

Congresso Regionale
SID-AMD
Sezione Marche



FANO (PU)
Centro Pastorale Diocesano
28 ottobre 2023

**L'EVOLUZIONE DELLA
DIABETOLOGIA:**
un ricco passato,
uno sfidante presente,
un affascinante futuro

RESPONSABILE SCIENTIFICO
Dott.ssa Gabriella Garrapa
Presidente SID Marche





IL RISCHIO CARDIORENALE ALLA... RESA DEI CONTI

**Al cuore del rischio:
approcci farmacologici tradizionali
ed innovativi nella gestione del
rischio cardiovascolare globale e
residuo nella persona con diabete**

Vanessa Ronconi

UOSD Diabetologia
e Malattie Metaboliche
Fabriano (AN)
AST Ancona

Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks

Findings From the Swedish National Diabetes Registry

Figure 4. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and loss of life-years in persons without previous cardiovascular disease and without any restriction on the duration of type 2 diabetes mellitus.



Appare importante trattare in modo più aggressivo i fattori di rischio CV nei pazienti più giovani



Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Aidin Rawshani, M.D., Araz Rawshani, M.D., Ph.D., Stefan Franzén, Ph.D.,
Naveed Sattar, M.D., Ph.D., Björn Eliasson, M.D., Ph.D., Ann-Marie Svensson, Ph.D.,
Björn Zethelius, M.D., Ph.D., Mervete Miftaraj, M.Sc.,
Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Annika Rosengren, M.D., Ph.D.,
and Soffia Gudbjörnsdottir, M.D., Ph.D.

Fattori di rischio: valori di glicata ($\geq 7.0\%$ or ≥ 53 mmol/mol), SBP o DBP (≥ 140 mmHg o ≥ 80 mmHg), presenza di albuminuria (micro o macro), fumo, valori di colesterolo LDL (≥ 97 mg/dl)



New Engl J Med. 2018; 379;7.





ESC

European Society
of Cardiology

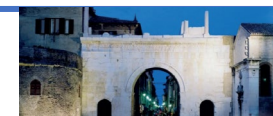
European Heart Journal (2023) **00**, 1–98

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

ESC GUIDELINES

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)



2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

SCORE2-Diabetes (Systematic Coronary Risk Evaluation)

Points table for men with diabetes and current age 40–69 years								Reported points by age column
Risk predictor	Risk predictor category	Age 40–44	Age 45–49	Age 50–54	Age 55–59	Age 60–64	Age 65–69	
Age of diabetes diagnosis (years)	30–34	4	4	4	4	4	4	→
	35–39	3	3	3	3	3	3	
	40–44	2	2	2	2	2	2	
	45–49	N/A	1	1	1	1	1	
	50–54	N/A	N/A	–1	–1	–1	–1	
	55–59	N/A	N/A	N/A	–2	–2	–2	
	60–64	N/A	N/A	N/A	N/A	–3	–3	
	65–69	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	–4	
Smoking status	Non-smoker	–11	–6	0	5	11	16	→
	Current smoker	–1	3	8	12	16	21	
Systolic blood pressure (mmHg)	100–119	–1	–1	–1	–1	–1	–1	→
	120–139	1	1	1	1	1	1	
	140–159	3	3	3	2	2	2	
	≥160	5	5	4	4	3	3	
Total cholesterol (mmol/L)	3.0–3.9	–5	–4	–4	–3	–3	–2	→
	4.0–4.9	–3	–2	–2	–2	–2	–1	
	5.0–5.9	–1	–1	–1	–1	–1	0	
	6.0–6.9	1	1	1	1	1	0	
	≥7.0	3	3	3	2	2	1	
HDL cholesterol (mmol/L)	0.5–0.9	2	2	2	2	2	1	→
	1.0–1.4	0	0	0	0	0	0	
	≥1.5	–2	–2	–2	–1	–1	–1	
HbA1c (mmol/mol)	30–39	1	1	1	1	0	0	→
	40–49	3	2	2	2	2	1	
	50–59	5	4	4	3	3	2	
	60–69	7	6	5	5	4	3	
	≥70	9	8	7	6	5	4	
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	30–44	9	8	7	6	5	4	→
	45–59	5	5	4	3	3	2	
	60–89	2	1	1	1	1	1	
	≥90	–1	–1	–1	0	0	0	
Points total:								



Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

Men with diabetes. Risk Table: 10-year CVD risk estimate corresponding to each total score																																																									
Risk region Points total	Current age between 40 and 54 years																																																								
	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38			
Low-risk region	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	23	25	27	28	30	32	34	36	38											
Moderate-risk region	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	21	22	24	26	28	30	32	34	36	38	41	43	46	49	51											
High-risk region	2	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	5	5	5	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	15	16	17	19	21	22	24	26	28	31	33	36	39	41	44	48	51	54	57	61	64	68											
Very high-risk region	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	19	20	22	23	25	27	29	31	33	35	38	40	43	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78											
	Current age between 55 and 69 years																																																								
Low-risk region												4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	23	25	27	28	30	32	34	36	38	41	43	45	48							
Moderate-risk region												5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	21	22	24	26	28	30	32	34	36	38	41	43	46	49	51	54	57	60	63							
High-risk region												5	5	5	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	15	16	17	19	21	22	24	26	28	31	33	36	39	41	44	48	51	54	57	61	64	68	71	74	78	81							
Very high-risk region												9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	19	20	22	23	25	27	29	31	33	35	38	40	43	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	80	83	85	88							
Women with diabetes. Risk Table: 10-year CVD risk estimate corresponding to each total score																																																									
Risk region Points total	Current age between 40 and 54 years																																																								
	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38			
Low-risk region		1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	10	11	12	13	14	15	15	17	18	19	20	21	23	24	26	27											
Moderate-risk region		1	1	2	2	2	2	2	2	2	3																																														

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

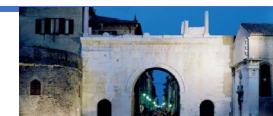
Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

Pazienti affetti da DM2 senza ASCVD e senza danno d'organo severo:

- e-GFR < 45 ml/min/1,73 m², indipendentemente dalla presenza di microalbuminuria; o
- e-GFR compreso tra 45 e 59 ml/min/1,73 m² e UACR tra 30 e 300 mg/g;
- o proteinuria (UACR > 300 mg/g);
- o presenza di danno microvascolare in 3 siti (microalbuminuria, retinopatia, neuropatia).

Very high CV risk	Patients with T2DM with: • Clinically established ASCVD or • Severe TOD or • 10-year CVD risk $\geq 20\%$ using SCORE2-Diabetes
High CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: • 10-year CVD risk 10 to <20% using SCORE2-Diabetes
Moderate CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: • 10-year CVD risk 5 to <10% using SCORE2-Diabetes
Low CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: • 10-year CVD risk <5% using SCORE2-Diabetes

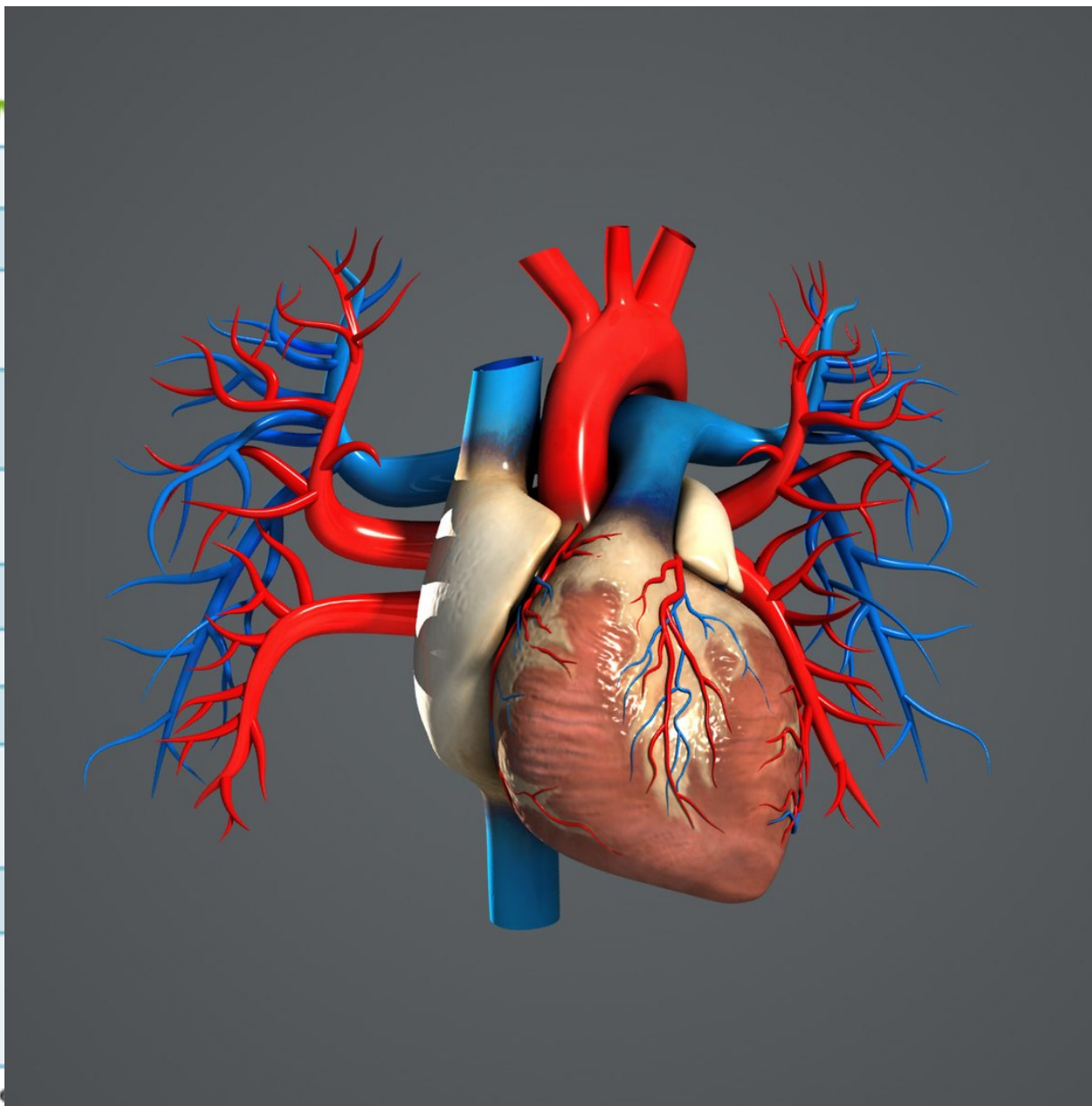
© ESC 2023



QUALI SONO

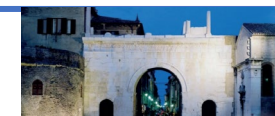
Fumo
Dieta
Attività fisica
Peso
Press. arteriosa
Lipidi
Diabete

*LDL-C: Colesterolo



PER IL RISCHIO?

esce
na oppure 30-
la vita <94 cm
Basso
<116
i <150 mg/dL
alti indicano a
rischio.



2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

PA < 140/80 mmHg

Target pressori:

- PAD < 80 mmHg
- PAS < 140 mmHg
 - In pazienti con età fino ai 69 anni, valori ideali compresi tra 120 e 130 mmHg e, se tollerati, anche < 120 mmHg
 - In pazienti con pregresso ictus, valori ideali compresi tra 120 e 130 mmHg (non < 120 mmHg)
 - In pazienti con malattia renale cronica, valori ideali < 130/80 mmHg
 - In pazienti con età ≥ 70 anni, valori ideali di PAS compresi tra 130 e 140 mmHg
 - In donne in gravidanza valori ideali PAS/PAD di 110-135/ 80-85 mmHg

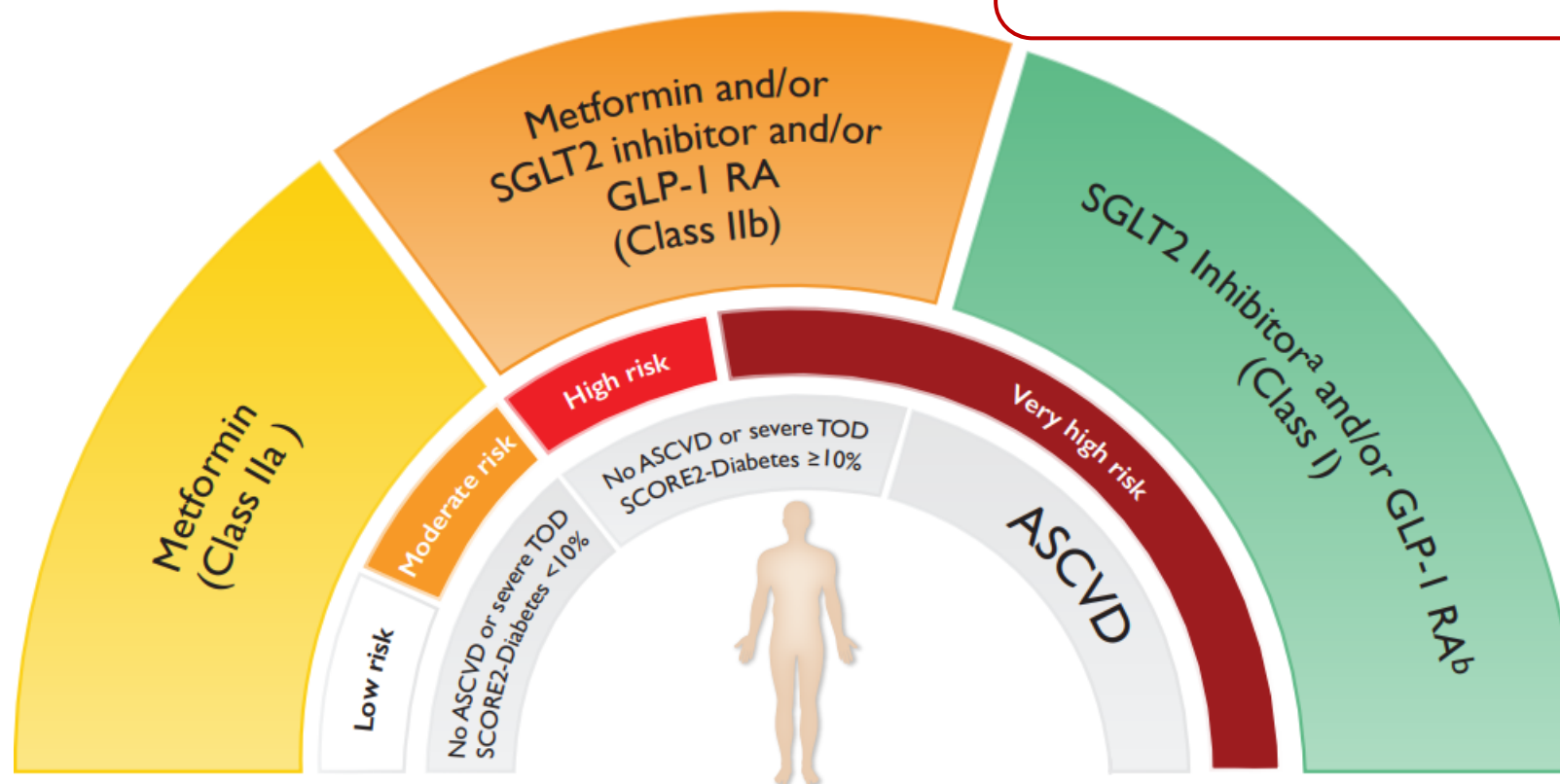
Terapia antiipertensiva:

