in meno di 20 secondi in soli due step.

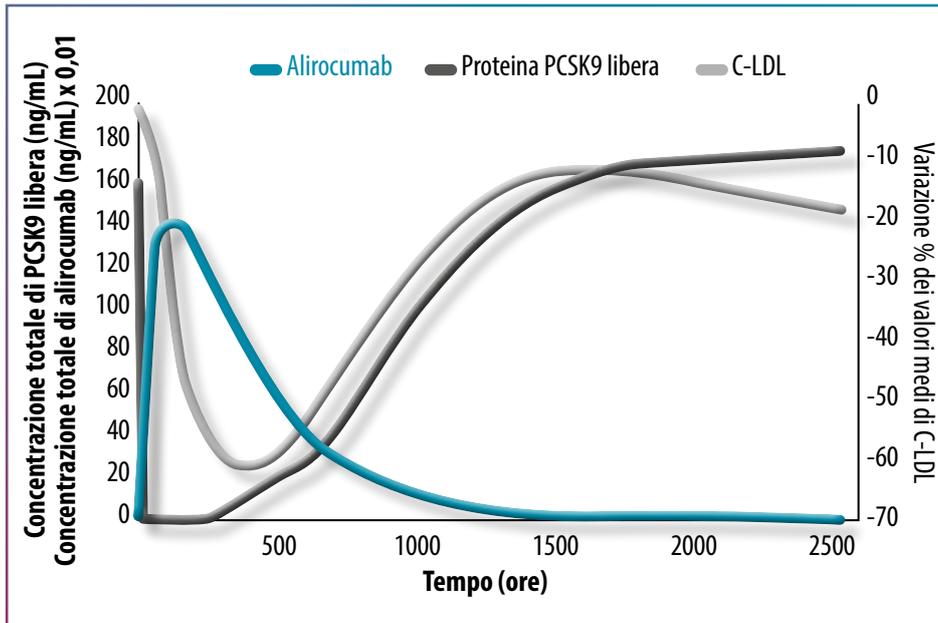


Figura 1. Correlazione tra le concentrazioni di alirocumab, proteina PCSK9 libera e livelli di C-LDL (mod. da Fig. 2 ref. 3)

» Efficacia e sicurezza di alirocumab mensile

Grazie ai risultati dello studio registrativo CHOICE I (15), l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA), nel 2016, ha approvato alirocumab, in regime di dosaggio mensile, somministrato tramite 2 iniezioni consecutive di alirocumab 150 mg.

Nel 2020 grazie ai risultati positivi dello studio SYDNEY (2), che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del nuovo autoiniettore da 2 mL (autoiniettore SYDNEY) in pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto con ipercolesterolemia, l'EMA ha approvato alirocumab in regime di dosaggio mensile somministrato tramite l'autoiniettore SYDNEY, che consente l'autosomministrazione di alirocumab mensile mediante un'unica iniezione.

Lo **studio ODYSSEY CHOICE I** (15) ha valutato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della somministrazione mensile di alirocumab in regime di dosaggio mensile somministrato tramite 2 iniezioni consecutive di alirocumab 150 mg. Nello studio, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, sono stati arruolati pazienti con rischio cardiovascolare da moderato ad alto. Dai risultati dello studio è emerso che **alirocumab 300 mg (2x150 mg) somministrato mensilmente risulta essere superiore, rispetto a placebo, nel ridurre i livelli di C-LDL (-65,8% con alirocumab 300 mg mensile vs -0,8% con placebo nei pazienti in terapia con statine, $P < 0,0001$)**. Inoltre, **il profilo di sicurezza di alirocumab 300 mg mensile è in linea con quello già osservato con i due dosaggi di 75 mg e di 150 mg una volta ogni due settimane** (15).

Lo **studio SYDNEY** (2) è il primo studio condotto con l'autoiniettore SYDNEY che consente la somministrazione attraverso una singola iniezione sottocutanea di alirocumab in regime di dosaggio mensile. È uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, della durata di 16 settimane, a gruppi paralleli le prime 4 settimane (autoiniettore SYDNEY e penna pre-riempita 2x150 mg) e successivamente a singolo braccio (autoiniettore SYDNEY) fino alla settimana 12, condotto con l'obiettivo di valutare la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza di alirocumab in regime di dosaggio mensile somministrato tramite l'autoiniettore SYDNEY. Nello studio sono stati arruolati pazienti adulti (≥ 18 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) o ipercolesterolemia non familiare ad alto o altissimo rischio (pazienti con malattia coronarica, malattia cardiaca non coronarica, malattie cardiovascolari e altri fattori di rischio) non adeguatamente controllata con statine ad alta intensità (atorvastatina 20-40 mg; rosuvastatina 10-20 mg) almeno nelle 4 settimane precedenti la visita di screening e in terapia o meno con altri agenti ipolipemizzanti. Rappresentavano ulteriore criterio di inclusione i livelli di colesterolo ≥ 70 mg/dl. I pazienti randomizzati hanno autosomministrato la prima dose di alirocumab da 300 mg mediante penna pre-riempita (2 iniezioni da 150 mg separate - 2x1 ml) o con autoiniettore SYDNEY (1 iniezione da 300 mg) dopo aver ricevuto istruzioni per l'utilizzo e sotto la supervisione dello sperimentatore. L'obiettivo primario era quello di raccogliere dati di uso nel mondo reale dell'autoiniettore SYDNEY in un contesto non supervisionato.

