

il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

151 **Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie**

Giuseppe Della Pepa

168 **Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali**

Paolo Di Bartolo

181 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

Sempre più in basso: l’evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete

Edoardo Mannucci

187 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

L’Associazione Europea per lo Studio dell’Obesità (EASO) propone un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell’obesità nell’adulto

Luca Busetto, Paolo Sbraccia

197 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Importanza dell’aderenza terapeutica nel raggiungimento del target di LDL-C: dati dal registro JET-LDL

199 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

203 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

Una finestra aperta sulla disfunzione endoteliale: il modello HUVEC

Federica Carrieri, Caterina Pipino, Nadia Di Pietrantonio, Giorgia Centorame, Maria Pompea Antonia Baldassarre

215 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2”

Ilaria Milani, Marianna Chinucci, Frida Leonetti, Danila Capoccia

il Diabete

Vol. 36, N. 3, ottobre 2024

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-533-2

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2403

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie

Innovative drugs for LDL-cholesterol reduction: a new era in the field of dyslipidaemia

Giuseppe Della Pepa

SSD Malattie Endocrine e Centro Regionale per il Diabete Mellito, ASST Bergamo Ovest, Bergamo

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2403a>

ABSTRACT

Over the past decade, the therapeutic landscape of cholesterol-lowering drugs has rapidly expanded to address the limitations of current therapies, the failure to achieve LDL-C targets, and the need to reduce cardiovascular residual risk. Actually, the innovative cholesterol-lowering drugs available can act on new metabolic pathways involved in LDL-C metabolism. These drugs include enzyme inhibitors, peptides, molecules capable of influencing protein synthesis or gene transcription in the form of antisense oligonucleotides or short interfering RNA, gene therapy, and vaccines.

KEYWORDS

LDL-cholesterol, innovative therapies, Bempedoic acid, Inclisiran, Lomitapide, Evinacumab.

INTRODUZIONE

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) rappresenta la prima causa di morte e la principale causa di disabilità a livello mondiale (1). Numerosi studi epidemiologici, studi di randomizzazione mendeliana e studi clinici randomizzati controllati hanno dimostrato, in maniera consistente, una relazione lineare tra le variazioni assolute di colesterolemia associata alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e il rischio di ASCVD, confermando il ruolo chiave dei livelli di LDL-C nell'ASCVD (2). Circa un terzo della popo-

lazione occidentale presenta valori elevati di LDL-C (3) e, nel 2021 quasi 4 milioni di morti cardiovascolari sono state attribuite a questa condizione, che rappresenta anche una delle principali cause di morte prematura (4).

La riduzione dei livelli di LDL-C rappresenta il principale e più efficace approccio farmacologico all'ASCVD (5). La terapia ipocolesterolemizzante in prevenzione primaria, infatti, si associa ad una riduzione di rischio di morte per qualsiasi causa dell'11%, di morte cardiovascolare del 20%, di sindrome coronarica acuta del 38%, di ictus del 17%, di cardiopatia coronarica instabile del 25% e di eventi cardiovascolari maggiori del 26% (6). In prevenzione secondaria, la terapia ipocolesterolemizzante porta ad una riduzione del rischio di morte per qualsiasi causa del 22%, di morte cardiovascolare del 31%, di sindrome coronarica acuta del 38%, di rivascolarizzazione coronarica del 44%, e di eventi cerebrovascolari del 25% (7). I benefici derivanti dalla terapia ipocolesterolemizzante si basano su tre presupposti: il primo, iniziare il più precocemente possibile (*the earlier the better*); infatti Domanski et al. hanno dimostrato che il rischio di ASCVD era più elevato in coloro che avevano avuto ipercolesterolemia sin da giovani a confronto con persone con livelli elevati di LDL-C in età avanzata. Questo sottolinea l'importanza del controllo ottimale della concentrazione sierica di LDL-C fin dalla giovane età (8). Il secondo principio è rappresentato dal trattamento intensivo dell'ipercolesterolemia (*the lower*

the better), e innumerevoli studi e meta-analisi confermano questa evidenza (9), riportando come una riduzione più marcata di LDL-C, rispetto ad un trattamento meno marcato, si associ a una riduzione di eventi cardiovascolari del 24% e del rischio di morte da qualsiasi causa del 10% (10). Infine, il terzo principio, stabilisce che il trattamento ipocolesterolemizzante dovrebbe durare tutta la vita una volta intrapreso (*the longer the better*). A conferma di questo, una meta-analisi di 21 studi ha dimostrato che più dura il trattamento ipocolesterolemizzante, maggiori sono i benefici cardiovascolari. Ogni mmol/l di riduzione di LDL-C sia associa ad una riduzione del 12% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori al primo anno, del 20% al terzo anno, e del 23% al settimo anno di terapia ipocolesterolemizzante (11).

Le statine, in virtù della loro consolidata efficacia sulla riduzione di LDL-C e dell'eccellente profilo rischio-beneficio, sono raccomandate in tutto il mondo come farmaco di prima linea nell'approccio alla prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria. La lovastatina è stata la prima statina approvata per uso clinico dalla Food and Drug Administration (FDA) il 1° settembre 1987. Da allora in poi, sono state introdotte nella pratica clinica diverse statine, con differenze in termini di struttura chimica, farmacocinetica e sicurezza. In anni più recenti, la loro combinazione con altri farmaci, come ezetimibe o gli anticorpi monoclonali inibitori di Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9), ha dimostrato di ridurre ulteriormente i valori di LDL-C e il rischio di ASCVD (12). Sebbene il trattamento dell'ipercolesterolemia comporti tutti i benefici descritti sopra, ancora oggi non tutti i pazienti riescono a raggiungere gli obiettivi di LDL-C in accordo alle linee guida e alla stratificazione del rischio cardiovascolare. In Europa, ad esempio, solo 1/3 dei pazienti raggiunge l'obiettivo di LDL-C, e in particolare solo il 18% di pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato e il 10% di quelli con rischio cardiovascolare estremo raggiunge il proprio valore target di LDL-C (13-14).

