

MODELLI ORGANIZZATIVI APPROPRIATI PER LA GESTIONE
DELLA CRONICITÀ NELL'AMBITO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA
CON I NUOVI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI PCSK9



Ancona, 21 aprile 2017

Caratteristiche del paziente candidabile alle nuove terapie

L. Moretti

Caratteristiche del paziente candidabile alle nuove terapie

- Il secolo del colesterolo e delle coronarie
- Il paziente Fourier
- Il paziente Aifa
- La consensus ECS/EAS sull'uso degli anticorpi anti PCSK9
- Conclusioni

The 20th century: A Century of Cholesterol and Coronaries

First Half—The Era of Cholesterol

1910 Human atherosclerotic plaques contain cholesterol

1913 High cholesterol diet causes atherosclerosis in rabbits

1919 Heart attacks recognized in humans

1933 Feedback inhibition of cholesterol synthesis demonstrated

1938 Familial hypercholesterolemia described

1950 Cholesterol biosynthetic pathway elucidated

1951 High-fat diets raise plasma cholesterol in humans

1953 Risk factor concept advanced

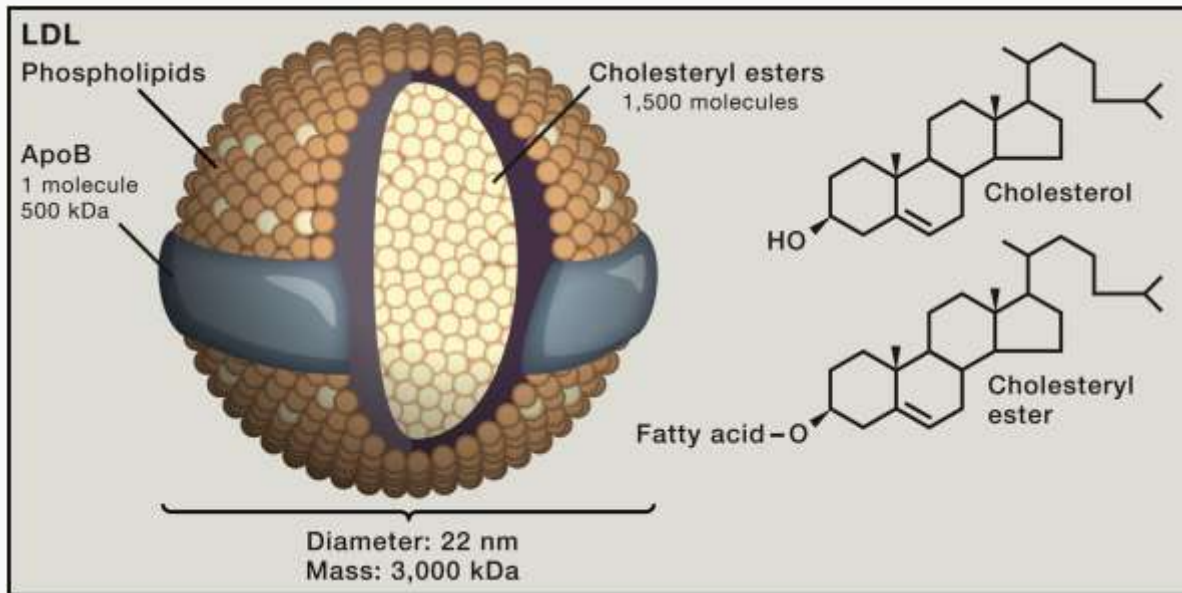
The 20th century: A Century of Cholesterol and Coronaries

Second Half—The Era of LDL

- 1955 LDL identified as risk factor for CHDI
- 1973 LDL receptor discovered
- 1976 HMG CoA reductase inhibitors (statins) discovered
- 1981 Statins increase LDL receptors in vivo
- 1987 First statin (Mevacor) approved for human use
- 1994 Statins decrease heart attacks and prolong life
- 1197 SREBP pathway elucidated
- 2006 PCSK9: Destroyer of LDL receptors

Figure 1

LDL: a Cholesterol Carrier



LDL is a spherical particle with a diameter of 220 nm and a mass of ~3,000 kDa.

Each particle contains

1. oily core with ~1,500 molecules of cholesteryl ester
2. hydrophilic coat composed of
 - i. ~800 molecules of phospholipid,
 - ii. ~500 molecules of unesterified cholesterol
 - iii. 1 molecule of a 500 kDa protein, apoB.