L'endpoint primario era rappresentato dal numero di *Product technical compliance* (PTC) segnalati alla settimana 4, 8 e 12. Gli endpoint secondari includevano numero di PTC segnalati durante la prima sommini-

strazione (supervisionata a tempo 0, giorno 1) per ciascun device (AI e SYDNEY); parametri farmacocinetici; PCSK9 libera o totale; ADA; percentuale di cambiamento del C-LDL alla settimana 4, 8, 12 e 16; sicurezza. **Alla settimana 4 è stato segnalato un solo PTC (1/196 iniezioni; IC 95% 0,0-3,2) ed è stato classificato come evento associato al paziente e non al dispositivo.** Non sono stati segnalati PTC durante la 1^a somministrazione (giorno 1).

Relativamente ai valori di C-LDL è stata osservata una significativa riduzione alla settimana 4 (-66,2% nel braccio SYDNEY rispetto a -51,2% nel braccio di trattamento con penna pre-riempita 2x150 mg) e tale riduzione è stata mantenuta fino alla 16^a settimana. La farmacocinetica di alirocumab in regime di dosaggio mensile somministrato tramite autoiniettore SYDNEY è risultata sovrapponibile a quella di alirocumab somministrato tramite 2x150 mg.

Dopo una singola somministrazione di alirocumab con autoiniettore SYDNEY la concentrazione media di PCSK9 libera diminuisce al di sotto del limite di rilevanza alla settimana 1, quando la concentrazione di PCSK9 totale aumenta. Contestualmente, la concentrazione di alirocumab massima viene raggiunta alla settimana 7, quando la concentrazione di PCSK9 libera è al di sotto della soglia di rilevanza, confermando la sua rapidità.

L'autoiniettore SYDNEY è stato positivamente valutato dai pazienti attraverso l'erogazione di questionari che hanno valutato l'accettabilità, l'esperienza dell'autoiniezione e la prospettiva del paziente. In particolare, la maggior parte dei pazienti ha trovato l'autoiniettore molto facile da usare ($\geq 9,8/10$) e si è sentito molto sicuro nell'utilizzo ($9,9/10$). Inoltre, i pazienti sono stati molto soddisfatti ($\geq 9,7/10$) e il grado di accettabilità è risultato elevato ($93/100$) (2).

In conclusione, è emerso che alirocumab in regime di dosaggio mensile, somministrato attraverso l'autoiniettore SYDNEY, è efficace nella riduzione del C-LDL. Il grado di accettabilità della terapia da parte del paziente è risultato essere alto (9,7) e dallo studio non sono emersi problemi di sicurezza.

I vantaggi di alirocumab mensile per il paziente ad alto rischio cardiovascolare

Il device SYDNEY, autoiniettore per la somministrazione domiciliare (Fig. 2), è un device di ultima generazione, sviluppato per facilitare la somministrazione di alirocumab in formulazione mensile. Consente, infatti, in meno di 20 secondi una facile somministrazione di 2 ml di alirocumab una volta al mese in un'unica iniezione (2).

Rispetto alla penna pre-riempita, che consente la somministrazione di 150 mg di alirocumab, l'autoiniettore SYDNEY richiede **un passaggio in meno per la preparazione dell'iniezione**, perché non è più necessario premere un pulsante per avviare l'iniezione. **Ha un design comodo ed ergonomico:** più largo (migliore presa e controllo durante l'autoiniezione), alto livello di comfort e stabilità. Il tappo blu è facile da rimuovere e presenta il simbolo di una freccia per semplificare le operazioni. La finestra, che diventa gialla durante l'iniezione, è più ampia e visibile (facilitando la somministrazione da parte di pazienti fragili/anziani) e **aiuta a capire se l'iniezione è andata a buon fine.** Il nuovo dispositivo facilita la fase di iniezione con **avvisi sonori, un clic all'inizio dell'iniezione e un altro alla fine.**

Nel complesso, l'autoiniettore SYDNEY, facile da usare, è un dispositivo di nuova generazione progettato per il paziente, che fornisce un **feedback tattile, uditivo e visivo**, con un valore aggiunto dal punto di vista tecnico (frequenza di iniezione, modalità di attivazione), dell'esperienza del paziente (facilità e frequenza) ed è realizzato secondo principi di ecosostenibilità dall'inizio alla fine del ciclo produttivo (16).