- Va intrapresa per valori pressori ≥ 140/90 mmHg
- È indicato iniziare terapia combinata con un **inibitore del RAS ed un calcio antagonista o diuretico tiazidico/simil tiazidico**.
- Le evidenze scientifiche raccomandano di utilizzare un **ACEi o ARB** soprattutto in pazienti con **microlabuminuria o IVS**.
- La combinazione di ACEi + ARB non è raccomandata.
- Utilizzare un beta bloccante laddove ci sia indicazione clinica (scompenso cardiaco, angina, post IMA, FA o giovani donne in previsione di o in gravidanza).
- **L'associazione a dose fissa** di 2 o più classi farmacologiche va valutata per migliorare l'aderenza e per ottenere un controllo pressorio più precoce.
- Considerare l'effetto ipotensivo di SGLT2i > GLP1RA. SGLT2i riducono mediamente la PAS di 3,6 mmHg e la PAD di 1,7 mmHg su dati di ABPM (stessa efficacia di un diuretico tiazidico a bassa dose)

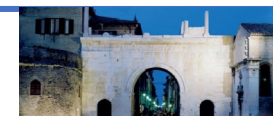


- Evitare ipoglicemie
- Individualizzare il target di HbA1c
- Nei pazienti con rischio molto alto, indipendentemente dai livelli di HbA1c, si raccomanda l'uso in prima linea di farmaci con provati benefici CV.
- In caso di rischio alto è indicata terapia con metformina e/o SGLT2i e/o GLP1RA, indipendentemente dal controllo glicemico

HbA1c < 53 mmol/mol

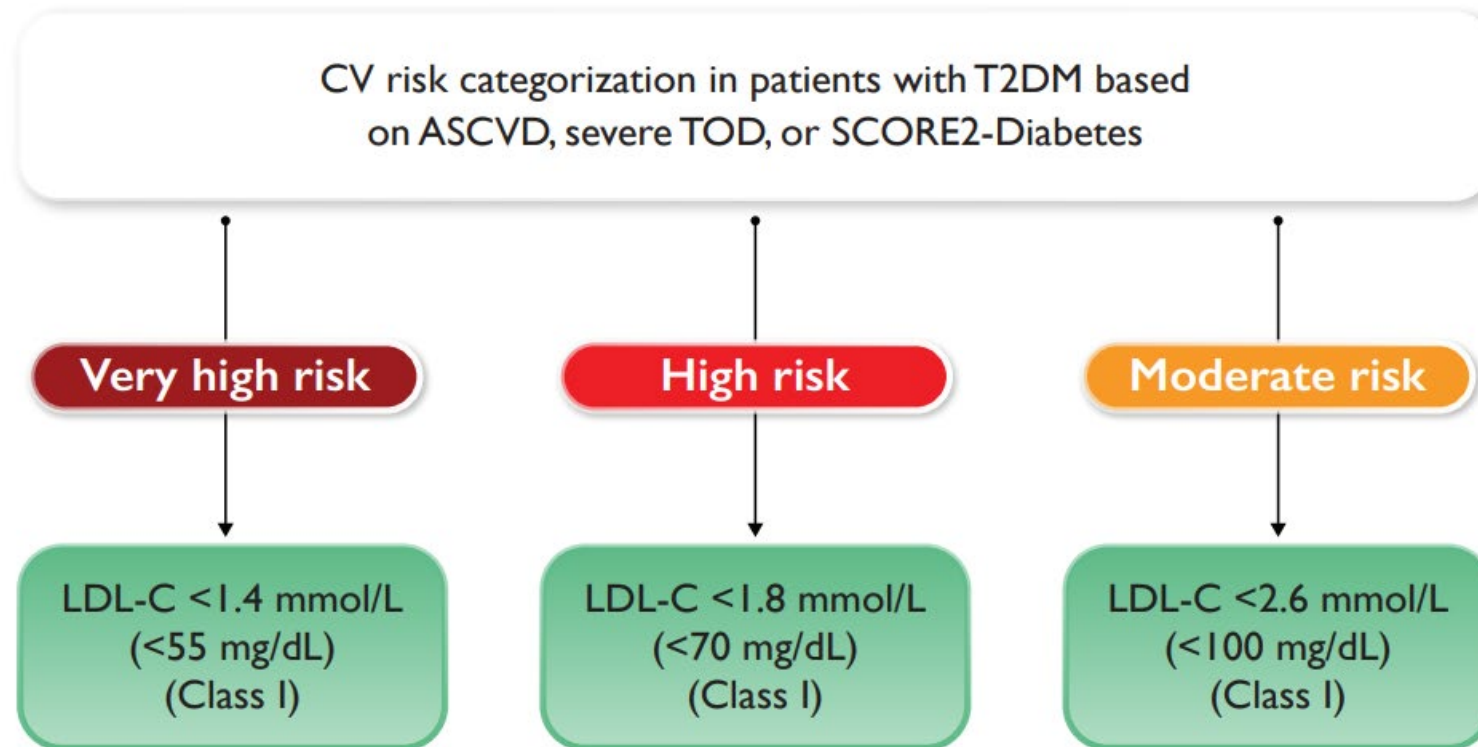


Risk assessment for patients with type 2 diabetes based on the presence of ASCVD/severe TOD and 10-year CVD risk estimation via SCORE2-Diabetes



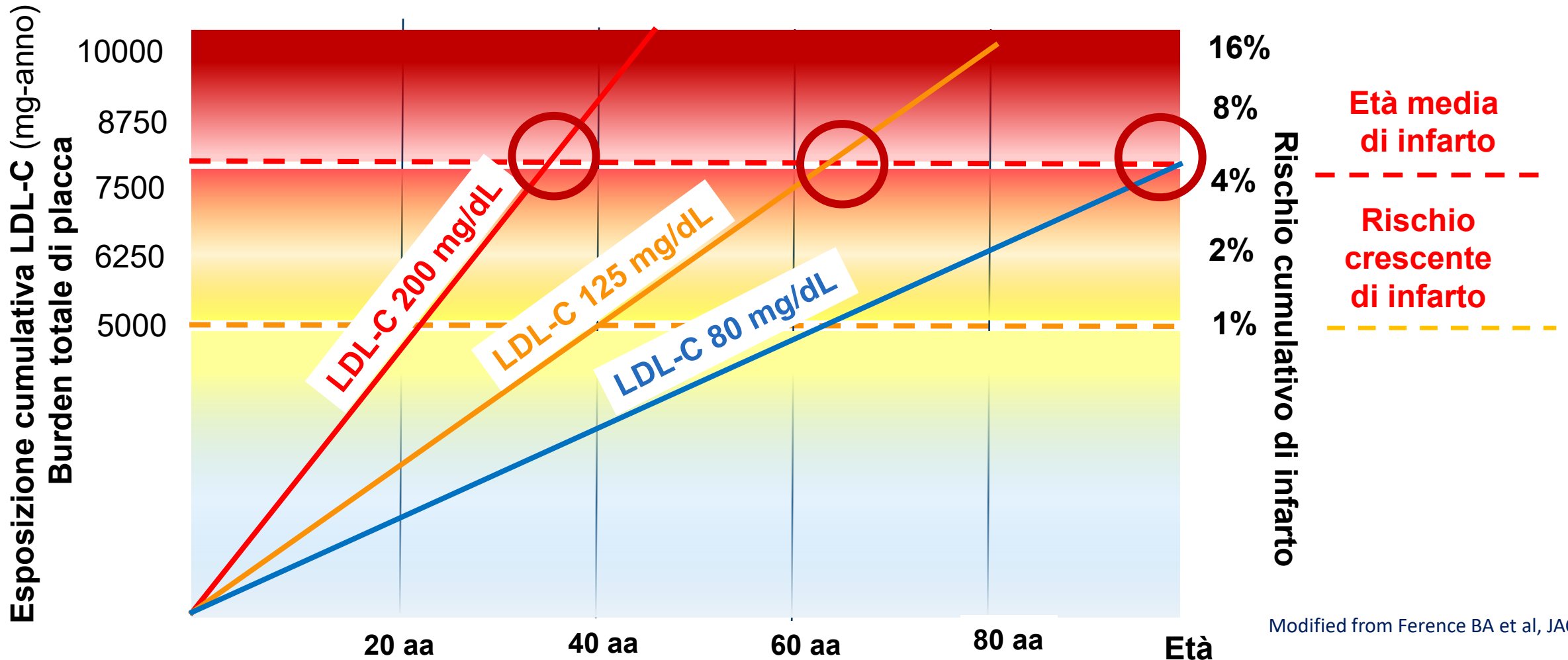
Il colesterolo LDL rappresenta l'obiettivo principale della terapia ipolipemizzante.

Target terapeutico: riduzione del colesterolo LDL di almeno il 50% e...



The earlier the better

Effetto cumulativo di LDL e rischio progressivo di malattia aterosclerotica

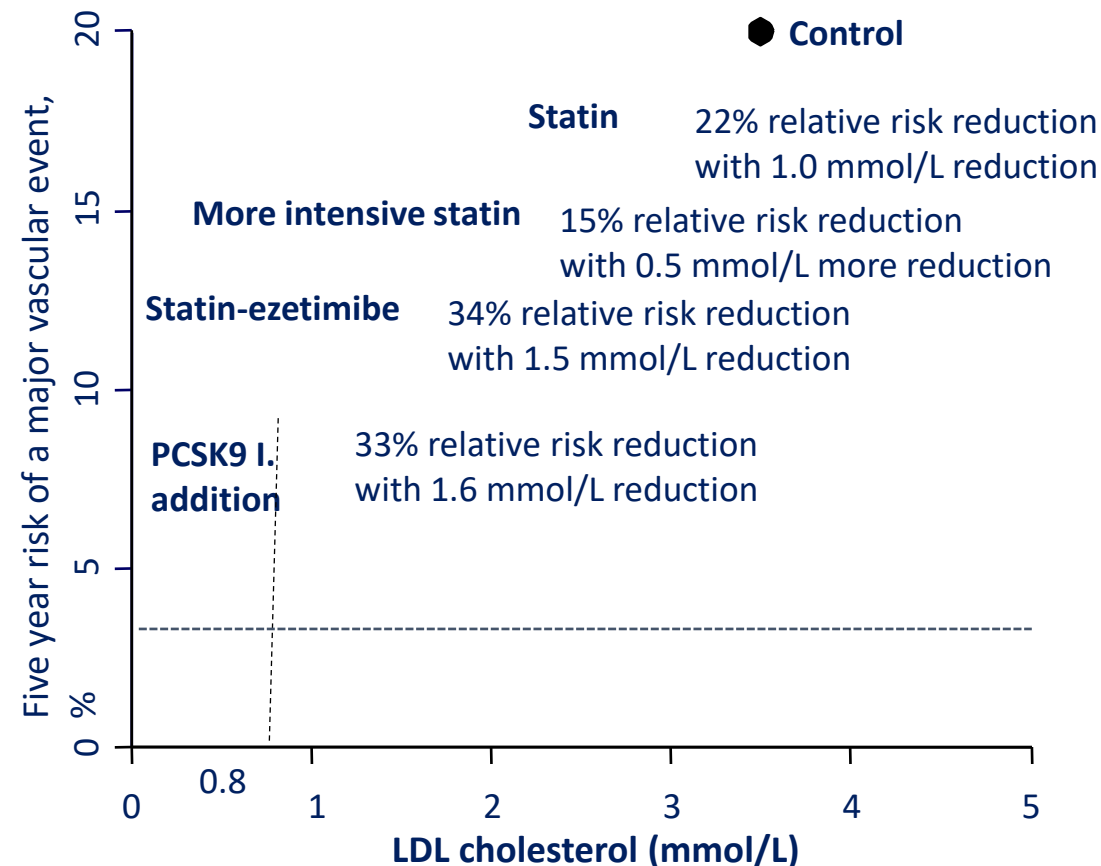
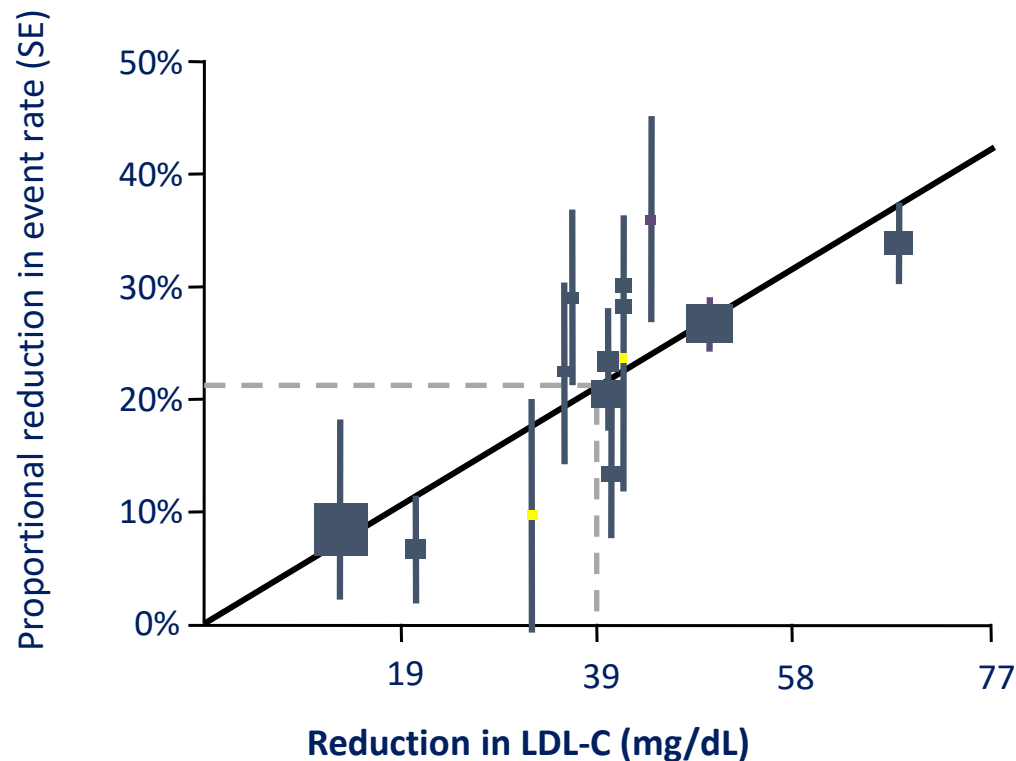


Modified from Ference BA et al, JACC 2018



The lower the better

La riduzione delle LDL-C riduce gli eventi CV senza effetto plateau o curva a J



CTTC. *Lancet*. 2005;366:1267–1278. CTTC. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
Cannon et al. *N Engl J Med*. 2015;372:2387 – 2397.