Numerosi sono i motivi del mancato raggiungimento del target di LDL-C, che rendono vani in questo modo i benefici sul rischio e incidenza di ASCVD. Uno dei motivi principali è da ritrovare sia nella ridotta prescrizione di statine ad alta intensità (meno del 50% dei pazienti ai quali dovrebbero essere prescritte) che nel mancato utilizzo della terapia combinata (meno del 10%) (15-16). Lo studio SANTORINI, ad esempio, che includeva 9.044

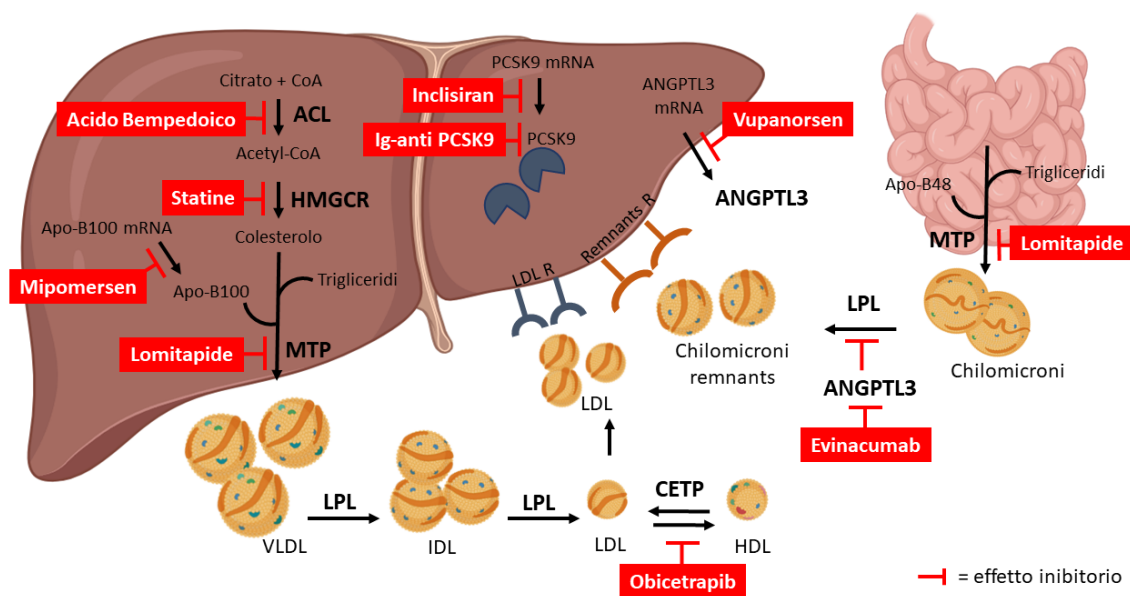
pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato in 14 paesi dell'Europa occidentale, ha mostrato che il 20% dei pazienti raggiungeva l'obiettivo di LDL-C (15), circa il 22% dei pazienti non aveva ricevuto alcuna terapia ipocolesterolemizzante, il 54% dei pazienti utilizzava statine in monoterapia e solo il 24% la terapia combinata (15).

In secondo luogo, le attuali linee guida internazionali sulla gestione delle dislipidemie hanno stabilito raggiungimenti di target di LDL-C più stringenti (12). Inoltre, va ricordato che i farmaci ipocolesterolemizzanti più efficaci, fin ora disponibili, agiscono sulla riduzione di LDL-C tramite un meccanismo che in ultimo coinvolge l'espressione dei recettori delle LDL (LDL-R), ed esistono condizioni di ipercolesterolemia dovute a mutazioni inattivanti LDL-R (ipercolesterolemie familiari) per cui la terapia farmacologica attuale risulta inefficace (17). In ultimo, ma non per importanza, va sottolineato che circa il 9% dei pazienti ai quali viene prescritta statina, sviluppa effetti avversi (18-19). Il rischio di questi effetti avversi è spesso un motivo di timore per il medico e di apprensione per il paziente tanto da rappresentare un fattore che limita l'uso di questi farmaci. Inoltre, i pazienti possono essere riluttanti a perseguire livelli più bassi di LDL-C in assenza di risultati visibili nel breve termine (20).

Di notevole importanza è poi l'evidenza che, anche in presenza del raggiungimento del target di LDL-C, i pazienti ad alto rischio cardiovascolare, ad esempio coloro con ASCVD o diabete mellito (DM), continuano a manifestare eventi cardiovascolari (21). Di fatto, evidenze sempre maggiori suggeriscono che, in pazienti già trattati con statine, le lipoproteine ricche in trigliceridi (TRL), i loro remnants, il colesterolo non HDL-C, l'apolipoproteina B (apoB), la lipoproteina a [Lp(a)] e l'infiammazione subclinica siano implicati nell'aumentare il rischio di ASCVD, al di là del controllo ottimale delle concentrazioni di LDL-C, contribuendo al cosiddetto rischio cardiovascolare residuo (22-23). Pochi farmaci ipocolesterolemizzanti, attualmente disponibili, sono in grado di agire anche su questi fattori coinvolti nel rischio cardiovascolare residuo.

Pertanto, nell'ultimo decennio, il panorama terapeutico di farmaci ipocolesterolemizzanti si è ampliato rapidamente e in modo sostanziale per affrontare il problema relativo all'intolleranza alle statine, al mancato raggiungimento del target di LDL-C in accordo al profilo di rischio cardiovascolare, e al bisogno di far fronte anche al rischio cardiovascolare residuo.

Figura 1 ◆ Bersaglio molecolare e meccanismo d'azione dei principali farmaci ipocolesterolemizzanti



ACL: adenosin trifosfato citrato liasi; ANGPTL3: proteina 3 simile all'angiopoietina; Apo: apolipoproteina; CETP: proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo; CoA: coenzima A; HDL: lipoproteine ad alta densità; HMGCR: idrossimetilglutaril-CoA riduttasi; IDL: lipoproteine a densità intermedia; LDL: lipoproteine a bassa densità; LPL: lipoproteina lipasi; mRNA: RNA messaggero; MTP: proteina di trasferimento microsomiale di trigliceridi; PCSK9: proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; R: recettore; VLDL: lipoproteine a densità molto bassa.

Tabella 1 ◆ Principali caratteristiche dei nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti

NOME DEL FARMACO	TARGET MOLECOLARE	TIPOLOGIA DI FARMACO	SOMMINISTRAZIONE	FASE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA	RIDUZIONE % DI LDL-C
ACIDO BEMPEDOICO	ACL	Inibitore enzimatico	os, giornaliero	IV	15-24%
LOMITAPIDE	MTP	Inibitore enzimatico	os, giornaliero	IV	45-60%
MIPOMERSEN	apoB-100	ASO	s.c., settimanale	IV	21%
OBICETRAPIB	CETP	Inibitore enzimatico	os, giornaliero	III	45%
INCLISIRAN	PCSK9	siRNA	s.c., settimanale	IV	40-51%
AZD 8233	PCSK9	ASO	s.c., mensile	II	68%
LIB003	PCSK9	Peptide legante	s.c., mensile	II	50%
MK-0616	PCSK9	Peptide legante	os, giornaliero	II	60%
EPITOPO AT04A	PCSK9	Vaccino	s.c., annuale	I	13%
VERVE-101	PCSK9	Editing genetico	s.c., unica	I	55%
EVINCAUMAB	ANGPTL3	Anticorpo monoclonale	e.v., mensile	IV	48%
VUPANORSEN	ANGPTL3	ASO	s.c., mensile	II	7%
AKCEA-ANGPTL3	ANGPTL3	ASO	s.c., mensile	II	33%
ARO-ANG3	ANGPTL3	siRNA	s.c., mensile	I	42%

ACL: citrato liasi; MTP: proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi; apo: apolipoproteina; CETP: proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9; ANGPTL3: proteina simil-angiopoietina 3; ASO: oligonucleotide antisense; siRNA: short interfering RNA; s.c.: sottocute; e.v.: endovena.