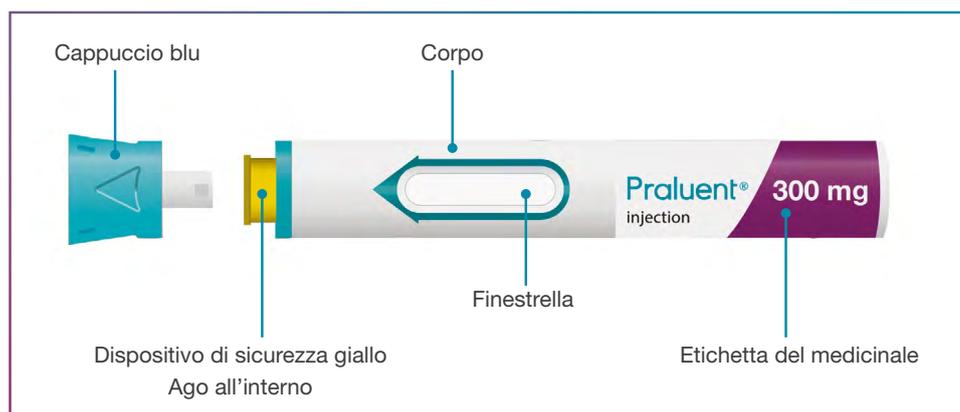


Figura 2. Struttura dell'autoiniettore SYDNEY

TAKE-HOME MESSAGES

- I pazienti ad alto rischio cardiovascolare che richiedono una riduzione del C-LDL >60% possono iniziare la terapia con alicumab in regime di dosaggio mensile una volta ogni 4 settimane (28 giorni).
- Alicumab in regime di dosaggio mensile somministrato mediante l'autoiniettore SYDNEY è in grado di ridurre efficacemente i livelli di C-LDL (-66,2% dopo 4 settimane).
- L'autoiniettore SYDNEY è un device di ultima generazione pensato e ideato per il paziente. Consente l'autosomministrazione domiciliare non supervisionata di alicumab in regime di dosaggio mensile mediante una singola veloce iniezione, fornendo feedback tattili, uditivi e visivi che facilitano ulteriormente la somministrazione da parte del paziente.

Bibliografia

1. Praluent. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Frias JP, Koren MJ, Loizeau V, et al. The SYDNEY Device Study: A multicenter, randomized, open-label usability study of a 2-ml alicumab autoinjector device. *Clin Ther* 2020;42(1):94-107.e5.
3. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J* 2015;36(36):2415-24.
4. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alicumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169:906-15.e13.
5. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alicumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:1186-94.
6. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alicumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3140-8.
7. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alicumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
8. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alicumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
9. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of alicumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:473-83.
10. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alicumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
11. Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alicumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(4):387-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.039>.
12. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alicumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation* 2019;140(2):103-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840>.
13. Chiang CE, Schwartz GG, Elbez Y, et al; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Alicumab and cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction: prespecified subanalysis from ODYSSEY OUTCOMES. *Can J Cardiol* 2022;38(10):1542-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.05.021>.
14. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alicumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;ehz430. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430>.
15. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, et al. A phase III randomized trial evaluating alicumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis* 2016;254:254-62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.043>.
16. Molly, 4. Molly® Autoinjector White Paper. SHL Medica.

Copyright © 2023 by Sintesi InfoMedica
Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica s.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.

Suppl. a On Medicine Anno XVII, Numero 4
Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007
Direttore responsabile: Alberto De Simoni
Marketing e vendite: Marika Calò

Stampa: SINCRONIA IN PRINTING SRL
Via Cesare Balbo, 30 - 20025 Legnano MI

Gennaio 2024

PRALUENT® 75 mg e 150 mg

Classe di rimborsabilità: A/PHT.

Regime di dispensazione: ricetta ripetibile limitativa (RRL)
Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica su prescrizione di centri ospedalieri individuati dalle Regioni o di specialisti: cardiologo, internista, neurologo, endocrinologo.

Prezzo al pubblico:

- Confezione 75 mg soluzione iniettabile-penna preriempita 1 mL/1 penna: € 323,21
- Confezione 75 mg soluzione iniettabile-penna preriempita 1 mL/2 penne: € 646,42
- Confezione 150 mg soluzione iniettabile-penna preriempita 1 mL/1 penna: € 323,21
- Confezione 150 mg soluzione iniettabile-penna preriempita 1 mL/2 penne: € 646,42

Indicazione pediatrica:

Indicazione non ancora valutata ai fini della rimborsabilità – il medicinale non è dispensabile a carico SSN.

PRALUENT® 300 mg

Classe di rimborsabilità:

C-nn (apposita sezione della classe C dedicata ai nuovi farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, in virtù dell'art. 12, comma 5 del DL 158/2012 convertito con modifiche dalla Legge 189/2012).

Regime di dispensazione: ricetta ripetibile limitativa (RRL)
Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica su prescrizione di centri ospedalieri individuati dalle Regioni o di specialisti: cardiologo, internista, neurologo, endocrinologo.

Prezzo al pubblico:

- Confezione 300 mg soluzione iniettabile-penna preriempita 2 mL/1 penna: € 954,80

Pubblicazione rivolta ai medici depositata in AIFA il: 11/12/2023.

VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ESPOSIZIONE AL PUBBLICO

Codice di deposito aziendale MAT-IT-2302519

Cod. Magazzino 10048713

[RCP Incluso](#)



Per scaricare RCP
inquadrare il QrCode

Realizzato con il contributo di

sanofi