Le evidenze disponibili indicano che un **adequato, tempestivo e prolungato** nel tempo, dei fattori di rischio riduce la probabilità di comparsa delle malattie cardiovascolari, o ne rallenta il decorso.



STATINE e morbidità CV

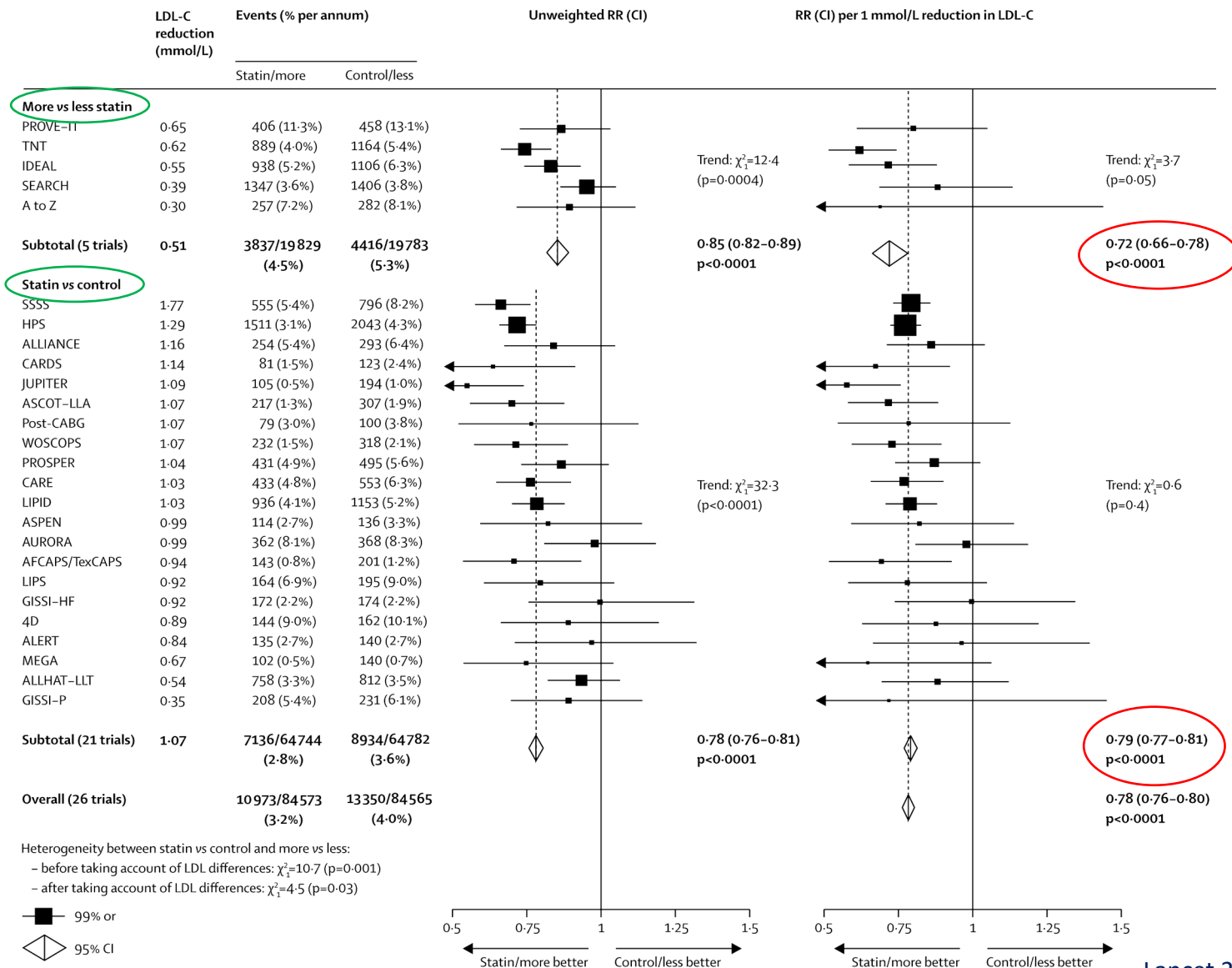
Eventi CV maggiori

W Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*

CTT (cholesterol treatment Trialists)

✓ La riduzione del C-LDL di 39 mg/dL (1 mmol/L) corrisponde ad un calo del rischio relativo di eventi cardiovascolari del 10% al primo anno, del 16% al secondo anno e del 20% dopo tre anni di trattamento.



Lancet 2010



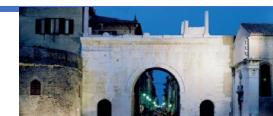
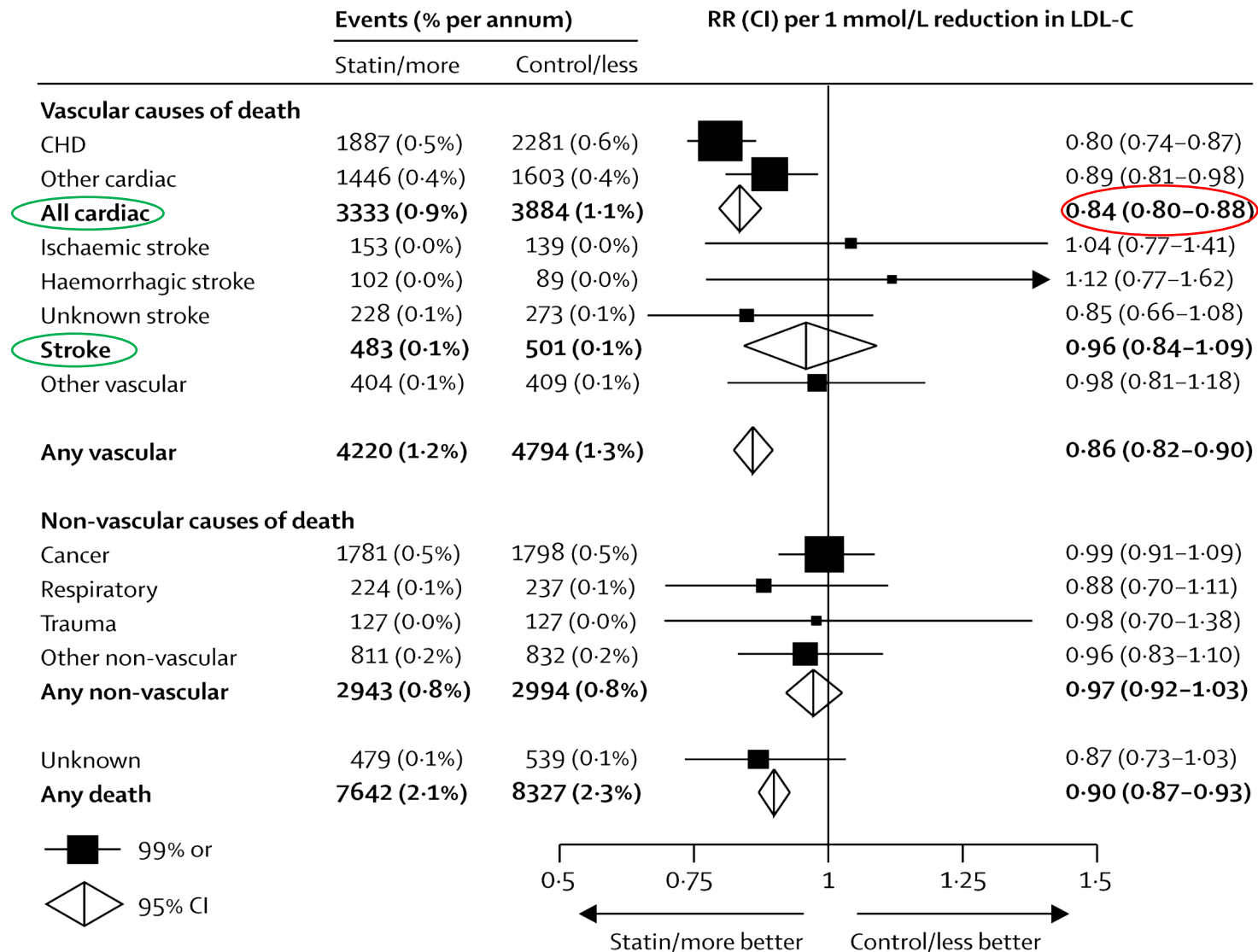
STATINE e mortalità CV

Mortalità CV

📌 Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*

✓ La riduzione del C-LDL di 39 mg/dL (1 mmol/L) corrisponde ad una riduzione di mortalità del 20% per CAD e del 10% della mortalità totale, in 5 anni



EZETIMIBE

Inibisce l'assorbimento del colesterolo nell'ileo

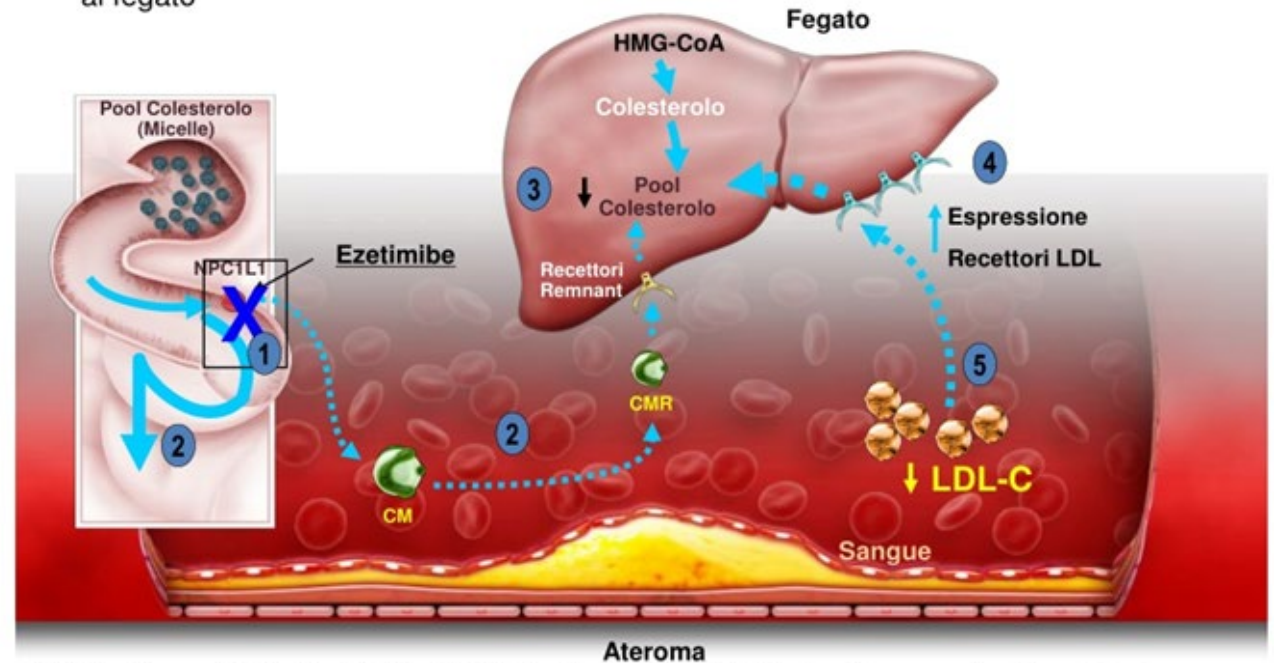
Aggiunta ad una terapia con **statina ad alta intensità** riduce i livelli di col-LDL di un ulteriore **15-20%** rispetto al placebo.

Lo studio **IMPROVE-IT** (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) ha dimostrato una significativa riduzione dei MACE (HR 0.94; 95% CI, 0.89–0.99) in pazienti dopo SCA trattati con simvastatina più ezetimibe, con un beneficio maggiore nel sottogruppo di pazienti diabetici (HR 0.85; 95% CI, 0.78–0.94; $P < 0,001$).

Un recente studio ha dimostrato che pazienti con DM1 hanno maggior assorbimento di colesterolo a livello intestinale suggerendo una Maggiore efficacia dell'ezetimibe (dati da confermare con studi RCT).

Ezetimibe: Meccanismo d'azione

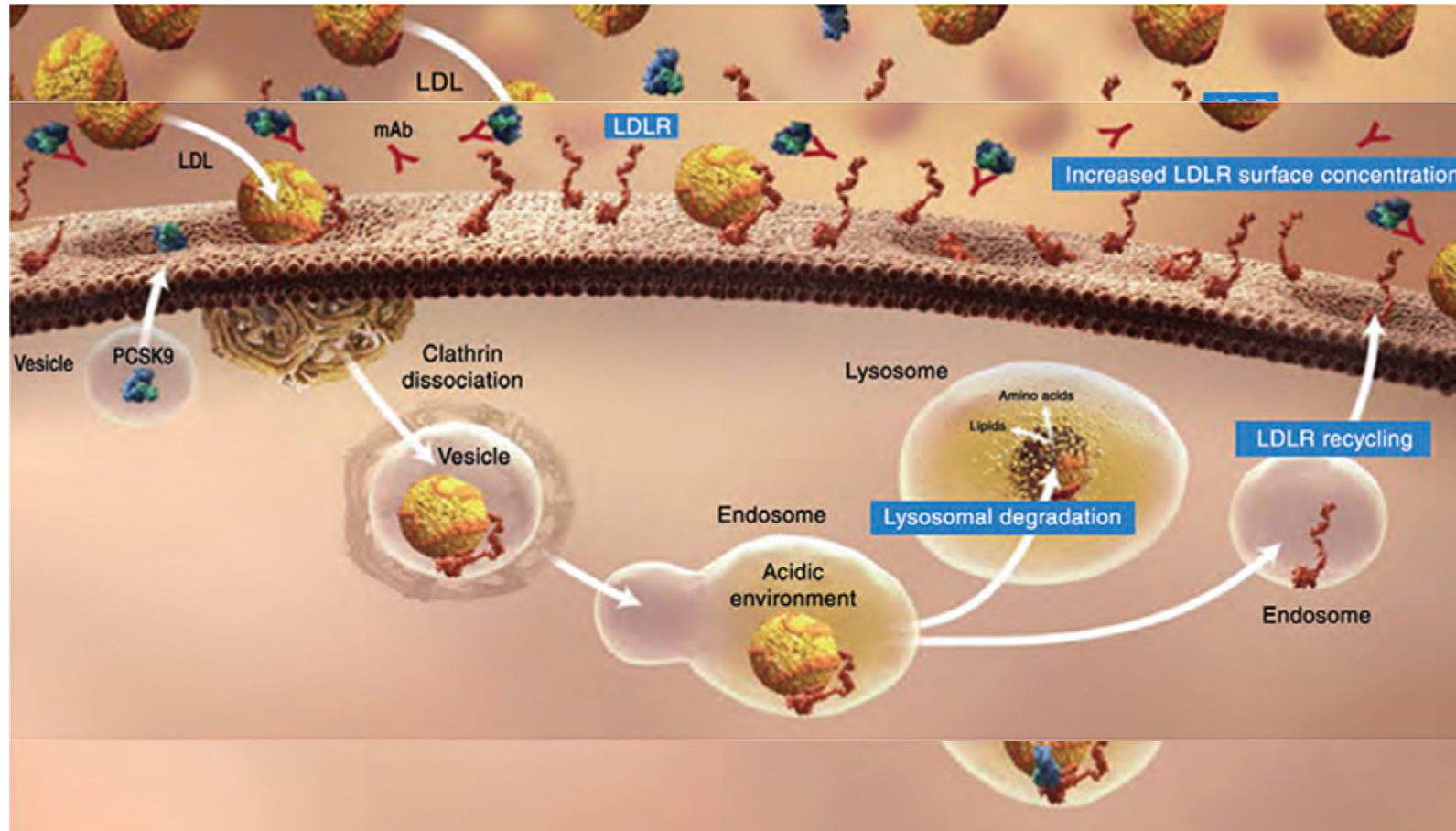
- 1 Inibizione della NPC1-L1 protein
- 2 Riduzione del trasporto di colesterolo al fegato
- 3 Riduzione del colesterolo epatico
- 4 Aumentata espressione di recettori per LDL
- 5 Aumentata clearance del LDL-C