The Fourier Patient

Baseline Characteristics

Characteristic	Value
Age, years, mean (SD)	63 (9)
Male sex (%)	75
Type of cardiovascular disease (%)	
Myocardial infarction	81
Stroke (non-hemorrhagic)	19
Symptomatic PAD	13
Cardiovascular risk factor (%)	
Hypertension	80
Diabetes mellitus	37
Current cigarette use	28

Median time from most recent event ~3 yrs

Pooled data; no differences between treatment arms

The Fourier Patient

Lipid Lowering Therapy & Lipid Levels at Baseline

Characteristic	Value
Statin use (%)*	
High-intensity	69
Moderate-intensity	30
Ezetimibe use (%)	5
Median lipid measures (IQR) – mg/dL	
LDL-C	92 (80-109)
Total cholesterol	168 (151-189)
HDL-C	44 (37-53)
Triglycerides	133 (100-182)

*Per protocol, patients were to be on atorva ≥ 20 mg/d or equivalent.
1% were on low intensity or intensity data were missing.
Statin intensity defined per ACC/AHA 2013 Cholesterol Guidelines.

Il paziente ALFA in prevenzione primaria

Dislipidemia	Terapia Ipolipemizzante Associata	LDL target
HoFH età ≥12aa ≤80aa	/	/
HeFH età ≥18aa ≤80aa	Statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + Ezetimibe	LDL ≥ 130
HeFH età ≥18aa ≤80aa	Dimostrata intolleranza alle statine + Ezetimibe	LDL ≥ 130

HoFH: ipercolesterolemia familiare omozigote
HeFH: ipercolesterolemia familiare eterozigote

Condizioni che rendono eleggibile il paziente in Prevenzione Primaria: la diagnosi di HoFH e HeFH

Dutch Lipid Score >8

Familiare di 1° grado con diagnosi nota di coronaropatia o malattia vascolare precoce OR familiare di 1° grado con livelli noti di colesterolemia LDL >95° centile per sesso ed età

Familiare di 1° grado con xantomi tendinei e/o arco corneale OR bambini (età <18 aa) con livelli di colesterolemia LDL >95° centile per sesso ed età

Paziente con diagnosi di coronaropatia in età precoce? (*età precoce se <55 aa negli uomini e <60 aa nelle donne*)

Paziente con diagnosi di patologia cerebrovascolare o arteriopatia periferica in età precoce? (*età precoce se <55 aa negli uomini e <60 aa nelle donne*)

Segni obiettivi di ipercolesterolemia familiare (FH)? (xantelasmi, xantomi tendinei, arcus cornealis < 45 anni)

Sono state identificate mutazioni genetiche funzionali associate all'ipercolesterolemia? (

Gene coinvolto dalla mutazione (Recettore LDL, ApoB, PCSK9)

Livelli di colesterolemia LDL alla diagnosi (prima di iniziare il trattamento) ≥330
250-329; 190-249; 155-189

Il paziente AIFA in prevenzione secondaria

Dislipidemia	Terapia ipolipemizzante associata	LDL target
HeFH età ≤80aa noFH età ≤80aa	Statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + Ezetimibe	LDL ≥ 100
MD età ≤80aa	Dimostrata intolleranza alle statine + Ezetimibe	LDL ≥ 100

HeFH: ipercolesterolemia familiare eterozigote

noFH: ipercolesterolemia non familiare

MD: dislipidemia mista

Prevenzione Secondaria: le condizioni che rendono eleggibile il paziente

Comorbidità associate

1. Malattia cardiovascolare (CAD)

Cardiopatía ischemica

IMA

CABG

Angioplastica

Procedura di rivascolarizzazione coronarica

Coronaropatia

2. Malattia cerebrovascolare (CVD)

Pregresso ictus

Pregresso TIA

Rivascolarizzazione carotidea

3. Arteriopatia periferica (AOP)

4. Diabete mellito

con complicanze croniche (DM+DMC) → nefropatia, retinopatia

con abitudine al fumo presente (DM+Sm)

con ipertensione arteriosa (DM+IA)

Dimostrata intolleranza alle statine + Ezetimibe

Prevenzione	Dislipidemia	Target LDL
Primaria	HeFH età ≥ 18 aa ≤ 80 aa	LDL ≥ 130
Secondaria	HeFH età ≤ 80 aa noFH età ≤ 80 aa MD età ≤ 80 aa	LDL ≥ 100