Numerosi oggi sono i nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti in grado di agire su vie metaboliche nuove coinvolte nel metabolismo di LDL-C (Fig. 1), comprendenti peptidi, inibitori enzimatici, molecole in grado di agire sulla sintesi proteica o sulla trascrizione genica in forma di oligonucleotidi antisenso (ASO) o short interfering RNA (siRNA), terapia genetica e vaccini (Tab. 1).

FARMACI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI INNOVATIVI

Acido bempedoico

Meccanismo d'azione

L'acido bempedoico è un inibitore dell'adenosin trifosfato citrato liasi (ACL); è un profarmaco e per svolgere il suo effetto di inibizione enzimatica deve essere trasformato a metabolita attivo dall'enzima *very long-chain acyl-CoA synthetase-1* (ACSVL1) (24). Questa trasformazione, che permette l'inserimento di un Acil-CoA nel profarmaco, avviene negli epatociti, e porta alla produzione dell'inibitore diretto e competitivo, l'acido bempedoico-CoA. L'enzima ACSVL1 è selettivamente espresso a livello epatico e renale, non a livello muscolare; ciò fa in modo che l'acido bempedoico venga attivato solo a livello epatico senza coinvolgimento muscolare (25), e questo spiega la riduzione del rischio clinico di potenziali effetti avversi sul tessuto muscolare, a differenza delle statine. Evidenze recenti suggeriscono che l'acido bempedoico potrebbe svolgere anche altri effetti come la riduzione della lipogenesi a livello epatico, attività agonista PPAR- α simile ai fibrati (26), e riduzione della concentrazione di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) (27).

Farmacodinamica

L'inibizione dell'attività enzimatica dell'ACL, enzima situato a monte nella via biosintetica del colesterolo rispetto alla HMG-CoA reduttasi, mediata dall'acido bempedoico comporta una ridotta trasformazione del citrato derivante dal ciclo di Krebs mitocondriale in Acil-CoA che, a sua volta, non potrà essere usato nella via metabolica che porta alla sintesi del colesterolo (Fig. 1). La ridotta sintesi di colesterolo ottenuta in modo selettivo a livello epatico, si traduce in un'augmentata espressione di LDL-R responsabile della notevole riduzione dei livelli plasmatici circolanti di LDL-C, di non-HDL-C, di apoB e di colesterolo totale (28).

Farmacocinetica

L'acido bempedoico è ben assorbito a livello del tratto gastrointestinale e raggiunge la concentrazione plasmatica massima entro quasi 3,5 ore, con un elevato legame di affinità alle proteine plasmatiche (99%); la somministrazione concomitante di cibo non ha effetti sulla biodisponibilità orale del farmaco (29). Il farmaco ha una lunga emivita plasmatica (circa 21 ore), che ne consente l'assunzione una volta al giorno. Viene convertito in modo reversibile nel metabolita attivo, e successivamente glucuronidato ed escreto principalmente per via renale (70%) come forma inattiva. Non è necessaria alcuna riduzione della dose per i pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata, ne è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (29).

Efficacia clinica

L'acido bempedoico riduce le concentrazioni plasmatiche di LDL-C di circa il 25% in monoterapia, del 18% quando somministrato in aggiunta a una statina, e del 38-40% quando somministrato con ezetimibe (29).

Quattro studi clinici di fase III, denominati con l'acronimo CLEAR (Cholesterol Lowering via ETC-1002, an ACL-Inhibiting Regimen), hanno valutato l'efficacia dell'acido bempedoico in pazienti con dislipidemia. Gli studi, condotti tutti in modo multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, avevano come obiettivo primario l'effetto dell'acido bempedoico sulle concentrazioni di LDL-C a 12 settimane di trattamento (30-33).

Lo studio CLEAR Harmony ha valutato l'efficacia dell'acido bempedoico in 2.230 pazienti con ASCVD e/o ipercolesterolemia eterozigote familiare, con ipercolesterolemia o dislipidemia mista, e valori di LDL-C ≥ 70 mg/dl, in terapia ipolipemizzante alla dose massima tollerata. L'acido bempedoico rispetto al placebo ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 18%, il non-HDL-C del 12%, il colesterolo totale del 11%, l'apoB-100 del 12% e l'hsPCR del 22% (30). Risultati analoghi sono stati riportati dallo studio CLEAR Wisdom che ha incluso 779 pazienti con caratteristiche simili allo studio CLEAR Harmony. L'acido bempedoico rispetto al placebo ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 17%, il non-HDL-C del 13%, il colesterolo totale del 11%, l'apoB-100 del 13% e l'hsPCR del 9% (31).

Lo studio CLEAR Tranquillity ha valutato l'efficacia dell'acido bempedoico in aggiunta ad ezetimibe in pazienti con LDL-C ≥ 100 mg/dl, che non erano in grado di tollerare

più della minima dose iniziale approvata di una statina. L'acido bempedoico, rispetto al placebo, ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 29%, il non-HDL-C del 24%, il colesterolo totale del 18%, l'apoB-100 del 19% e l'hsPCR del 31% (32).

Risultati simili si sono ottenuti nello studio CLEAR Serenity in 345 pazienti intolleranti alla statina. L'acido bempedoico, rispetto al placebo, ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 21%, il non-HDL-C del 18%, il colesterolo totale del 15%, l'apoB-100 del 15% e l'hsPCR del 24% (33).

Infine, un quinto studio, lo studio CLEAR Outcomes, ha valutato l'effetto dell'acido bempedoico sull'occorrenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in 13.970 pazienti con o ad alto rischio di ASCVD, intolleranti alle statine, e con valori di LDL-C ≥ 100 mg/dl. A un follow-up mediano di 40.6 mesi, la terapia con acido bempedoico ha ridotto in modo significativo il rischio relativo dell'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, o rivascolarizzazione coronarica del 13% rispetto al placebo (HR: 0.87; 95% CI: 0.79-0.96). Tale beneficio era da attribuire principalmente a una riduzione del rischio di infarto miocardico fatale o non fatale (HR: 0.77; 95% CI: 0.66-0.91) e di rivascolarizzazioni coronariche (HR: 0.81; 95% CI: 0.72-0.92). La riduzione relativa del rischio di eventi cardiovascolari appariva più marcata nel sottogruppo di pazienti in prevenzione primaria (HR: 0.68; 95% CI: 0.53-0.87) rispetto a quella osservata nei pazienti in prevenzione secondaria (HR: 0.91; 95% CI: 0.82-1.01) (33).