NPC1L1 = Niemann-Pick C1-like 1 Protein; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl acetyl coenzyme A; CMR = chylomicron



Anticorpi monoclonali anti PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9)

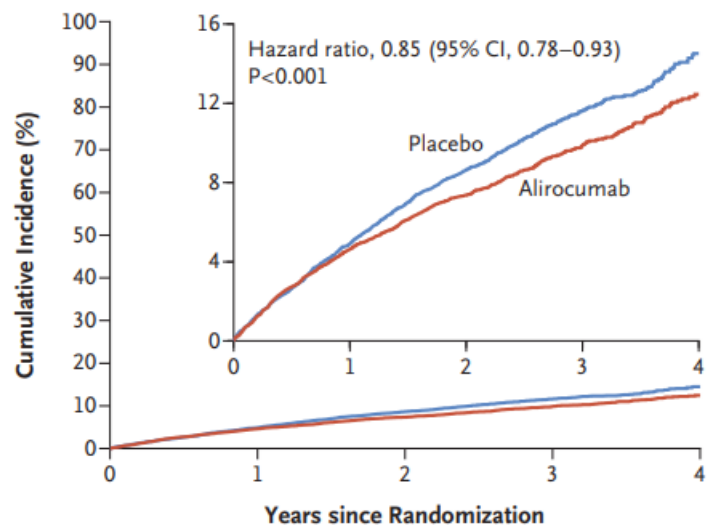


New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes.
Scicali R, Di Pino A, Ferrara V, Urbano F, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. Acta Diabetol. 2018



Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz, J.M. Edelberg, S.G. Goodman, C. Hanotin, R.A. Harrington, J.W. Jukema, G. Lecorps, K.W. Mahaffey, A. Moryusef, R. Pordy, K. Quintero, M.T. Roe, W.J. Sasiela, J.-F. Tamby, P. Tricoci, H.D. White, and A.M. Zeiher, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators*

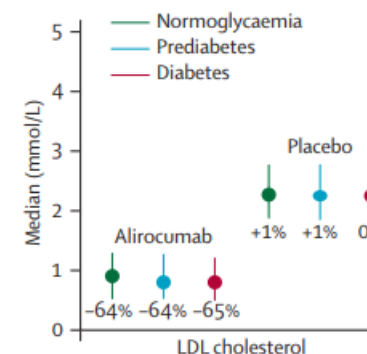


No. at Risk					
Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

Endpoint 4MACE: riduzione del rischio del 15%.

Effects of alirocumab 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

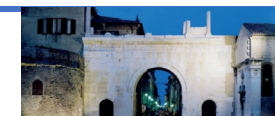
Kausik K Ray*, Helen M Colhoun*, Michael Szarek*, Marie Baccara-Dinet, Deepak L Bhatt, Vera A Bittner, Andrzej J Budaj, Rafael Diaz, Shaun G Goodman, Corinne Hanotin, Robert A Harrington, J Wouter Jukema, Virginie Loizeau, Renato D Lopes, Angèle Moryusef, Jan Murin, Robert Pordy, Arsen D Ristic, Matthew T Roe, José Tuñón, Harvey D White, Andreas M Zeiher, Gregory G Schwartz*, Philippe Gabriel Steg*, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators†



Lancet Diabetes Endocrinol
2019; 7: 618-28

	MACE incidence		Relative risk reduction P _{interaction} =0.98	Hazard ratio (95% CI)	Absolute risk reduction P _{interaction} =0.0019	Absolute risk reduction (95% CI)
	Alirocumab n/N (%)	Placebo n/N (%)				
Overall	903/9462 (9.5%)	1052/9462 (11.1%)		0.85 (0.78-0.93)		1.6% (0.7 to 2.4)
Normoglycaemia	192/2639 (7.3%)	220/2595 (8.5%)		0.85 (0.70-1.03)		1.2% (-0.3 to 2.7)
Prediabetes	331/4130 (8.0%)	380/4116 (9.2%)		0.86 (0.74-1.00)		1.2% (0.0 to 2.4)
Diabetes	380/2693 (14.1%)	452/2751 (16.4%)		0.84 (0.74-0.97)		2.3% (0.4 to 4.2)

4MACE

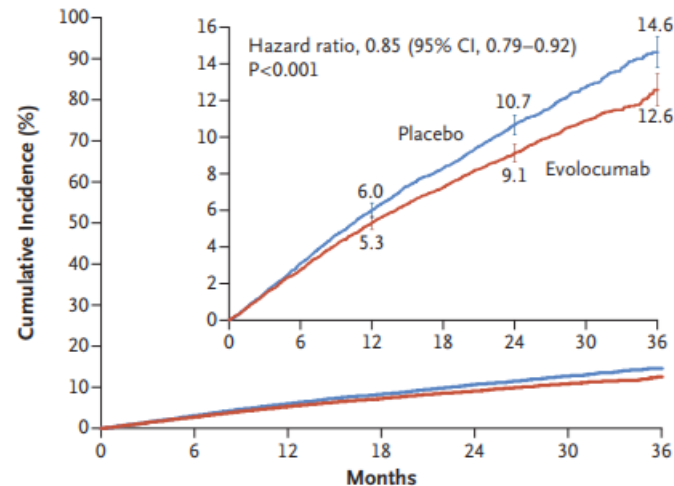


Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

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*

Primary efficacy:

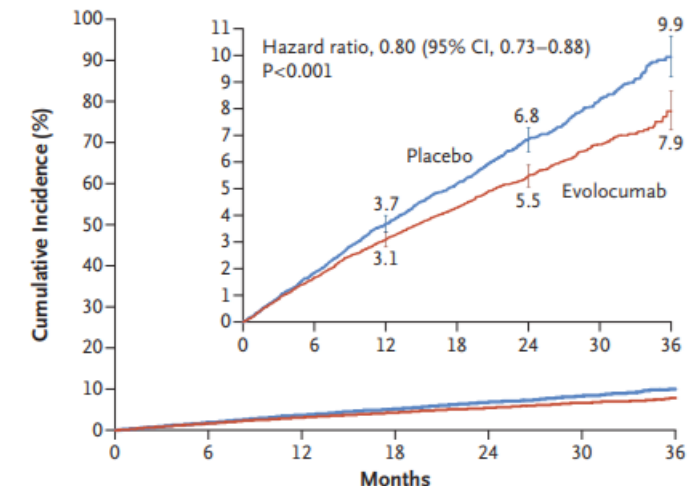
4MACE (composite of CV death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization):
RR ridotto del 15%



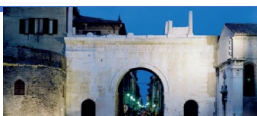
No. at Risk							
Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

Secondary efficacy:

3MACE (composite of CV death, myocardial infarction, or stroke):
RR ridotto del 20%



No. at Risk							
Placebo	13,780	13,449	13,142	12,288	7944	3893	731
Evolocumab	13,784	13,501	13,241	12,456	8094	3935	724

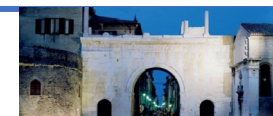


Anticorpi anti PCSK9-Rimborsabilità

- ✓ 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 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 e/o all'ezetimibe.

Intolleranza alla statina:

- incapacità di tollerare almeno due diverse statine, delle quali una alla dose iniziale (la più bassa disponibile) e l'altra a qualunque dose.
- intolleranza associata a manifestazioni cliniche e/o laboratoristiche tipiche (CPK >10 x ULN, eseguito in assenza di sforzi muscolari);
- risoluzione di sintomi o segni (compresi gli esami di laboratorio) o miglioramento significativo degli stessi dopo riduzione della dose o sospensione della statina mal tollerata.
- sintomi o alterazioni di laboratorio non attribuibili a fattori predisponenti noti (interazioni farmacologiche o patologie quali ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica).



Anticorpi monoclonali anti PCSK9

Eventi avversi

-Prurito nel sito di iniezione

-**Sintomi simil influenzali** :nasofaringite (4,8%), infezioni delle vie aeree superiori (3,2%), rachialgia (3,1%), artralgia (2,2%), influenza (2,3%) e nausea (2,1%)

Il farmaco non è stato testato in pazienti con compromissione epatica o renale grave (definita come eGFR < 30 mL/min/1,73 m² e come classe Child-Pugh C, rispettivamente); deve pertanto essere usato con cautela in tali soggetti.

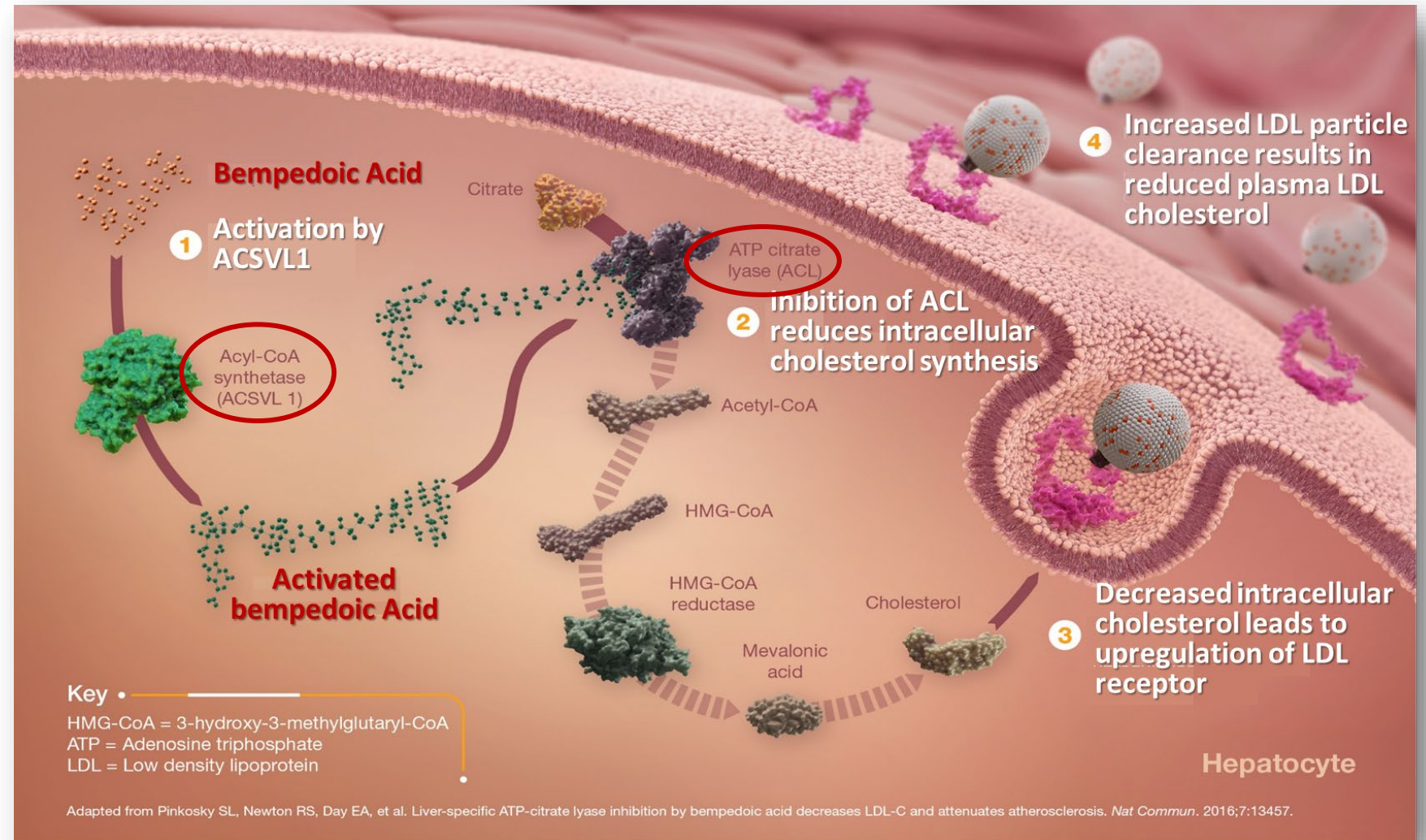
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, mentre è necessario un attento monitoraggio nei soggetti con compromissione epatica moderata, in quanto si potrebbe osservare una riduzione dell'esposizione totale al farmaco che ne determina una diminuzione dell'effetto farmacologico.

Gli effetti del farmaco nella popolazione anziana sono ancora poco noti (solo il 4% dei pazienti inclusi negli studi aveva un'età superiore ai 75 anni) anche se non sono state osservate al momento sostanziali differenze in termini di efficacia e sicurezza rispetto ai pazienti più giovani.