HeFH: ipercolesterolemia familiare eterozigote
noFH: ipercolesterolemia non familiare
MD: dislipidemia mista

SAMS

Sintomatologia Muscolare Associata alle Statine (SAMS)

i) impossibilità a tollerare almeno **2 statine** di cui una alla dose iniziale (rosuvastatina 5 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die, fluvastatina 40 mg/die) ed una seconda statina ad una qualsiasi dose;

ii) associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili oppure associazione con significative alterazioni dei biomarkers (CPK > 10 × ULN, eseguito in assenza di sforzi muscolari);

ii) risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarkers alla sospensione/riduzione della dose di statina;

iv) sintomatologia/innalzamento dei biomarkers non attribuibile ad altre cause (interazioni farmacologiche o condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine quali ad es. ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica) (International Lipid Expert Panel - Position paper, *Banach 2015*)

Profilo Lipidico

Controlli effettuati precedentemente all'inizio del trattamento con Anticorpi anti PCSK9

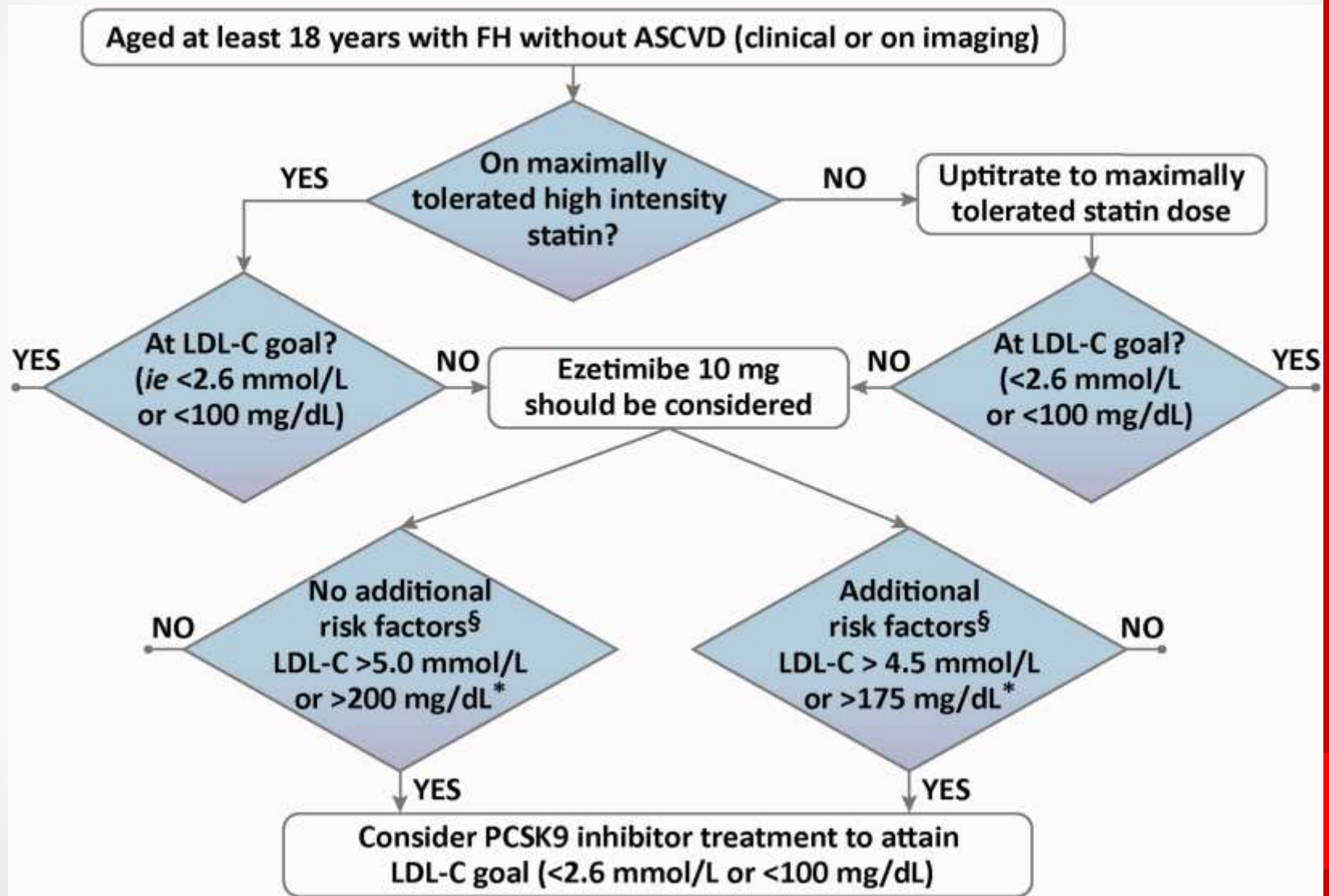
Il trattamento di almeno sei mesi con statina ad alta potenza al massimo della dose tollerata è una delle condizioni obbligatorie ai fini dell'eleggibilità

