

CardioSic

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA

Anno I - Estratto 1 del N. 1 - Settembre 2024

www.cardiosic.com

ORGANO UFFICIALE



SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA

Strategia terapeutica
“Strike early-strike strong”
nella riduzione della lipidemia
con gli inibitori della Proproteina
Convertasi Subtilisina/Kexina di tipo 9
nei pazienti con sindrome coronarica
acuta: evidenze di *real-world*
dal registro AT-TARGET-IT

Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate,
Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

CardioSic



Anno I, Estratto 1 del N. 1 - Settembre 2024

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 112 del 06-09-2024

EDITORE

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
info@mediabout.it - www.mediabout.it

DIRETTORE RESPONSABILE

Mauro Rissa *Milano*

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Stefania Paolillo
*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate
Università degli Studi di Napoli Federico II*

BOARD SCIENTIFICO

Pasquale Perrone Filardi	<i>Napoli</i>
Ciro Indolfi	<i>Catanzaro</i>
Gianfranco Sinagra	<i>Trieste</i>
Savina Nodari	<i>Brescia</i>
Italo Porto	<i>Genova</i>
Carmine Dario Vizza	<i>Roma</i>
Piergiuseppe Agostoni	<i>Milano</i>
Marco Matteo Ciccone	<i>Bari</i>
Antonio Curcio	<i>Cosenza</i>
Saverio Muscoli	<i>Roma</i>

SEGRETERIA DI REDAZIONE

MEDIABOUT S.r.l.

IMPAGINAZIONE

MEDIABOUT S.r.l.

STAMPA

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Strategia terapeutica “Strike early-strike strong” nella riduzione della lipidemia con gli inibitori della Proproteina Convertasi Subtilisina/Kexina di tipo 9 nei pazienti con sindrome coronarica acuta: evidenze di *real-world* dal registro AT-TARGET-IT

Commento a: Paola Gargiulo, Christian Basile, Gennaro Galasso, Michele Bellino, Debora D’Elia, Giuseppe Patti, Manuel Bosco, Matteo Prinetti, Giuseppe Andò, Francesca Campanella, Giovanni Taverna, Paolo Calabrò, Arturo Cesaro, Fabio Fimiani, Angelo Catalano, Ferdinando Varbella, Antonella Corleto, Francesco Barillà, Saverio Muscoli, Giuseppe Musumeci, Fabrizio Delnevo, Francesco Giallauria, Raffaele Napoli, Italo Porto, Alberto Polimeni, Rossella Quarta, Alessandro Maloberti, Piera Angelica Merlini, Leonardo De Luca, Gavino Casu, Natale Daniele Brunetti, Mario Crisci, Leonardo Paloscia, Claudio Bilato, Ciro Indolfi, Federica Marzano, Sara Fontanarosa, Davide Buonocore, Antonio Luca Maria Parlati, Ermanno Nardi, Maria Prastaro, Andrea Soricelli, Marco Salvatore, Stefania Paolillo, Pasquale Perrone Filardi, Gianluigi Cuomo, Crescenzo Testa, Gianluca Passaretti, Giuseppe Vallefucio, Annalisa Romano, Raffaele Dell’Anno, Aurora Merolla, Francesca Paola Iannone, on behalf of the AT-TARGET-IT Investigators, Strike early-strike strong lipid-lowering strategy with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in acute coronary syndrome patients: *real-world* evidence from the AT-TARGET-IT registry, European Journal of Preventive Cardiology, 2024; zwae170, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae170>

Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

SINOSI

La relazione lineare tra la riduzione dei valori di colesterolo LDL (LDL-C) e gli eventi cardiovascolari (CV), soprattutto in sottogruppi a maggiore rischio come i pazienti con sindrome coronarica acuta (*Acute Coronary Syndrome*, ACS) è un dato di letteratura ben consolidato. Questo studio mostra come l’introduzione precoce e in *fast-track* degli anticorpi monoclonali inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9i), nei pazienti con ACS al momento del ricovero ospedaliero, influenzi positivamente il controllo lipidico e riduca gli eventi CV maggiori, offrendo la prima evidenza di *real-world* sull’uso precoce dei PCSK9i in questa popolazione di pazienti.