Acido bempedoico

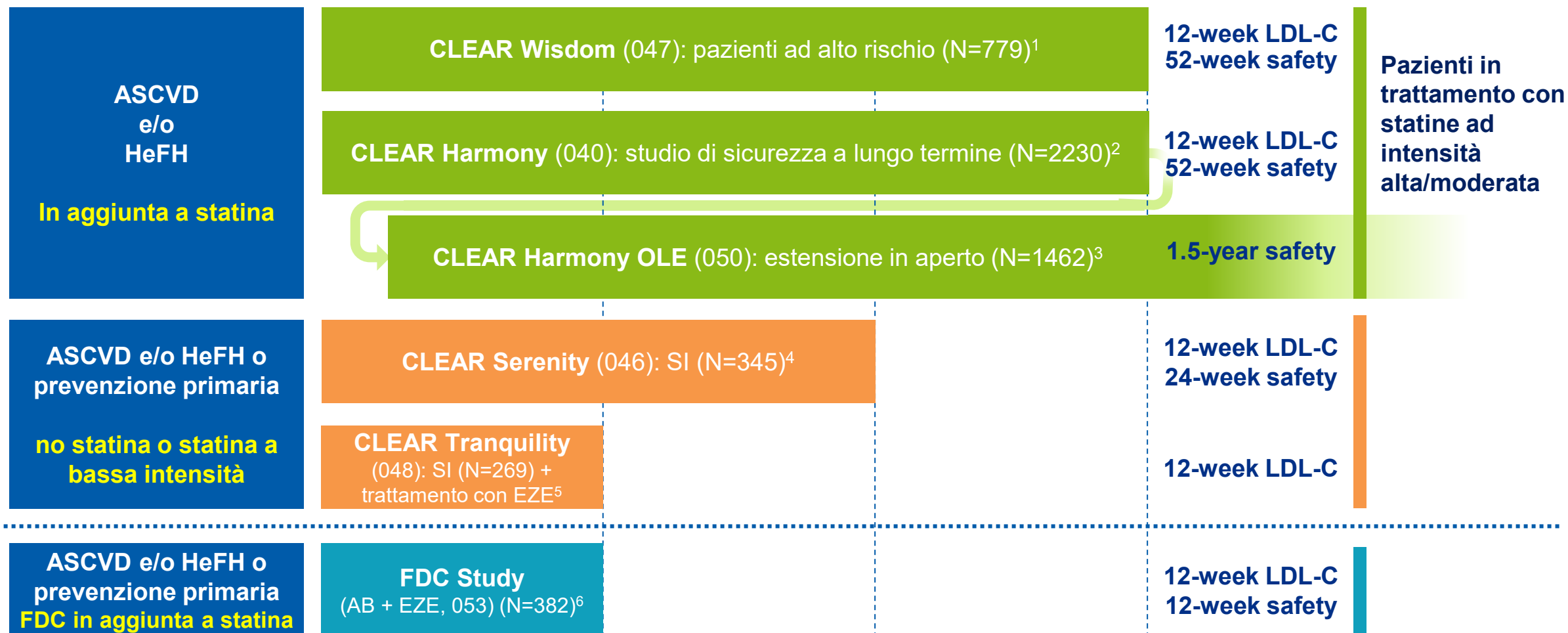
- Attivato principalmente a livello epatico, l'acido bempedoico inibisce l'enzima ATP citrato liasi (ACL) nella via di sintesi del colesterolo, a monte rispetto al target delle statine
- La conseguente sovra-regolazione dei recettori per le LDL determina un'aumentata captazione di LDL da parte delle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



Adapted from Pinkosky et al. *Nature Communications*. 2016; 7:13457 | DOI: 10.1038/ncomms13457



Acido bempedoico: programma CLEAR



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

1. Goldberg AC et al. JAMA. 2019;322(18):1780-1788. doi:10.1001/jama.2019.16585; 2. Ray KK, et al. N Engl J Med. 2019;380:1022-32; 3. Ballantyne et al. Am J Cardiol 2022 <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.03.020>; 4. Laufs U, et al. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011662; 5. Ballantyne CM, et al. Atherosclerosis. 2018;277:195-2036. 6. Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(6):593-603.



Acido bempedoico: riduzione dei livelli di LDL-C

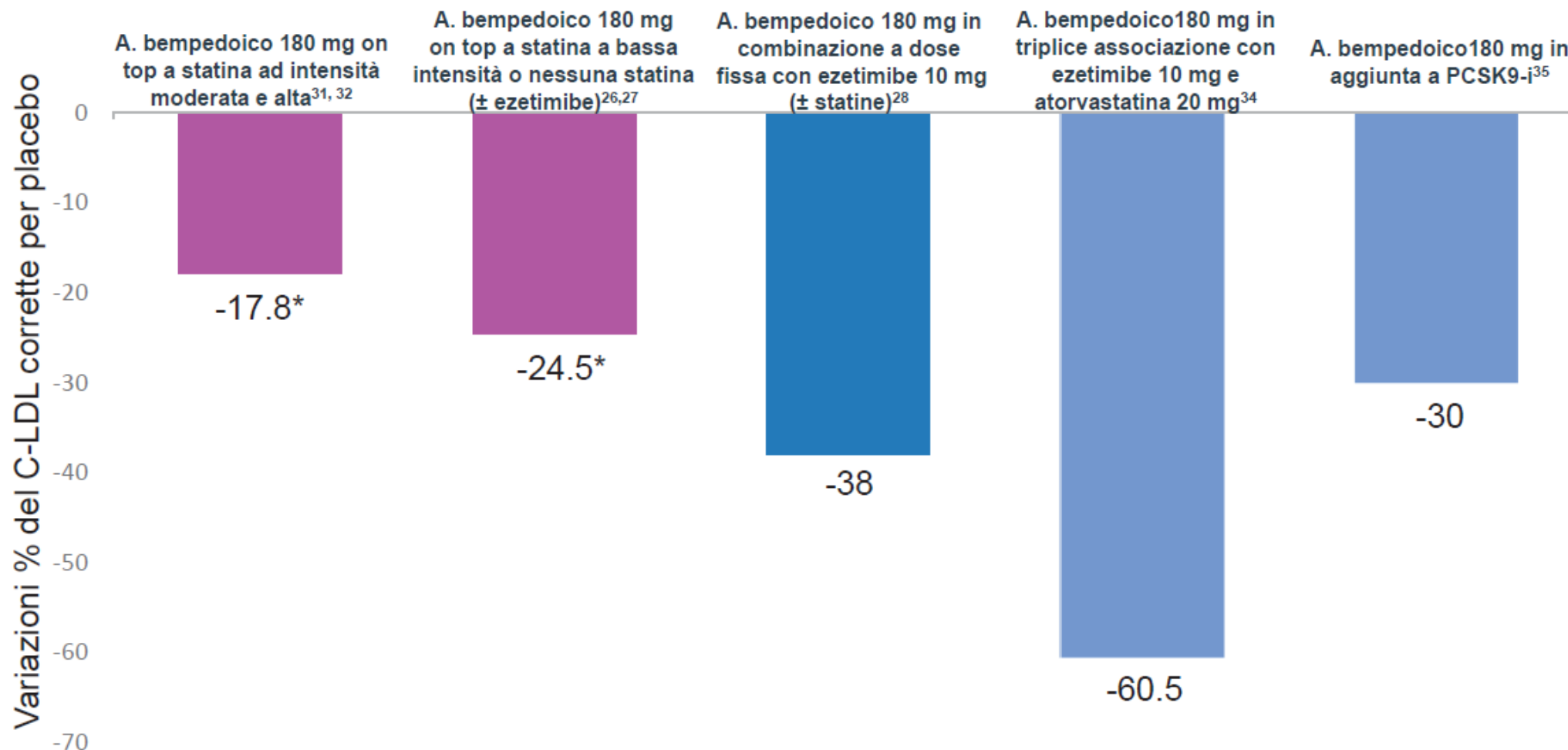


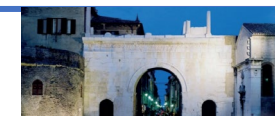
Figura 3. Riduzione dei valori di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) ottenuta con l'impiego dell'acido bempedoico in aggiunta a differenti terapie ipolipemizzanti.

PCSK9-i, anticorpi anti-proteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.

*Media delle variazioni osservate nei due studi.

Modificata da Di Fusco et al.³⁶

Di Fusco S.A et al, G Ital Cardiol 2023;24



CLEAR Outcomes

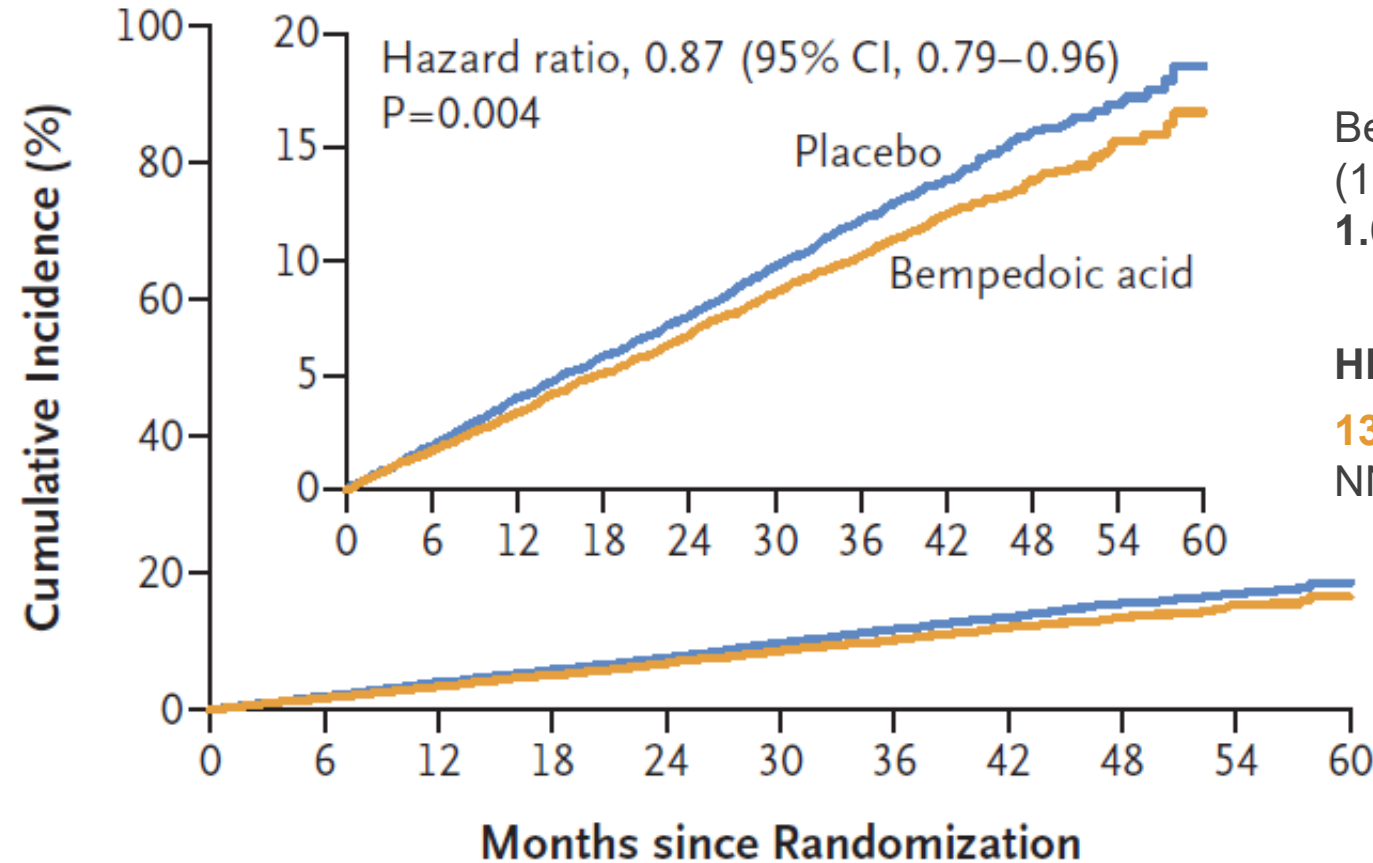
Primary CV Endpoint: MACE-4

A Four-Component MACE (Primary End Point)

ORIGINAL ARTICLE

Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

S.E. Nissen, A.M. Lincoff, D. Brennan, K.K. Ray, D. Mason, J.J.P. Kastelein, P.D. Thompson, P. Libby, L. Cho, J. Plutzky, H.E. Bays, P.M. Moriarty, V. Menon, D.E. Grobbee, M.J. Louie, C.-F. Chen, N. Li, L.A. Bloedon, P. Robinson, M. Horner, W.J. Sasiela, J. McCluskey, D. Davey, P. Fajardo-Campos, P. Petrovic, J. Fedacko, W. Zmuda, Y. Lukyanov, and S.J. Nicholls, for the CLEAR Outcomes Investigators*



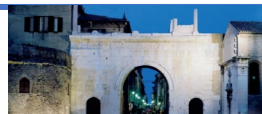
Bempedoic acid (11.7%) vs. placebo (13.3%)¹
1.6% ARR

HR 0.87, 95% CI: 0.79–0.96, P=0.004¹
13% RRR^{†1}
NNT 63²

Dei 6992 pazienti assegnati al braccio attivo, il 45% era affetto da DM2

- 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.**

1. Nissen SE, et al. N Engl J Med. 2023 Mar 4. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. Online ahead of print.
2. Banach M, et al. Prog Cardiovasc Dis. 2023;S0033-0620(23)00026-9. doi: 10.1016/j.pcad.2023.03.001



Eventi avversi

Eventi avversi durante il trattamento	Acido Bempedoico N=2424, % (n)	Placebo N=1197, % (n)	p
Debolezza muscolare	0.5 (13)	0.6 (7)	0.82
Nuova insorgenza di diabete/iperglicemia	4.0 (96)	5.6 (67)	0.03
Aumento di acido urico nel sangue	2.1 (51)	0.5 (6)	< 0.001
Iperuricemia	1.7 (40)	0.6 (7)	0.007
Gotta	1.4 (33)	0.4 (5)	0.008
Aumento di creatinina nel sangue	0.8 (19)	0.3 (4)	0.12
Diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare	0.7 (16)	<0.1 (1)	0.02
Aumento degli enzimi epatici	2.8 (67)	1.3 (15)	0.004
> 3 volte rispetto ai limiti superiori di riferimento	0.7 (18)	0.3 (3)	0.10
> 5 volte rispetto ai limiti superiori di riferimento	0.2 (6)	0.2 (2)	> 0.99
Disordini neurocognitivi	0.7 (16)	0.8 (9)	0.83

AE – adverse event; LLTs = lipid lowering therapies.

Eventi avversi

- L'incidenza di mialgia e debolezza muscolare è risultata simile tra i gruppi di trattamento anche in pazienti con sottostante terapia statinica ad elevata intensità.
- Modeste variazioni** dei livelli ematici di creatinina e acido urico si sono verificate precocemente, sono risultate **stabili nel tempo-e reversibili dopo l'interruzione del farmaco**.
- Episodi di gotta sono stati riportati più frequentemente nel gruppo di pazienti trattati con l'acido bempedoico rispetto al placebo, ma l'incidenza è stata comunque bassa in entrambi i gruppi di trattamento e gli eventi si sono verificati soprattutto in pazienti con una precedente diagnosi di gotta.