I dati relativi all'efficacia dell'acido bempedoico sul profilo lipidico e hsPCR si confermano in modo robusto anche in 2 metanalisi (35-36) che hanno incluso sia gli studi CLEAR che gli studi di fase II, riportando come il trattamento con acido bempedoico, rispetto al placebo, riduceva significativamente l'LDL-C del 21%, il non-HDL-C del 17%, il colesterolo totale del 15%, l'apoB del 15%, l'HDL-C del 4%, e l'hsPCR del 23%. Tali risultati si sono confermati anche nell'analisi effettuata sui dati a lungo termine (52 settimane) (37).

Profilo di sicurezza e reazioni avverse

Una *pooled* analisi di quattro studi randomizzati di fase III, comprendenti 3.621 pazienti, ha dimostrato come la frequenza di eventi avversi tra trattamento e placebo era simile tra i due gruppi (38). Tra i più frequenti, la mial-

gia, simile tra i due gruppi; questa osservazione supporta la modalità unica di azione dell'acido bempedoico, la cui forma attiva è presente solo nel fegato e non nel muscolo scheletrico (30).

Gli studi di fase III hanno evidenziato nei pazienti trattati con acido bempedoico un aumento lieve, ma significativo rispetto al placebo, dei livelli sierici di acido urico (0.8 mg/dl) e creatinina (0.05 mg/dl) (34). Questi incrementi si verificano già dopo 4 settimane di trattamento. Inoltre, il tasso di incidenza di gotta è stato di 1.6/100 vs 0.5/100 rispetto al placebo, e i pazienti con una precedente storia di gotta avevano un'incidenza maggiore durante il trattamento con acido bempedoico, rispetto a quelli senza storia di gotta (11.0% vs 8.0%). Il meccanismo responsabile è dovuto all'effetto inibitorio dell'acido bempedoico sul trasportatore OAT2, che media l'escrezione renale di acido urico e creatinina. Questi effetti sono transitori e reversibili con l'interruzione del trattamento; tuttavia, nei pazienti in cura con acido bempedoico è utile monitorare i livelli di acido urico.

Ulteriore effetto avverso presente con l'acido bempedoico rispetto al placebo è stato il riscontro di coledoliti (2.2% vs 1.2%) (39). Va anche ricordato che esiste una possibilità minima di riscontrare variazioni significative nei valori di transaminasi (40). Altri eventi avversi specifici si sono verificati con un tasso molto basso, differendo in frequenza di meno del 0.5% (rottura del tendine achilleo). Interessanti, infine, i dati relativi al metabolismo del glucosio e rischio di DM di tipo 2. L'acido bempedoico è associato a una minore incidenza di nuova insorgenza di DM di tipo 2, valutata sia negli studi clinici di fase III, nonché in un *pooled* analisi di 3000 pazienti, che ha riportato una frequenza annuale di insorgenza di DM tipo 2 nei pazienti normoglicemici e prediabetici più bassa nel gruppo trattato con acido bempedoico rispetto al placebo (0.3% vs 0.8% e 4.7% vs 5.9%, rispettivamente); inoltre, nel follow-up medio ad un anno, nei pazienti con DM tipo 2 o prediabete, l'acido bempedoico riduceva significativamente i valori di HbA1c dello 0.12% e dello 0.06%, rispettivamente (29).

Interazioni con altri farmaci ipocolesterolemizzanti

L'acido bempedoico è un debole inibitore del polipeptide trasportatore di anioni organici delle proteine trasportatrici 1B1 e 1B3 coinvolti nell'assorbimento delle statine da parte degli epatociti (41). Pertanto, la co-somministra-

zione con acido bempedoico può portare ad un aumento delle concentrazioni di questi medicinali utilizzati nell'ipercolesterolemia. L'unica interazione clinicamente rilevante, però, è stata osservata solo con dosi elevate di pravastatina o simvastatina; pertanto, la dose massima di simvastatina o pravastatina, combinata con acido bempedoico, non deve superare rispettivamente i 20 mg e 40 mg al giorno (41).

Posologia, modalità di assunzione e indicazioni terapeutiche

La dose raccomandata di acido bempedoico è pari a una compressa da 180 mg assunta una volta al giorno. Ogni compressa deve essere assunta per via orale con o senza cibo e deve essere deglutita intera.

L'impiego clinico dell'acido bempedoico 180 mg, sia da solo (Nilembo®) che in combinazione fissa con ezetimibe 10 mg (Nustendi®), è stato approvato dalla European Medicines Agency (EMA) nel 2020. Secondo la scheda tecnica del farmaco, l'impiego dell'acido bempedoico è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (fami-

liare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, in combinazione con la statina al massimo dosaggio tollerato ed in aggiunta all'ezetimibe, o da solo in pazienti intolleranti alle statine e che non raggiungono il target terapeutico con la sola ezetimibe (42). In Italia, il farmaco è stato approvato nel 2023, e per il suo utilizzo è prevista una scheda di prescrizione da compilarsi a cura dello specialista o medico di medicina generale (Tab. 2).

Inclisiran

Meccanismo d'azione

Inclisiran è un acido ribonucleico ipocolesterolemizzante, interferente breve (siRNA), costituito da due filamenti: un filamento passeggero formato da 21 basi e uno guida di 23 basi. La stabilità della molecola e la resistenza alle nucleasi circolanti è resa possibile da modifiche biochimiche delle basi aminoacidiche. La selettività d'azione a livello epatico è dovuta alla sua coniugazione con la N-acetil-galattosamina, un amino-zucchero che inte-

Tabella 2 ♦ **Indicazioni cliniche dei nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti di fase IV, modalità di prescrizione, e principali effetti collaterali**

NOME DEL FARMACO	APPROVATO DA AIFA E RIMBORSATO DA SSN	INDICAZIONI CLINICHE**	MODALITÀ DI PRESCRIZIONE	PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI
ACIDO BEMPEDOICO	SI	In pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista	Specialista e medico di medicina generale su piano terapeutico	Iperuricemia, gotta, colelitiasi, incremento enzimi epatici
INCLISIRAN	SI	In pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista	Specialista abilitato su piattaforma AIFA	Reazione nel sito d'iniezione, artralgia, infezioni delle vie urinarie, bronchite
EVINCAUMAB	SI	In pazienti adulti e adolescenti con ipercolesterolemia familiare omozigote	Specialista abilitato su piattaforma AIFA	Sindrome influenzale, rinorrea, nausea
LOMITAPIDE	SI	In pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote	Specialista abilitato su piattaforma AIFA	Disturbi gastrointestinali, incremento enzimi epatici, steatosi
MIPOMERSEN	NO*	In pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote	Specialista abilitato su piattaforma AIFA	Reazioni nel sito d'iniezione, incremento degli enzimi epatici, steatosi

*approvato solo da FDA

**quando non è raggiunto il target di LDL-C, in aggiunta alla statina ad alta potenza alla massima dose tollerata combinata ad ezetimibe oppure in monoterapia in pazienti con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe.