Ai fini dell'eleggibilità è necessario inserire 3 determinazioni del profilo lipidico, eseguite in momenti diversi

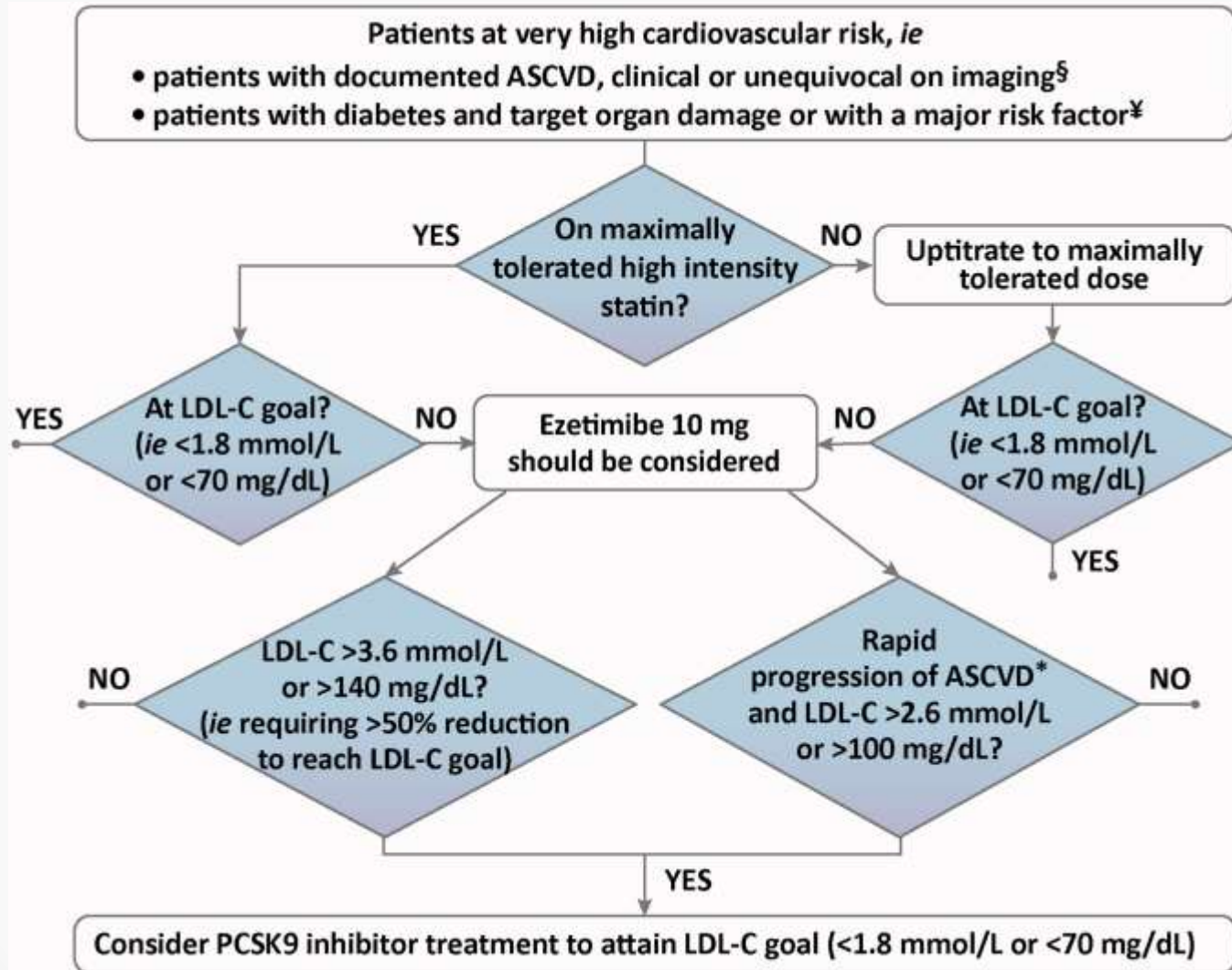
Controllo temporale >2 mesi tra le determinazioni.