STUDI DI REAL-WORLD VS TRIAL CLINICI RANDOMIZZATI

L’importanza degli studi *real-world* risiede nella loro capacità di riflettere le condizioni reali della pratica clinica quotidiana, fornendo dati preziosi sulla sicurezza a lungo termine, l’aderenza e l’efficacia dei trattamenti. Questi studi offrono una panoramica più rappresentativa della popolazione generale rispetto ai trial clinici randomizzati (RCT) che sono condotti in condizioni altamente controllate ed escludono spesso i pazienti con condizioni complesse, limitando la trasferibilità dei risultati alla pratica clinica reale.



Inoltre, gli studi *real-world* possono produrre risultati più rapidamente e con risorse minori rispetto agli RCT tradizionali. Per questi motivi, **tali studi stanno guadagnando importanza come complementari agli RCT e sono sempre più richiesti da regolatori e clinici per ottenere una visione più ampia dell'efficacia e della sicurezza dei trattamenti.**

MATERIALI E METODI

771 pazienti con ACS provenienti dal registro AT-TARGET-IT, ai quali è stata **prescritta la terapia con PCSK9i durante il ricovero ospedaliero o alla dimissione** (Tabella 1).

ENDPOINT PRIMARIO

Numero di pazienti che raggiungevano il target di LDL-C < 55 mg/dL al primo controllo lipidico.

ENDPOINT SECONDARIO

Incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), tra cui morte, ictus non fatale, infarto miocardico (IM) non fatale e rivascolarizzazione guidata dall'ischemia durante il follow-up, in relazione ai quartili di LDL-C al primo controllo lipidico. **L'incidenza dei MACE è stata confrontata tra i pazienti che hanno raggiunto il target di LDL-C < 55 mg/dL e quelli che non l'hanno raggiunto.**

AT-TARGET-IT (NCT05430828)

Studio di fase IV, osservazionale, multicentrico, condotto in Italia, che coinvolge 1.836 **pazienti che hanno iniziato il trattamento con PCSK9i come parte della loro gestione clinica di routine** (1), in conformità alle linee guida della *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)* (2) e ai criteri nazionali di rimborso al momento dell'arruolamento (3).

RISULTATI

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE AL MOMENTO DEL RICOVERO E AL PRIMO CONTROLLO LIPIDICO

	Pazienti (n=771)
Genere (M/F)	609/162
Età (anni, media ± SD)	62,0 ± 9,9
Prescrizione di PCSK9i	<ul style="list-style-type: none"> • Durante il ricovero ospedaliero (n=731) • Entro 4 settimane dalla dimissione (n=40)
Terapia ipolipemizzante al momento della dimissione	<ul style="list-style-type: none"> • PCSK9i+statine+ezetimibe, n=546 (70,82%) • PCSK9i+statine, n=113 (14,65%) • PCSK9i+ezetimibe, n=66 (8,56%) • PCSK9i, n=46 (5,97%)
LDL-C (mediana)	T0* : 137,0 mg/dL T1** : 43 mg/dL

* al momento del ricovero; ** primo controllo lipidico a una mediana di 37gg post-ricovero

Tabella 1

1. Efficacia, sicurezza, aderenza e persistenza dei PCSK9i

Il primo risultato importante dello studio è che la somministrazione precoce di un PCSK9i in questa popolazione di pazienti con ACS ha determinato una **riduzione percentuale dei valori di LDL-C del 69,8% al primo controllo lipidico** (Figura 1).

- **La riduzione dei valori di LDL-C osservata in questa analisi di real-world è mediamente in linea con quella proveniente dagli RCT usati per la stesura delle linee guida ESC.**
- **Infatti, con il solo PCSK9i la riduzione dei livelli di LDL-C attesa è del 60%, mentre con la terapia combinata di PCSK9i e ipolipemizzanti orali (statine+ezetimibe) si arriva all'85%.**
- È interessante notare che, dei 527 pazienti che hanno raggiunto il target di LDL-C < 55 mg/dL, il 76,8% (n=404) assumeva una **terapia di combinazione (statine+ezetimibe+PCSK9i), dimostrando che questa associazione è necessaria nella maggior parte dei pazienti ad alto rischio**, non solo in quelli con recente ACS.