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; SSN: Sistema Sanitario Nazionale

ragisce con il recettore delle asialoglicoproteine espresso esclusivamente dagli epatociti (43). All'interno degli epatociti, la presenza di una desossitimidina incorporata nel filamento passeggero consente l'interazione con il complesso proteico RISC (RNA-induced silencing complex), una struttura cellulare in grado di degradare molecole di RNA a doppio filamento; il filamento antisense, invece, grazie alla complementarità delle basi con l'mRNA di PCSK9, interagisce con quest'ultimo impedendone la traduzione e sintesi proteica (43) (Fig. 1).

Farmacodinamica

La degradazione catalitica dell'mRNA della PCSK9 ne riduce la sintesi. PCSK9 è una proteina appartenente alla famiglia delle subtilisine, che agisce mediante legame di LDL-R, accelerandone la degradazione lisosomiale e riducendone, quindi, la densità recettoriale sulla superficie degli epatociti (43). La ridotta sintesi di PCSK9, determina un aumento del riciclo di LDL-R e della loro espressione sulla superficie della cellula dell'epatocita, con aumento della captazione di LDL-C e diminuzione di LDL-C circolanti (44). La riduzione di LDL-C è evidente entro 14 giorni dalla somministrazione. Le riduzioni medie di 49-51% per LDL-C sono state osservate tra 30 e 60 giorni dalla somministrazione. Al giorno 180, i livelli LDL-C sono ancora ridotti del 53% circa.

Farmacocinetica

In seguito a singola somministrazione sottocutanea, la concentrazione plasmatica di inclisiran raggiunge il picco approssimativamente 4 ore dopo e non è più dosabile in circolo dopo 48 ore (44). Inclisiran è metabolizzato primariamente dalle nucleasi a nucleotidi più corti inattivi di lunghezza variabile. L'emivita di eliminazione terminale di inclisiran è di circa 9 ore e non si verifica alcun accumulo con dosaggio multiplo. Il 16% viene eliminato per via renale. Non è necessaria alcuna riduzione della dose per i pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata, né è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a severa (44).

Efficacia clinica

In generale, l'inclisiran riduce le concentrazioni plasmatiche di LDL-C di circa il 51% (45-46). L'efficacia dell'inclisiran è stata valutata nell'ampio programma ORION, costituito da differenti studi clinici condotti a livello in-

ternazionale. Tre studi di fase III hanno valutato l'efficacia di inclisiran in differenti categorie di pazienti: pazienti con ASCVD (ORION-10) (47); pazienti con equivalenti di rischio ASCVD – cioè DM, ipercolesterolemia familiare, o rischio a 10 anni del 20% o maggiore di avere un evento cardiovascolare valutato con il punteggio del rischio di Framingham o equivalente – (ORION-11) (48), e/o ipercolesterolemia familiare (ORION-9) (49). I pazienti assumevano la massima dose tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti e richiedevano un'ulteriore riduzione di LDL-C per raggiungere il target stabilito. Gli studi, condotti tutti in modo multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, avevano come obiettivo primario l'effetto dell'inclisiran sul LDL-C a 510 giorni di trattamento. Nello specifico, nello studio ORION-10, condotto in 1.561 pazienti con ASCVD, inclisiran ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 52%, il non-HDL-C del 47%, il colesterolo totale del 33%, l'apoB del 43% e la Lp(a) del 26% (47). Nello studio ORION-11, condotto in 1.617 pazienti con ASCVD o con equivalenti di rischio ASCVD, inclisiran ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 50%, il non-HDL-C del 43%, il colesterolo totale del 30%, l'apoB del 39% e la Lp(a) del 19% (48). Infine, nello studio ORION-9, condotto in 482 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, inclisiran ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 48%, il non-HDL-C del 42%, il colesterolo totale del 32%, l'apoB del 36% e la Lp(a) del 17% (49).

I dati relativi all'efficacia dell'inclisiran su LDL-C si confermano in modo robusto anche in due metanalisi, condotte includendo i pazienti degli studi ORION-9, ORION-10 e ORION-11, che hanno riportato una riduzione del 51% dei valori di LDL-C nel gruppo di trattamento, rispetto al placebo, ad un follow-up di 18 mesi (45-46). Attesa, infine, vi è per i risultati dello studio ORION-4, in cui sono stati reclutati 15.000 pazienti, e il cui obiettivo primario è valutare l'effetto di inclisiran sugli eventi cardiovascolari; il completamento dello studio è previsto per il 2026 (50).

Profilo di sicurezza e reazioni avverse

Le uniche reazioni avverse associate ad inclisiran sono le reazioni nel sito di iniezione (dolore, eritema, eruzione cutanea), di entità variabile da lieve a moderata, e transitorie. Questo effetto collaterale, riscontrato nel 2-4% dei pazienti trattati, era significativamente più frequente ri-

spetto al placebo (51). Anticorpi antifarmaco sono stati rilevati in circa il 2,0% dei pazienti trattati, ma non è stata riportata nessuna variazione clinicamente significativa in termini di efficacia, sicurezza o profilo farmacodinamico (52).

Interazioni con altri farmaci ipocolesterolemizzanti

Inclisiran non rappresenta un substrato per il citocromo P450, ne è induttore o inibitore degli enzimi del citocromo P450, perciò non dovrebbe avere interazioni clinicamente significative tali da influenzare le concentrazioni plasmatiche delle statine (44).

Posologia, modalità di assunzione e indicazioni terapeutiche

L'inclisiran è disponibile in commercio in singole siringhe, preriempite, monouso, contenenti inclisiran sodico 300 mg, equivalente a 284 mg di inclisiran in 1,5 ml. La dose va somministrata per via sottocutanea nell'addome all'inizio del trattamento, dopo 3 mesi e poi ogni 6 mesi, e la somministrazione deve essere praticata da parte di un operatore sanitario (53).