Banach M. et al., JAMA Cardiology, published online July 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.2314



Rimborsabilità (09/03/2023)

Acido Bempedoico 180 mg

Adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- ✓ in associazione a una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C con la dose massima tollerata di una statina oppure
- ✓ in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.

Acido bempedoico 180 mg/ ezetimibe 10 mg

Adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

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

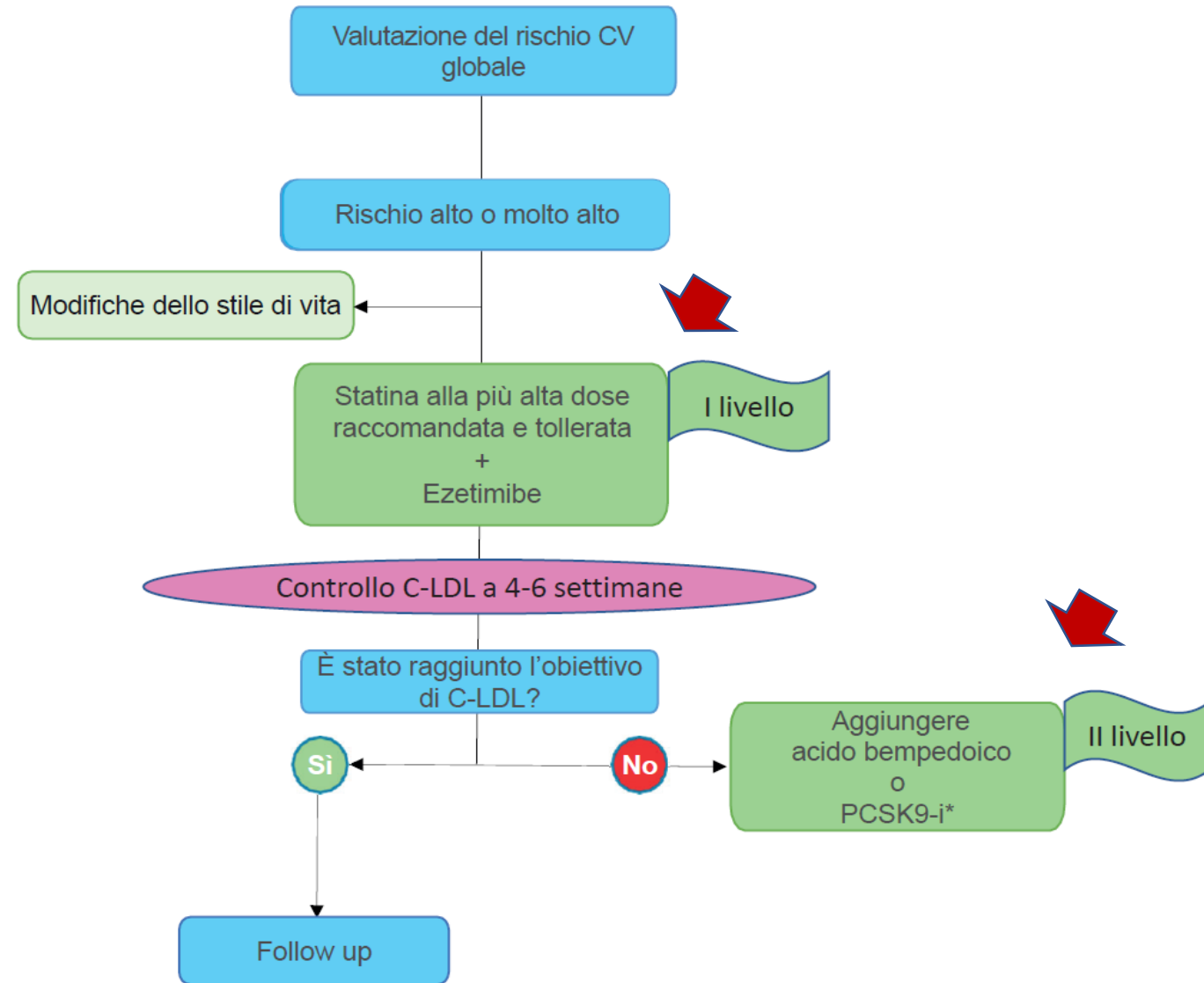


ANMCO Expert opinion: Posizionamento terapeutico dell'acido bempedoico nel trattamento dell'ipercolesterolemia

Stefania Angela Di Fusco¹, Stefano Aquilani¹, Antonella Spinelli¹, Alessandro Alonzo¹, Lorenzo Castello¹, Pasquale Caldarola², Leonardo De Luca³, Carmine Riccio⁴, Michele Massimo Gulizia⁵, Domenico Gabrielli^{3,6}, Fabrizio Oliva⁷, Furio Colivicchi¹

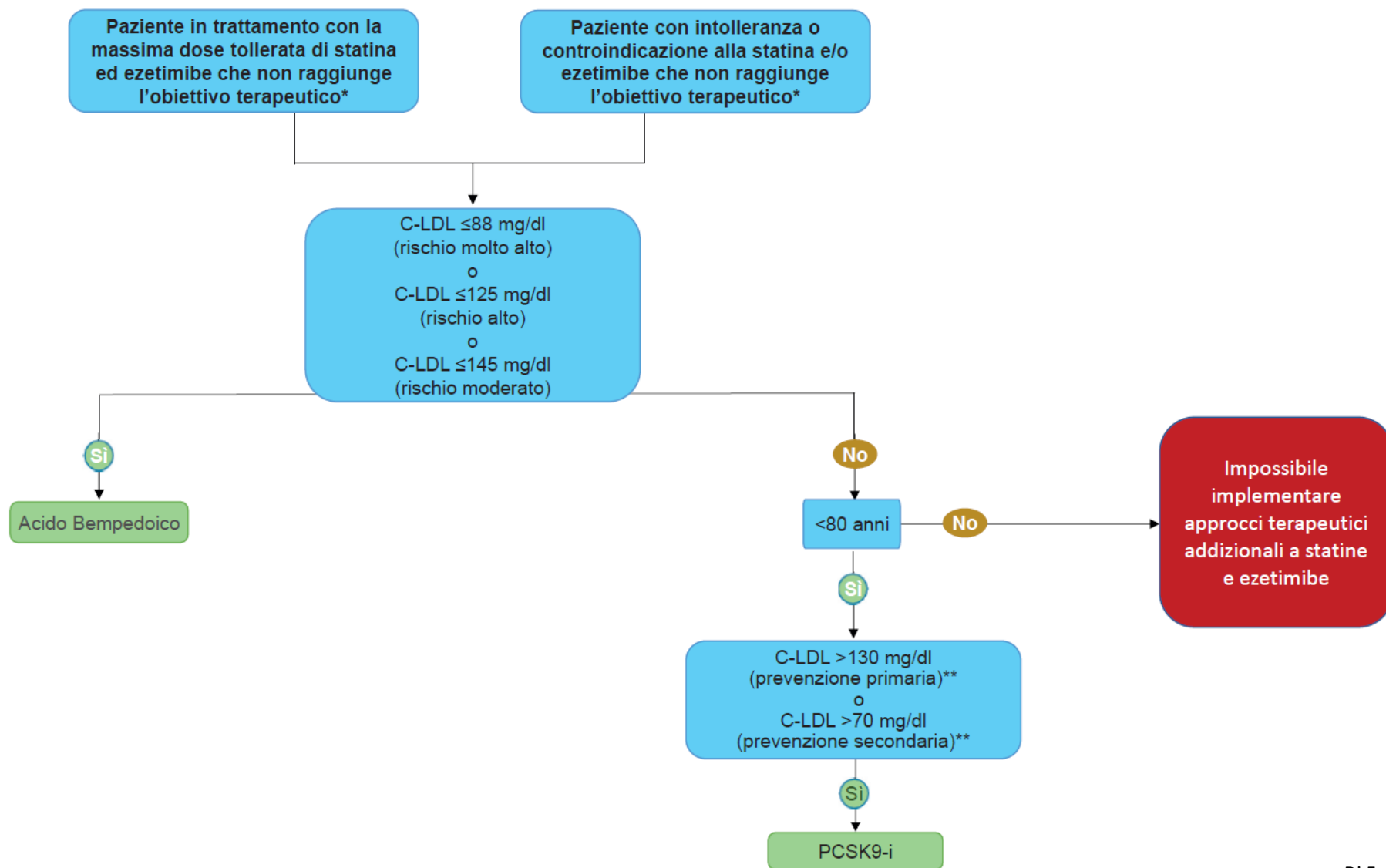
«Considerando che le ultime linee guida sulla gestione dei pazienti con dislipidemia hanno reso i target dei pazienti a rischio alto e molto alto ancora più difficili da raggiungere, in questi specifici contesti l'acido bempedoico, **terapia addizionale rispetto a statine ed ezetimibe**, maneggevole e ben tollerata, può facilitare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati.»

«L'acido bempedoico, da solo o in combinazione fissa con l'ezetimibe, per il **rapporto costo/efficacia più favorevole rispetto agli agenti anti-PCSK9**, rappresenta un'opzione terapeutica particolarmente utile nei pazienti che non riescono a raggiungere il target terapeutico con il trattamento statinico alla massima dose tollerata.



Di Fusco S.A et al, G Ital Cardiol 2023;24
Di Fusco S.A et al, G Ital Cardiol 2023;24





Di Fusco S.A et al, G Ital Cardiol 2023;24



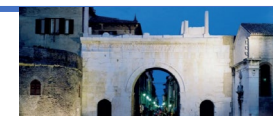
LDL-C: riduzione attesa con l'impiego delle differenti terapie ipolipemizzanti da sole o in associazione

Farmaco	Riduzione attesa di C-LDL
Statina a moderata intensità	~30%
Statina ad alta intensità	~50%
Ezetimibe	~18% in monoterapia ~65% in aggiunta a statine ad alta intensità
Anticorpi monoclonali anti- PCSK9	~60% in monoterapia ~75% in associazione a statine ad alta intensità ~85% in associazione a statine ad alta intensità ed ezetimibe
Acido bempedoico	~18% in aggiunta a statine (intensità moderata o alta) ~24% in monoterapia ipolipemizzante ~25% in pazienti intolleranti alle statine ($\pm$ ezetimibe) ~30% in aggiunta ad anticorpi monoclonali anti-PCSK9* ~38% in combinazione a dose fissa con ezetimibe ($\pm$ statine) ~60% in combinazione con ezetimibe e atorvastatina 20 mg

PCSK9, proproteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.

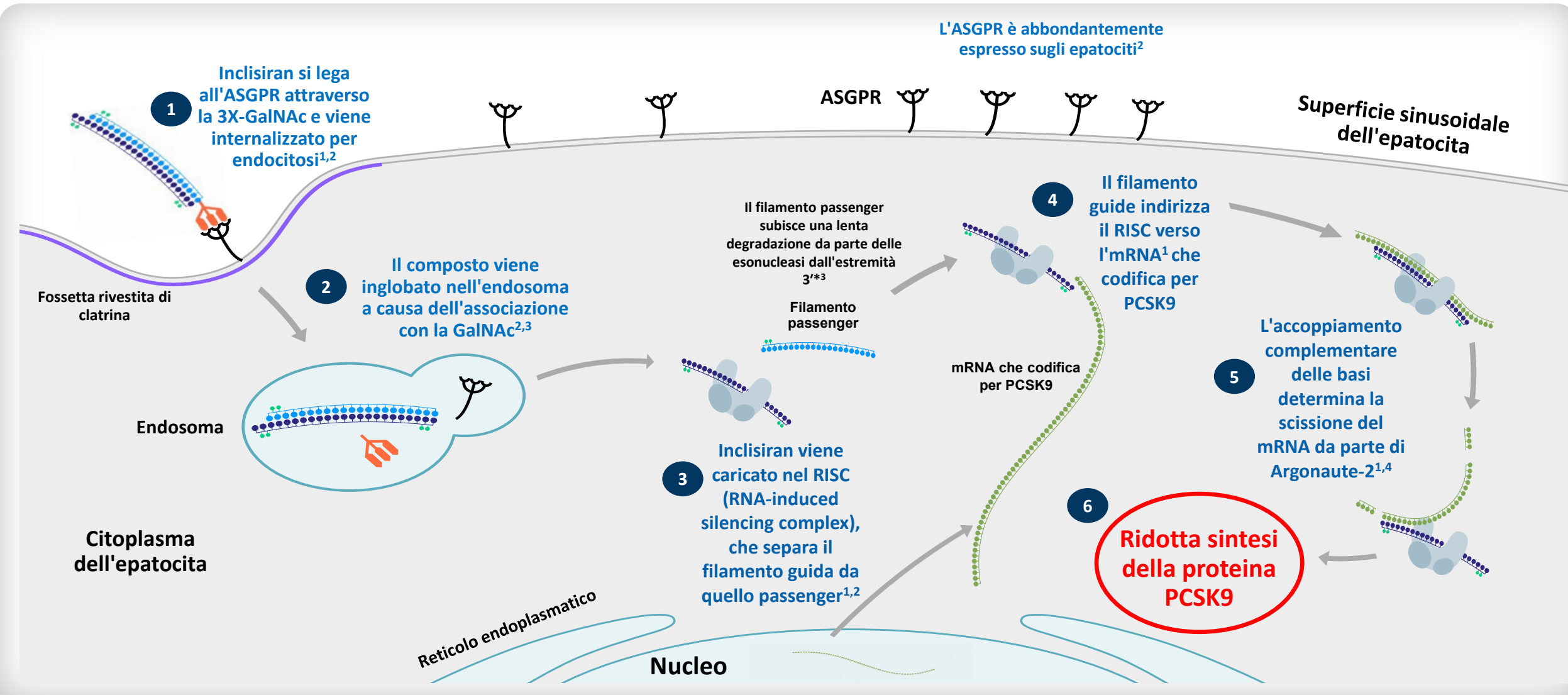
*Testato con evolocumab.