Dall'endpoint primario dello studio è emerso che **il 68,3% dei pazienti ha raggiunto il target di LDL-C già al primo controllo lipidico** e questo dato è significativo poiché, nel contesto della pratica clinica reale, i pazienti differiscono notevolmente rispetto a quelli arruolati negli RCT. In particolare, i pazienti nel contesto *real-world* spesso non sono sottoposti a una terapia ipolipemizzante ottimizzata, presentano valori iniziali di LDL-C mediamente più alti, nonché un rischio cardiovascolare più elevato. **Questo dato conferma la validità e l'efficacia della terapia con PCSK9i nel ridurre i livelli di LDL-C e migliorare gli esiti cardiovascolari nella popolazione generale.**

L'utilizzo precoce dei PCSK9i è in linea con la politica nazionale di rimborso di questa categoria di farmaci che consente la loro prescrizione in pazienti in prevenzione secondaria di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C ≥ 70 mg/dL, nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata più ezetimibe, oppure intolleranti alle statine e/o all'ezetimibe. **In caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli non è invece necessario un trattamento regolare e continuativo con statina da almeno sei mesi (fast-track).**

MEDIANA DELLE RIDUZIONI PERCENTUALI DEI VALORI LIPIDICI ALLA PRIMA VISITA DI CONTROLLO

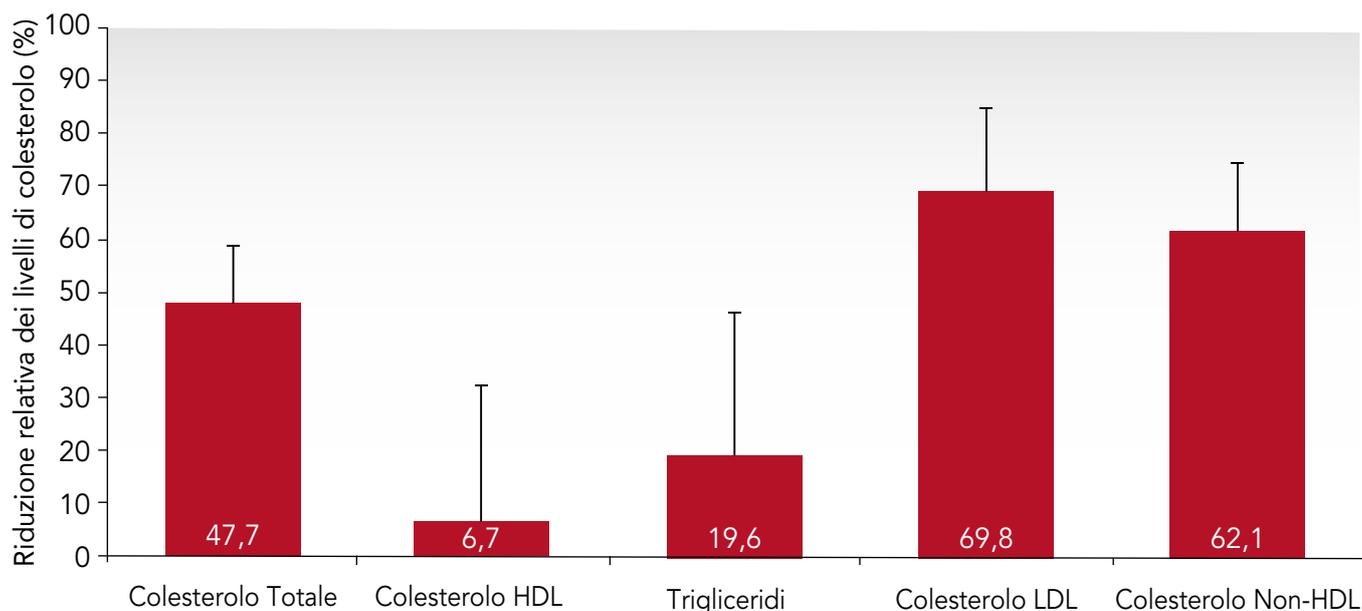


Figura 1

Dal punto di vista dell'aderenza terapeutica, è stato osservato che all'ultimo controllo lipidico, avvenuto a una mediana di 11 mesi, il 90,9% (701/771) dei pazienti arruolati hanno mostrato un'alta aderenza alla terapia con PCSK9i (Medication Possession Ratio, MPR \geq 80%). La persistenza della terapia con PCSK9i è stata valutata a 6, 12 e 18 mesi dalla prescrizione. Dopo 6 mesi, il 99,1% dei pazienti arruolati continuava la terapia e questa percentuale è rimasta costante anche a 12 e 18 mesi.