L'impiego clinico dell'inclisiran (Leqvio®) è stato approvato dalla EMA nel 2020. Secondo la scheda tecnica del farmaco, l'impiego dell'inclisiran è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, e in combinazione con una statina se non raggiungono il target di LDL-C nonostante la massima dose tollerata di statina, oppure, da solo o in combinazione con altri agenti che riducono il colesterolo in pazienti intolleranti o con controindicazioni all'uso di statina (54). In Italia, il farmaco è stato approvato nel 2022, e i centri prescrittori autorizzati sono individuati dalle autorità regolatorie regionali ed è richiesta la compilazione di una scheda sulla piattaforma web dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio (55).

Le indicazioni terapeutiche consentite ai fini della rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano sono: 1) in prevenzione primaria, in soggetti adulti di età ≤80 anni 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 combinata ad ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe; 2) in prevenzione secondaria in pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o

ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C ≥70 mg/dl nonostante la terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata combinata ad ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di LDL-C 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 (55) (Tab. 2).

Il farmaco non deve essere co-somministrato con i monoclonali PCSK9 inibitori evolocumab ed alirocumab, e il vantaggio rispetto a questi ultimi è rappresentato dalla somministrazione semestrale che dovrebbe migliorare notevolmente l'aderenza al trattamento con efficacia sulla riduzione di LDL-C simile; lo svantaggio è rappresentato dal costo elevato (somministrazione in ambito sanitario) rispetto ai monoclonali PCSK9 inibitori, pertanto è da preferire a questi ultimi nel caso di scarsa aderenza o difficoltà alla somministrazione dei monoclonali.

Lomitapide

Meccanismo d'azione

Lomitapide è una molecola che appartiene alla classe delle benzamidi e agisce come inibitore selettivo della proteina mitocondriale di trasferimento dei trigliceridi (MTP) (Fig. 1). La MTP è una proteina fondamentale nell'assemblaggio delle TRL (chilomicroni e VLDL) che hanno apoB come componente strutturale (56); infatti, MTP grazie all'interazione con l'apoB nascente, che proviene dal reticolo endoplasmatico, promuove il trasferimento dei trigliceridi dalla membrana del reticolo endoplasmatico all'apoB, consentendo la formazione di una particella lipoproteica primordiale che progressivamente si arricchisce in trigliceridi. Questo processo avviene nell'epatocita, portando alla formazione di VLDL con apoB-100 come costituente strutturale, e nell'enterocita, con formazione di chilomicroni con apoB-48 come costituente strutturale (57).

Farmacodinamica

L'inibizione funzionale di MTP da parte della lomitapide impedisce la lipidazione dell'apoB, che viene avviata alla degradazione proteosomale (57); ne consegue una drastica riduzione nella secrezione di VLDL epatiche e di chilomicroni intestinali. Poiché le VLDL fungono da precursori metabolici di LDL-C, anche questa classe di

lipoproteine si riduce drasticamente. Un'ulteriore conseguenza fisiologica della mancata secrezione di lipoproteine contenenti apoB è il ridotto assorbimento dei grassi alimentari e delle vitamine liposolubili, e una ridotta capacità di trasportare la vitamina E dal fegato alla periferia.

Farmacocinetica

La biodisponibilità orale del farmaco è stimata in circa il 7%, suggerendo un elevato metabolismo di primo passaggio. Raggiunge la concentrazione sierica massima circa 6 ore dopo l'ingestione. In circolo è prevalentemente legata alle proteine (99.5%). La sua emivita di eliminazione è di 39.7 ore, con circa un terzo escreto per via renale ed il restante attraverso eliminazione fecale. Il farmaco è controindicato in soggetti con insufficienza epatica moderata o grave, mentre nei pazienti insufficienza renale cronica terminale la dose massima non deve superare i 40 mg (58).

Efficacia clinica

La lomitapide riduce le concentrazioni plasmatiche di LDL-C di circa il 50% in pazienti con ipercolesterolemia omozigote, categoria di pazienti per cui sono disponibili dati di studi di fase III e IV (59-61).

Uno studio di fase III, in aperto a braccio singolo ha valutato l'efficacia e la sicurezza di lomitapide co-somministrato con una dieta a basso contenuto di grassi e altre terapie ipolipemizzanti (inclusa aferesi) in 29 pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Dopo 26 settimane di trattamento, la lomitapide riduceva i valori di LDL-C del 50%, i trigliceridi del 45%, le VLDL del 45%, il non-HDL-C del 50%, il colesterolo totale del 46%, l'apoB-100 del 49%, l'HDL del 12% (59). Simile efficacia si è osservata anche in studi osservazionali di *real-life* in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (60-62).

Inoltre, è stato anche dimostrato che la terapia con lomitapide induce regressione o stabilizzazione dello spessore carotideo medio intimale (63). Infine, una *modeling analysis*, basata sui dati osservazionali e dati degli studi d'intervento, ha dimostrato che un trattamento permanente con lomitapide potrebbe aumentare l'aspettativa di vita media di 11.7 anni e il tempo di incidenza del primo evento cardiovascolare aterosclerotico di oltre 6.7 anni (64).

Profilo di sicurezza e reazioni avverse

Le reazioni avverse più comuni sono state quelle gastrointestinali, verificatesi nel 93% dei pazienti; tra i disturbi più comuni si ritrovano diarrea, nausea, dolore addominale, dispepsia e vomito. Le reazioni avverse gastrointestinali si sono verificate più frequentemente durante la fase di aumento graduale della dose e si sono ridotte quando i pazienti si sono stabilizzati con la dose massima tollerata di lomitapide (65). Livelli elevati di enzimi epatici sono stati osservati in circa il 30% dei pazienti e sono risultati generalmente transitori e reversibili con la sospensione del farmaco. Coerentemente al meccanismo d'azione di lomitapide, nella maggior parte dei pazienti trattati, si è riscontrato un aumento del contenuto epatico di grasso fino al 6% a 26 settimane di trattamento; pertanto, uno screening regolare degli enzimi epatici, della steatoepatite/fibrosi deve essere effettuato al basale e annualmente in seguito al trattamento con il farmaco. La lomitapide può alterare l'assorbimento di vitamina E e degli acidi grassi essenziali, che andrebbero integrati giornalmente con supplementazione (66).

Interazioni con altri farmaci ipocolesterolemizzanti

In caso di somministrazione con atorvastatina (inibitore di CYP3A4, enzima che metabolizza lomitapide) la dose di lomitapide deve essere assunta a distanza di 12 ore o dimezzata. Viceversa, lomitapide aumenta le concentrazioni plasmatiche della simvastatina, pertanto, il concomitante uso della lomitapide rende necessario una dose di simvastatina non superiore ai 40 mg (67).