In caso di Intolleranza il controllo temporale è >3 mesi tra le determinazioni.

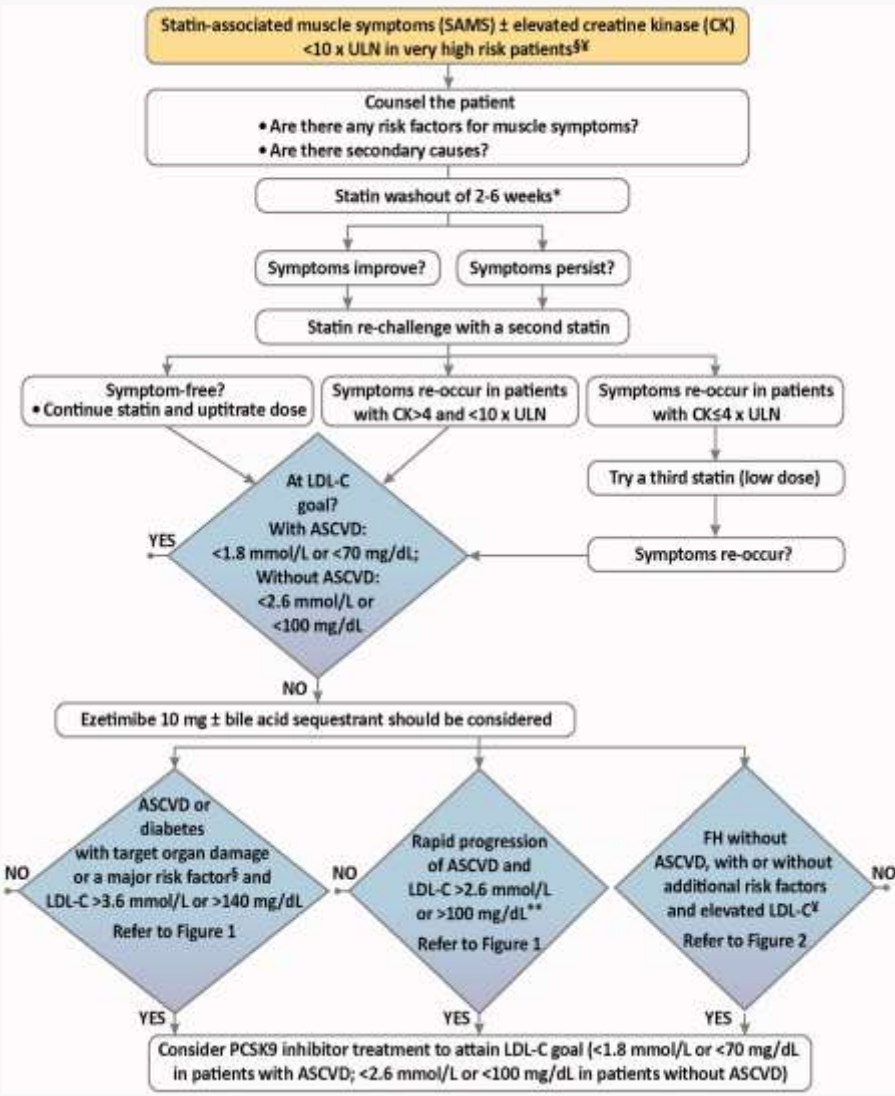
ESC/EAS Task Force consensus statement on PCSK9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk



ESC/EAS Task Force consensus statement on PCSK 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk



ESC/EAS Task Force consensus statement on PCSK9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk



Caratteristiche del paziente candidabile alle nuove terapie

Pazienti ad altissimo rischio che non hanno raggiunto il livello target di Colesterolo LDL con

- 1 documentata malattia aterosclerotica CV (clinica o con presenza inequivocabile di placche all'angiografia coronarica o al doppler carotideo)
- 2 malattia aterosclerotica progressiva (SCA recidivanti, Stroke recidivanti, rivascolarizzazioni ripetute entro 5 anni dall'evento indice)
- 3 diabete mellito con danno d'organo o con fattori di rischio maggiori
- 4 Ipercolesterolemia familiare senza documentata malattia aterosclerotica
- 5 Pazienti di tutti e tre i gruppi precedenti con intolleranza alle statine