2. Eventi cardiovascolari durante il follow-up

La frequenza non aggiustata di 4P-MACE al follow-up di 11 mesi è risultata significativamente ridotta nei pazienti che hanno raggiunto il target di LDL-C $<$ 55 mg/dL rispetto a coloro che non lo hanno raggiunto (Tabella 2). In particolare, quando i pazienti sono stati stratificati in base al valore mediano di LDL-C al primo controllo lipidico (43 mg/dL), è stato osservato che la frequenza non aggiustata di 4P-MACE era significativamente inferiore nei pazienti che presentavano al follow-up valori di LDL-C $<$ 43 mg/dL.

Durante il follow-up a lungo termine, la distribuzione delle curve degli eventi CV ha mostrato un rischio inferiore di 4P-MACE nei pazienti che hanno raggiunto il target di LDL-C $<$ 55 mg/dL rispetto a quelli che non l'hanno raggiunto (Figura 2).

A supporto dell'utilizzo precoce dei PCSK9i vi sono anche i risultati di studi randomizzati di imaging intravascolare in pazienti con ACS; questi studi hanno dimostrato effetti benefici in chi riceveva PCSK9i e terapia ipolipidemizzante massimale orale sulla modificazione della placca nelle lesioni non culprit, con riduzione del volume dell'ateroma e del core lipidico

CURVE DI KAPLAN-MEIER DEI TASSI DI INCIDENZA CUMULATIVA DI 4P-MACE

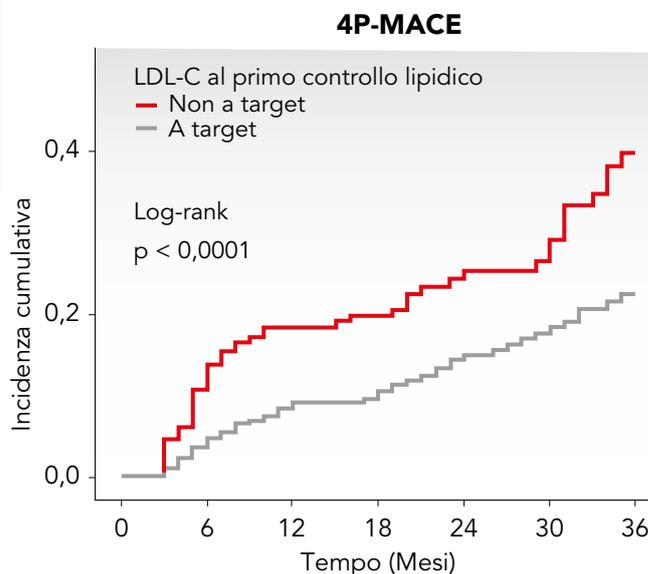


Figura 2

all'ecografia intravasale (IVUS), nonché l'aumento dello spessore medio-intimale e del cappuccio fibroso alla tomografia ottica (OCT) a 50 settimane, rispetto a chi riceveva il placebo (4,5). Queste evidenze sono in linea con la **strategia di riduzione precoce dei valori di LDL-C recentemente proposta nei documenti di consenso nazionali e internazionali dell'ESC**, ma non ancora pienamente applicata nella pratica clinica. **Questi dati di real-world forniscono quindi un ulteriore argomento a favore e a supporto dell'utilizzo precoce dei PCSK9i** per ridurre il rischio CV che caratterizza il periodo post-ACS.