Posologia, modalità di assunzione e indicazioni terapeutiche

Lomitapide è disponibile in commercio in capsule rigide (da 5, 10, 20, 30, 40 e 60 mg). La dose iniziale raccomandata è di 5 mg una volta al giorno. Dopo 2 settimane, se la sicurezza e la tollerabilità sono accettabili, è possibile aumentare la dose a 10 mg e quindi, a intervalli di almeno 4 settimane, a 20 mg, 40 mg e fino alla massima dose raccomandata di 60 mg. La dose deve essere aumentata gradualmente per ridurre al minimo l'incidenza e la gravità di reazioni avverse gastrointestinali e l'aumento degli enzimi epatici. Il farmaco deve essere assunto a stomaco vuoto, almeno 2 ore dopo il pasto serale poiché il contenuto di grassi di un pasto recente può influire negativamente sulla tollerabilità gastrointestinale. La comparsa

e la gravità di reazioni avverse gastrointestinali associate all'uso di lomitapide diminuiscono in presenza di diete a ridotto contenuto in grassi (almeno <20% delle calorie giornaliere) (67).

L'impiego clinico della lomitapide (Loyuxta®), è stato approvato dall'EMA nel 2013. Secondo la scheda tecnica del farmaco, l'impiego della lomitapide è indicato come adiuvante ad una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza aferesi di LDL-C in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Quando possibile, deve essere ottenuta una conferma genetica della condizione e bisogna escludere altre forme di iperlipoproteinemia e cause secondarie di ipercolesterolemia (68). In Italia, il farmaco è stato approvato nel 2013, e i centri prescrittori autorizzati sono individuati dalle autorità regolatorie regionali ed è richiesta la compilazione di una scheda sulla piattaforma web dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio. Le indicazioni terapeutiche consentite ai fini della rimborsabilità da parte del SSN italiano sono le medesime stabilite dalla EMA (69) (Tab. 2).

Inibitori della proteina 3 simile all'angiopoietina

La proteina 3 simile all'angiopoietina (ANGPTL3) regola l'attività della lipoprotein lipasi (LPL) e della lipasi endoteliale (LE), svolgendo un ruolo chiave nella idrolisi dei trigliceridi delle TRL (70,71) e nel metabolismo periferico delle TRL, direzionandone il flusso verso i tessuti di deposito (tessuto adiposo) nello stato di *feeding* e verso i tessuti ossidativi (muscolo e cuore) nello stato di *fasting* (72).

Poiché si è osservato che i portatori di perdita di funzione di ANGPTL3 hanno bassi livelli sia di LDL-C che di trigliceridi, con un rischio minore di incidenza di ASCVD, la ricerca scientifica ha aperto la strada allo sviluppo di una classe di farmaci ipolipemizzanti che inibiscono ANGPTL3 con diverse modalità innovative (72). L'inibizione di ANGPTL3 comporta una maggiore attività enzimatica della LPL con aumento della clearance delle TRL e conseguente riduzione di trigliceridi e di LDL-C (73). L'inibizione di ANGPTL3 è oggi attuabile attraverso anticorpi monoclonali, ASO e siRNA (Fig. 1).

Anticorpo monoclonale

Evinacumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante diretto contro ANGPTL3, è la sua efficacia e sicurezza è stata valutata in pazienti con ipercolesterolemia

familiare omozigote nello studio di fase III ELIPSE HoFH (74). Lo studio, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, consisteva in un periodo di trattamento in doppio cieco di 24 settimane e di un periodo di trattamento in aperto di 24 settimane. Nel periodo di trattamento, 43 pazienti sono stati randomizzati a ricevere evinacumab 15 mg/kg e.v ogni 4 settimane e 22 pazienti a ricevere placebo. I pazienti erano in trattamento con altre terapie ipolipemizzanti alla massima dose tollerata. Dopo 24 settimane di trattamento, evinacumab riduceva i valori di LDL-C del 48%, l'apoB-100 del 37%, il non-HDL del 52%, il colesterolo totale del 48%, e i trigliceridi del 50% (74); inoltre, uno studio di estensione in aperto ha supportato l'efficacia del farmaco sulla riduzione di LDL-C oltre le 48 settimane (75). Il profilo di sicurezza del farmaco è buono, considerando che le reazioni avverse più frequenti sono rappresentate da nasofaringite, malattia simil-influenzale, capogiro, e nausea (76-77).

Evinacumab (Evkeeza®) è attualmente approvato dall'EMA e dalla FDA per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote. Viene somministrato tramite infusione endovenosa alla dose raccomandata di 15 mg/kg, della durata di 60 minuti, ogni 4 settimane (78). In Italia è stato approvato nel 2023, è rimborsato dal SSN, ed è indicato in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre l'LDL-C in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (Tab. 2).

Oligonucleotide antisense

Gli ASO sono nucleotidi sintetici a filamento singolo progettati per legarsi in modo complementare all'mRNA bersaglio ed essere indirizzati alla degradazione da parte della RNasi H, con conseguente mancata sintesi della proteina. Vupanorsen è un ASO che legandosi all'mRNA di ANGPTL3 ne impedisce la traduzione e sintesi proteica (79). Lo studio clinico di fase II TRANSLATE-TIMI ha mostrato una buona efficacia di vupanorsen soprattutto sui trigliceridi riducendoli del 38%, minore invece era l'effetto di riduzione di LDL-C (-7%); inoltre, ha aumentato la sensibilità insulinica e ridotto la glicemia a digiuno (80). Tuttavia, per l'aumentata incidenza di effetti avversi (steatosi epatica ed incremento degli enzimi epatici), il programma di ricerca su questo farmaco è stato interrotto (81).

siRNA

ARO-ANG3 è un acido ribonucleico, a doppio filamento, interferente breve (siRNA). All'interno degli epatociti, il filamento passeggero consente l'interazione con il complesso proteico RISC e il filamento antisense, grazie alla complementarità delle basi con l'mRNA di ANGPTL3, interagisce con quest'ultimo impedendone la traduzione e sintesi (82-83). Lo studio di fase II ARCHES-2 ha valutato l'efficacia di ARO-ANG3 in adulti con dislipidemia mista dimostrando che il farmaco riduceva significativamente le concentrazioni di TRL del 56%, di LDL-C del 42%, e di apoB del 20% (83). Lo studio di fase II GATEWAY, in corso, valuterà l'efficacia e la sicurezza di ARO-ANG3 in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. LY3561774 e ANGsiR10 sono altri due siRNA in fase di sviluppo (84).