Di Fusco S.A et al, G Ital Cardiol 2023;24



Inclisiran (siRNA)

La coniugazione con GalNAc permette il rapido assorbimento di inclisiran negli epatociti attraverso il recettore delle asialoglicoproteine (ASGPR)^{1,2} e la distruzione della sequenza specifica del mRNA per PCSK9



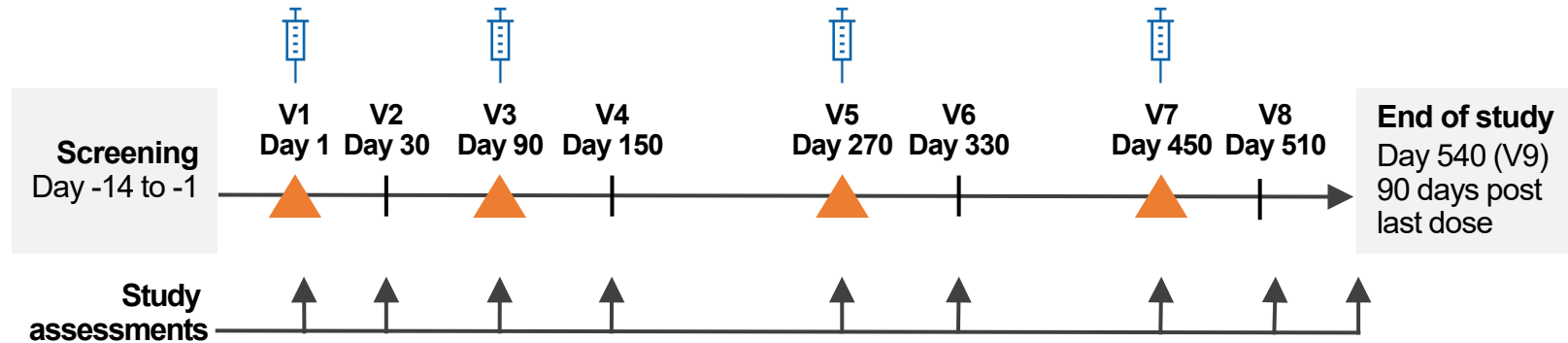
1. Wang N, et al. Circ Res. 2017;120:1063-1065; 2. Springer AD, et al. Nucleic Acid Ther. 2018;28:109-118

3. Khorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7; 4. Tsouka AN, et al. Curr Pharm Des. 2018;24:3622-3633 5. Leqvio | European Medicines Agency (europa.eu) EPAR Inclisiran/Leqvio 6. Rand TA, et al. Cell. 2005;123:621-629 7: Smpc Inclisiran/Leqvio

Studi ORION 9-10-11: disegno degli studi

18 mesi, doppio-cieco, randomizzati, vs placebo

Randomized 1:1 inclisiran 300 mg* vs placebo – on top of maximal tolerated statin dose



Key primary endpoints

- Percentage change in LDL-C levels from baseline to Day 510
- Time-adjusted percentage change in LDL-C levels from baseline after Day 90 and up to Day 540

Key secondary endpoints

- Absolute change in LDL-C from baseline to Day 510
- Time-adjusted absolute change in LDL-C from baseline between Day 90 and up to Day 540
- Percentage change from baseline to Day 510 in PCSK9, TC, ApoB, and non-HDL-C
- Safety and tolerability profile of inclisiran, measured by AEs, SAEs, vital signs, and clinical laboratory values

*300 mg inclisiran sodium salt, equivalent to 284 mg of inclisiran.

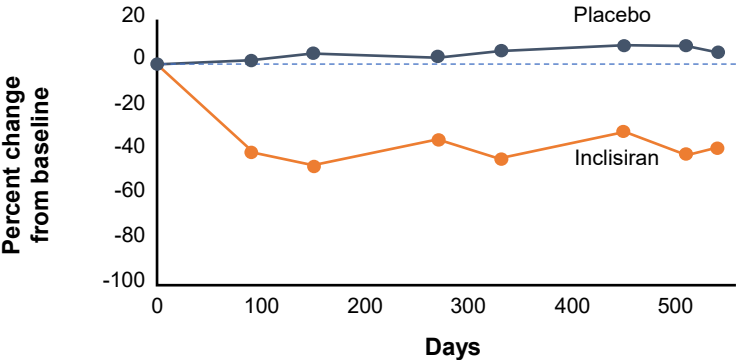
1. Raal FJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530. 2. Raal FJ, et al. [supplementary appendix] *N Engl J Med.* 2020;382:1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. 3. Ray KK, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519. 4. Ray KK, et al. [supplementary appendix] *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1912387.

Studi ORION 9-10-11: endpoint primario : variazione percentuale LDL-C; Inclisiran fornisce un'efficace e prolungata riduzione delle LDL-C per 18 mesi

Variazione percentuale LDL nel tempo (over time)

ORION-9 ¹ (HeFH) (n=482)

Percentage change in LDL cholesterol



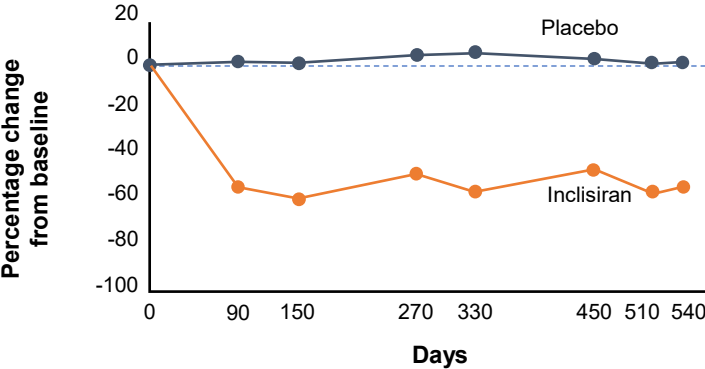
No. of patients

Placebo	240	237	238	235	233	233	229	232
Inclisiran	242	240	239	240	237	237	231	232

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

ORION-10 ² (ASCVD) (n=1561)

Percentage change in LDL cholesterol



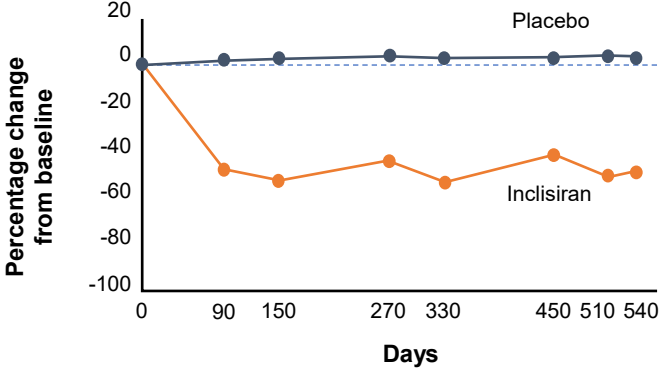
No. of patients

Placebo	780	762	745	724	715	698	666	670
Inclisiran	781	758	757	737	731	721	691	705

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

ORION-11 ²(ASCVD, ASCVD risk equivalents) (n=1617)

Percentage change in LDL cholesterol



No. of patients

Placebo	807	797	785	774	773	764	739	749
Inclisiran	810	790	796	778	773	768	724	742

Between group
difference

-47.9%
($P<0.001$)

-52.3%
($P<0.001$)

-49.9%
($P<0.001$)

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

La quasi totalità dei pazienti era in terapia con statina al massimo dosaggio tollerato

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



Extension trials*

ORION-3¹

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

ORION-8²

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



Cardiovascular outcomes trial*

ORION-4³

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

VICTORION-2 PREVENT⁴

Patients ≥40 years with ASCVD
15000 participants

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

1. NCT03060577. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03060577?term=ORION-3&draw=2&rank=1>. Accessed October 20, 2020.

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

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

4. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05030428

Inclisiran

Eventi avversi

- ✓ Reazioni in sede di iniezione (3,1%)
- ✓ Dolore in sede di iniezione (2,2%)
- ✓ Eritema in sede di iniezione (1,6%)
- ✓ Eruzione cutanea in sede di iniezione (0,7%)



Indicazioni

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

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

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



Agenzia Italiana
del Farmaco

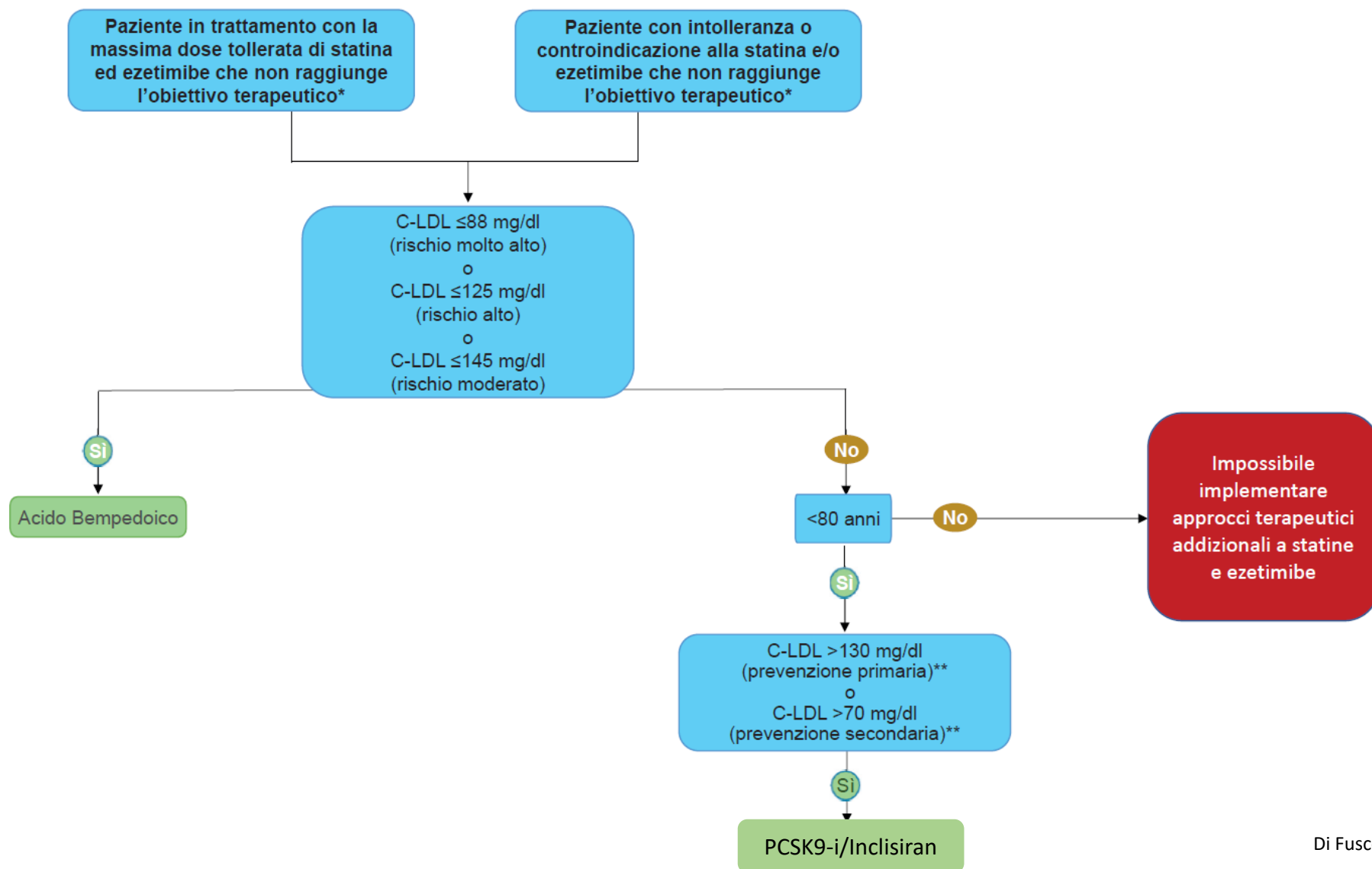


AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Rimborsabilità (04/10/2022)

Le indicazioni terapeutiche consentite ai fini della rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale italiano sono le medesime degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, e nel dettaglio:

- a) in **prevenzione primaria**, in soggetti adulti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di C-LDL ≥ 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 e/o all'ezetimibe;
- b) in **prevenzione secondaria** in pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di C-LDL ≥ 70 mg/dl nonostante la 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 recente infarto acuto del miocardio (ultimi 12 mesi) o eventi cardiovascolari multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe.



Di Fusco S.A et al, G Ital Cardiol 2023;24



Icosapentetile (IPE) estere etilico dell'acido eicosapentaenoico (EPA)

**The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE**

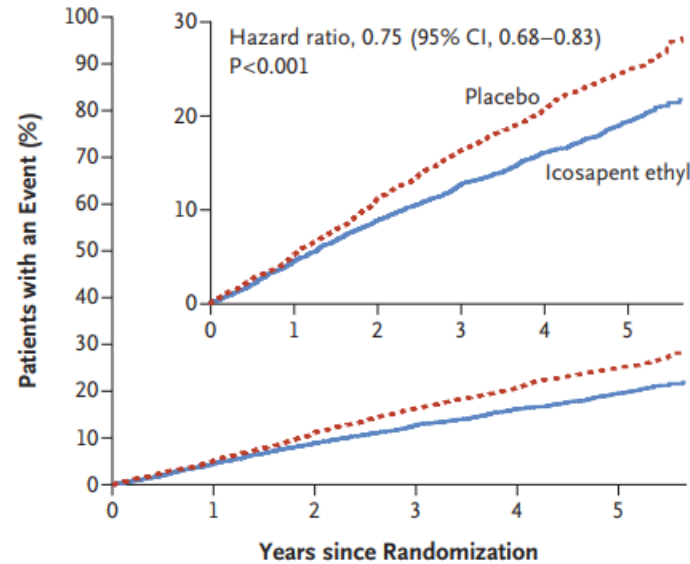
ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 3, 2019 VOL. 380 NO. 1

Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl
for Hypertriglyceridemia

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., P. Gabriel Steg, M.D., Michael Miller, M.D., Eliot A. Brinton, M.D.,
Terry A. Jacobson, M.D., Steven B. Ketchum, Ph.D., Ralph T. Doyle, Jr., B.A., Rebecca A. Juliano, Ph.D.,
Lixia Jiao, Ph.D., Craig Granowitz, M.D., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., and Christie M. Ballantyne, M.D.,
for the REDUCE-IT Investigators*

REDUCE-IT: Studio RCT
multicentrico in doppio cieco in
8179 pazienti con ASCVD (70,7%) o
DM+ altri fattori di rischio (29,7%),
con TG compresi tra 135 e 499
mg/dl e HDL tra 41 e 100 mg/dl, on
top alla terapia con statina,
randomizzati a ricevere 2 g x2/di e
di IPE (icosapentetile) o placebo, on
top Follow-up di 4,9 anni.