EVENTI CARDIOVASCOLARI DURANTE L'INTERO PERIODO DI FOLLOW-UP STRATIFICATI IN BASE AL RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET DI LDL-C

	Primo controllo lipidico			Al follow-up di 11 mesi		
	Non a target (n=244)	A target (n=527)	p-value	Non a target (n=275)	A target (n=496)	p-value
4P-MACE*	56 (23,9)	60 (11,4)	<0,001	56 (21,1)	60 (12,1)	0,001

* Composito di IM non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione guidata da ischemia e mortalità per tutte le cause

Tabella 2

DISCUSSIONE

Fino ad oggi, non erano disponibili in letteratura studi che valutassero l'efficacia, la sicurezza e l'impatto clinico della strategia "Strike early-strike strong" nei pazienti con ACS in un contesto di mondo reale. Tre studi randomizzati hanno valutato la fattibilità dell'inizio precoce di PCSK9i nei pazienti con ACS, senza tuttavia ri-

portare gli effetti di tale strategia sugli esiti clinici (6-8). **Questo è quindi il primo studio di real-world che supporta l'utilizzo precoce e in fast-track dei PCSK9i dopo un episodio di ACS, in quanto associato a significativi benefici clinici, senza evidenti effetti collaterali.** Secondo gli Autori, i **risultati provenienti da questo studio hanno una rilevanza clinica significativa poiché suggeriscono che un approccio terapeutico che preveda la somministrazione precoce e in fast-track di PCSK9i** in aggiunta alla terapia ipolipemizzante orale **può svolgere un ruolo rilevante nel ridurre i livelli di LDL-C e il rischio CV residuo in pazienti ad alto rischio.**

Come sottolineato nel recente position paper dell'ESC, **è fondamentale disporre di questi dati per supportare l'implementazione di tale strategia terapeutica nella pratica clinica**, soprattutto considerando le rilevanti differenze tra i pazienti del mondo reale e quelli coinvolti negli RCT (9).

I RISULTATI PIÙ SIGNIFICATIVI DELLO STUDIO

1 L'uso precoce di PCSK9i in aggiunta alla terapia orale, prevalentemente in combinazione con statine ed ezetimibe, ha permesso di raggiungere il target LDL-C < 55 mg/dL nella maggior parte dei pazienti al primo controllo lipidico.

2 Il trattamento con PCSK9i ha dimostrato un'efficacia stabile e intensiva nel controllo lipidico, senza effetti collaterali clinicamente significativi. Inoltre, in questa popolazione di pazienti con ACS è stata osservata un'elevata aderenza alla terapia con PCSK9i.

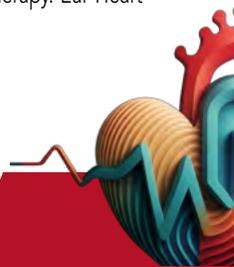
3 I benefici legati al controllo lipidico sono stati associati a una significativa riduzione degli eventi CV maggiori nei pazienti che hanno raggiunto il target di LDL-C < 55mg/dL, inclusa la mortalità per tutte le cause.

CONCLUSIONI

I risultati del presente studio di *real-world* indicano che, nei pazienti con ACS, **un trattamento ipolipemizzante intensivo, precoce e ottimizzato ("Strike early-strike strong") con PCSK9i, iniziato durante il ricovero ospedaliero, è sicuro ed efficace nella pratica clinica e permette la riduzione dei livelli di LDL-C, riducendo significativamente il rischio CV residuo.**

BIBLIOGRAFIA

- Gargiulo P, Basile C, Cesaro A, Marzano F, Buonocore D, Asile G, et al. Efficacy, safety, adherence and persistence of PCSK9 inhibitors in clinical practice: A single country, multicenter, observational study (AT-TARGET-IT). *Atherosclerosis*. 2023 Feb;366:32-9.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-88.
- Agenzia Italiana del Farmaco. Determina AIFA n. 1771/2019. G.U. Serie generale. 2019, Vol. n. 291.
- Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Jul;15(7):1308-21.
- Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2022 May 10;327(18):1771.
- Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov;74(20):2452-62.
- Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, Lai H, et al. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period. *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):419-21.
- Mehta SR, Pare G, Lonn EM, Jolly SS, Natarajan MK, Pinilla-Echeverri N, et al. Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *EuroIntervention*. 2022 Dec;18(11):e888-96.
- Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H, Halvorsen S, Hassager C, Huber K, et al. Acute LDL-C 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 Dec 27;11(12):939-49.



medi**A**bout