A Primary End Point

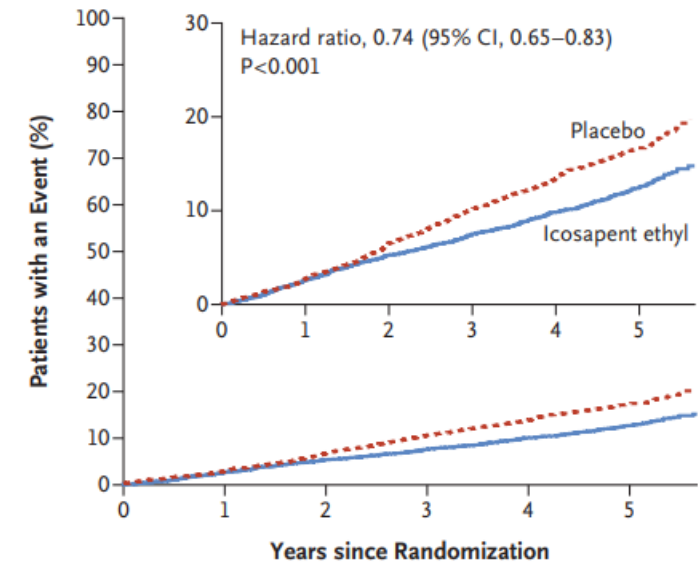


No. at Risk

Placebo	4090	3743	3327	2807	2347	1358
Icosapent ethyl	4089	3787	3431	2951	2503	1430

Curva di Kaplan–Meier per l’end point
composito secondario (3P-MACE):
morte cardiovascolare, IMA non
fatale, ictus non fatale(11.2% vs
14.8%, HR0.74; IC 95%, 0.65 to 0.83;
P<0.001).

B Key Secondary End Point



No. at Risk

Placebo	4090	3837	3500	3002	2542	1487
Icosapent ethyl	4089	3861	3565	3115	2681	1562



TAKE HOME MESSAGES



Le evidenze disponibili ci dimostrano che:

- ✓ è importante trattare in modo più aggressivo i fattori di rischio CV nei pazienti più giovani e trattarli «life-time»
- ✓ è importante trattare in modo adeguato tutti fattori di rischio CV

L'armamentario terapeutico a disposizione dei clinici negli ultimi anni si è molto arricchito: accanto ai farmaci tradizionali si sono aggiunte terapie innovative, che si sono dimostrate efficaci e sicure...

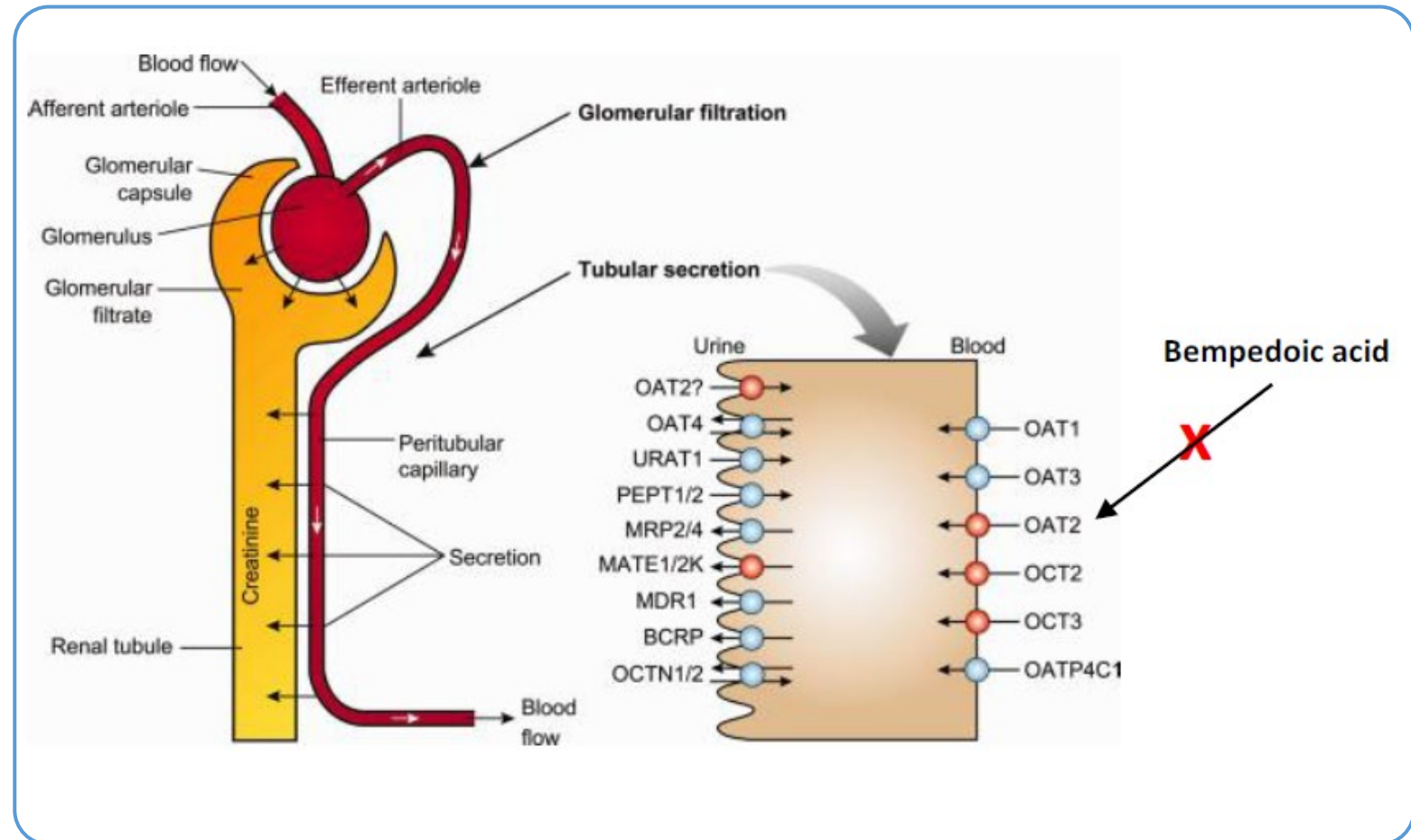
NO EXCUSES !





Gli aumenti di creatinina e acido urico osservati sono verosimilmente dovuti all'effetto dell'acido bempedoico sul trasportatore renale OAT2¹

- OAT2 è un trasportatore renale coinvolto nell'escrezione sia della creatinina che dell'acido urico
- Studi pre-clinici hanno dimostrato che **l'acido bempedoico è un debole inibitore dell'OAT2**, con effetti specifici sulla attività di trasporto di acido urico e creatinina come substrati (dati non pubblicati)¹
- Ulteriori evidenze pre-cliniche e cliniche sono necessarie per confermare questo meccanismo.



1. Bays HE et al., J Clin Lipidol 2020; 14:649-659.



SCHEDA DI PRESCRIZIONE DI NILEMDO E NUSTENDI NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA

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

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

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____
specialista in: _____ U.O. _____ Az. Sanitaria _____
Paziente (nome e cognome) _____ Sesso ☐ M ☐ F
Data di Nascita _____ Residenza _____
Codice Fiscale _____

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

A DIAGNOSI

- ☐ Ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote
☐ Ipercolesterolemia primaria non familiare
☐ Dislipidemia mista

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

☐ Basso ☐ 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 < 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 ☐
(In questo caso escludere NUSTENDI)

Proposta terapeutica

NILEMDO 180 mg/die ☐ NUSTENDI 180/10 mg/die ☐

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

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

Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico _____

Sezione 2: scheda di follow-up

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____
specialista in: _____ U.O. _____ Az. Sanitaria _____
Paziente (nome e cognome) _____ Sesso ☐ M ☐ F
Data di Nascita _____ Residenza _____
Codice Fiscale _____

Da compilare a cura del paziente Rispetto al precedente controllo:

L'assunzione del farmaco è stata: ☐ regolare ☐ irregolare

se irregolare, motivare le ragioni _____

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

se sì indicare come _____

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

se sì indicare il motivo _____

A cura del Medico prescrittore

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

Si conferma la classe di rischio cardiovascolare di appartenenza iniziale? NO ☐ SI ☐

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

Data prevista per il Follow up: _____

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

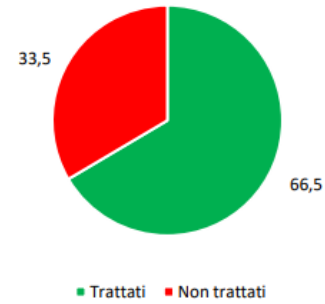
Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico _____

DM1
Rischio CV globale a 10 anni
(Scottish/Swedish Diabetes Registry- validato nel Registro svedese)

<https://diabepi.shinyapps.io/cvdrisk/>

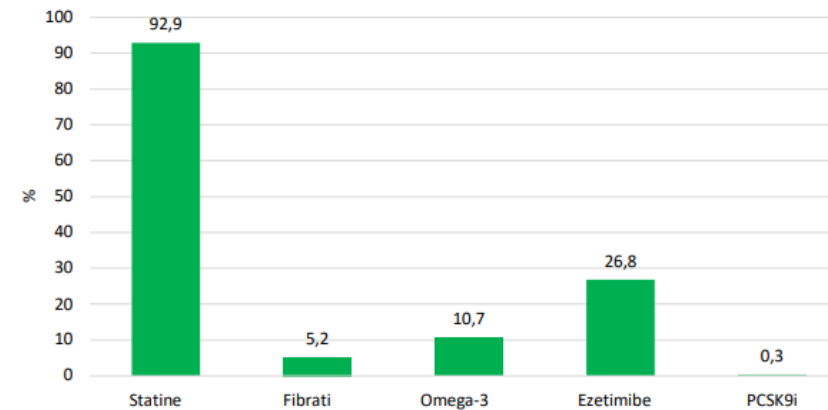


Soggetti trattati con ipolipemizzanti (%)



I due terzi della popolazione con DM2 hanno in corso un trattamento ipolipemizzante.

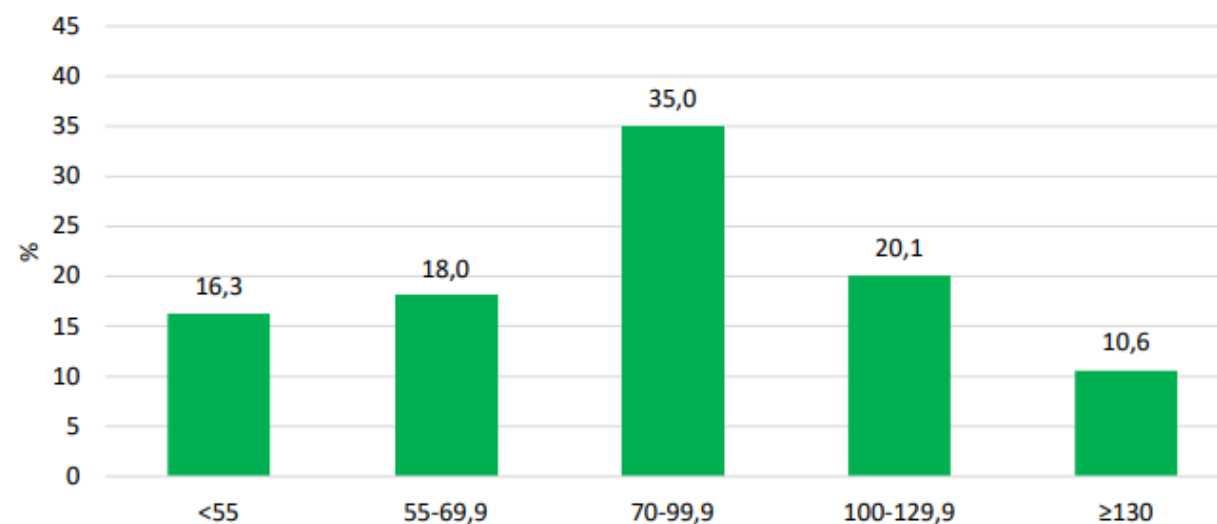
Distribuzione dei pazienti con DM2 per classe di farmaco ipolipemizzante (%)



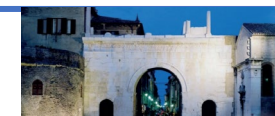
Fra i soggetti trattati con ipolipemizzanti la quasi totalità assumeva una statina e circa un quarto l'ezetimibe. Fanno la loro comparsa, seppure in bassa percentuale, pazienti in trattamento con inibitori del PCSK9.



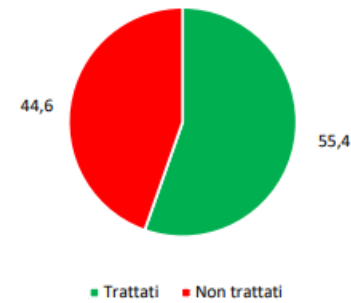
Andamento per 5 classi del colesterolo LDL (%)



Questo indicatore mostra come il 69,3% con DM2 presenti valori di colesterolo LDL inferiori a 100 mg/dl (il 34,3% sotto 70 mg/dl) e solo una quota minima di pazienti abbia livelli uguali o superiori a 130 mg/dl.

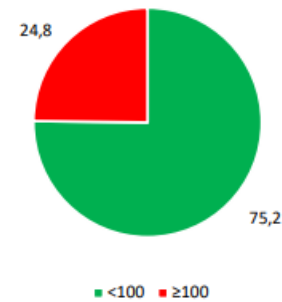


Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di colesterolo LDL ≥ 100 mg/dl (%)



Tra i soggetti con elevati livelli di colesterolo LDL (N=120.870), il 44,6% non risulta trattato con ipolipemizzanti.

Soggetti con colesterolo LDL ≥ 100 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%)



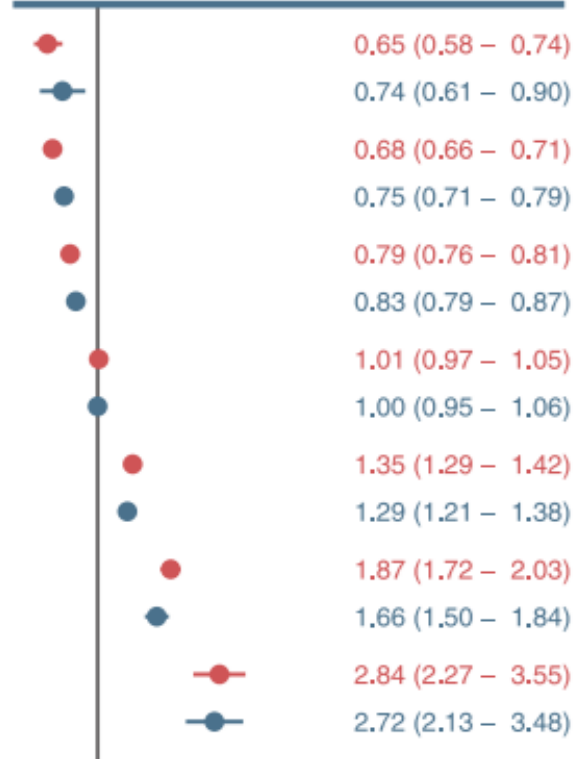
Tra i soggetti con DM2 trattati con ipolipemizzanti (N=334.189), una quota pari al 24,8% presenta livelli elevati di colesterolo LDL.



Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks

Findings From the Swedish National Diabetes Registry

CV mortality



● Whole cohort ● No prior CVD