Inibitori di apoB-100

Mipomersen è un ASO che lega l'mRNA codificante per apoB, inibendone la sintesi ed impedendo la formazione di tutte le lipoproteine contenenti apoB (85) (Fig. 1). Efficacia e sicurezza del mipomersen sono state valutate in uno studio fase III, randomizzato, controllato, doppio cieco, in cui il farmaco veniva somministrato alla dose di 200 mg sottocute, ogni settimana, a 83 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Dopo 26 settimane di trattamento il farmaco riduceva i valori di LDL-C del 28% rispetto al placebo. Effetti avversi più frequenti erano rappresentati da reazioni nel sito di iniezione (76%) e incremento degli enzimi epatici (14%) (86). Un ulteriore studio di fase III ha valutato efficacia e sicurezza del mipomersen in 105 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, in terapia ipocolesterolemizzante massimale. Il mipomersen ha indotto una riduzione di LDL-C del 37%, di Lp(a) del 26% e dei trigliceridi del 25%. La somministrazione del farmaco però ha incrementato il contenuto epatico di grasso del 16%. Gli effetti collaterali sono stati principalmente reazioni nel sito di iniezione (78%), sintomi simil-influenzali (34%), e incremento degli enzimi epatici più di 5 volte il limite superiore (10%) (87). Infine, una meta-analisi di 13 studi clinici randomizzati e controllati, includendo 1053 pazienti, ha riportato che mipomersen riduceva il colesterolo totale del 21%, LDL-C del 26%, i trigliceridi del 16%, la Lp(a) del 23%, le VLDL del 20% e il non-HDL-C del 28%; confermati però anche gli effetti avversi riportati negli studi di fase III (88-89). Per queste

ragioni Mipomersen, sebbene sia approvato dalla FDA, non è approvato dall'EMA e dall'AIFA (Tab. 2).

Inibitori di CETP

La CETP facilita lo scambio di trigliceridi ed esteri del colesterolo tra HDL e lipoproteine contenenti apoB (90). Questo trasferimento bidirezionale lipidico è fondamentale nell'uomo per avviare gli esteri del colesterolo ai cosiddetti siti catabolici e avviene attraverso due modalità principali: nella prima, CETP funge da "navetta" per i lipidi, scontrandosi con le lipoproteine e determinando quindi lo scambio di trigliceridi e colesterolo esterificato nel contesto del complesso formatosi tra CETP e le diverse lipoproteine; nella seconda modalità, invece lo scambio tra molecole lipidiche avviene mediante la formazione di un ponte tra CETP, HDL, e lipoproteine contenenti apoB. Grazie all'azione di CETP, le lipoproteine contenenti apoB vengono arricchite in colesterolo esterificato e successivamente captate dagli epatociti mediante LDL-R, portando quindi alla cosiddetta via indiretta del trasporto inverso del colesterolo (90). Tanto più alta è l'attività della proteina tanto più bassa dovrebbe essere la concentrazione del colesterolo HDL e viceversa, e a sostegno di questa osservazione, studi genetici e di randomizzazione Mendeliana hanno mostrato che varianti polimorfiche inattivanti il gene CETP sono associate ad aumentati livelli di HDL-C e determinano minor rischio di sviluppare ASCVD (91). Tuttavia, gli studi clinici randomizzati e controllati con CETP-inibitori hanno dimostrato che l'inibizione farmacologica di CETP non offre un beneficio cardiovascolare tale da supportarne l'impiego nella pratica clinica (92). Infatti, gli studi eseguiti sulle prime molecole disponibili (come torcetrapib) avevano confermato che i farmaci erano in grado di aumentare considerevolmente, fino al raddoppio, il livello di HDL-C, ma questo non si era tradotto nell'effetto clinico voluto, anzi nel più noto studio, l'ILLUMINATE, il risultato era stato del tutto negativo per un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, nonostante un aumento del 75% di HDL-C ed una diminuzione del 25% di LDL-C (92). Altre due molecole (evacetrapina e dalcetrapib) si erano rilevate inefficaci; al contrario, si osservò che anacetrapib aggiunto alla terapia con statine riduceva il rischio di MACE ma solo modestamente; pertanto, lo sviluppo del farmaco fu interrotto (92). Molto si è discusso e si continua a discutere sul perché di tale risultato, attribuito o alla formazione di HDL

disfunzionali o ad un incremento della pressione arteriosa osservata negli studi. Attualmente, l'unico inibitore di CETP in fase di sviluppo clinico è l'obicetrapib (Fig. 1); di recente, in uno studio di fase II (ROSE-2), si è dimostrato che la molecola assunta per os alla dose di 10 mg, aggiunta a ezetimibe e statina ad alta intensità, riduceva i valori di LDL-C del 56%, il non-HDL del 44%, l'apoB del 30%, incrementava HDL-C del 165% (93), con un buon profilo di sicurezza per i pazienti, rinnovando l'interesse per questa classe di farmaci; numerosi sono gli studi di fase II e III in corso, alcuni dei quali includono anche l'*outcome* cardiovascolare (94).

Nuovi farmaci inibitori di PCSK9

La PCSK9 è una proteina in grado di legare LDL-R, impedendone il riciclo sulla membrana cellulare degli epatociti e quindi l'assorbimento epatico di LDL-C. L'inibizione della sua attività permette una esposizione maggiore di LDL-R sulla superficie degli epatociti, con conseguente maggiore captazione e riduzione dei livelli circolanti di LDL-C (95). Ben noti sono gli inibitori di PCSK9 alirocumab ed evolocumab, anticorpi monoclonali umani diretto contro PCSK9, ed altrettanto nota è la loro efficacia con riduzione del 50-70% di LDL-C e del 15% di eventi cardiovascolari (96). Si somministrano per iniezione sottocutanea ogni 2 settimane e hanno un buon profilo di tollerabilità, con solo rari eventi avversi (i più frequentemente riportati sono prurito in sede d'iniezione e sintomi simil-influenzali) (96-97). Nuove strategie terapeutiche sono in corso di sperimentazione per inibire l'attività di PCSK9.

Formulazione per os

NNC0385-0434 A è il primo inibitore orale di PCSK9, attualmente in sperimentazione di fase II in 255 pazienti con ASCVD (98). Questa nuova formulazione dovrebbe migliorare l'aderenza alla terapia rispetto ai monoclonali PCSK9 inibitori. Lo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato l'effetto del farmaco sulle concentrazioni di LDL-C a 12 settimane di trattamento. La formulazione per os di inibitore di PCSK9 rispetto al placebo ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 62%, in modo simile al gruppo trattato con evolocumab, e l'effetto avverso più frequente era rappresentato da disturbi gastrointestinali (98).

ASO

AZD8233 (ION-863633) è un ASO sperimentale coniugato con una molecola di N-acetil-galattosamina, specificamente assorbito dal fegato, dove promuove la degradazione del mRNA di PCSK9 a livello nucleare. In uno studio di fase I, una singola iniezione sottocutanea del farmaco ha ridotto le concentrazioni di PCSK9 del 90% e quelle di LDL-C del 68% (99).

Peptidi leganti

Questa classe di farmaci (adnectine e peptidi macrociclici) agisce legando PCSK9, in modo diverso rispetto agli anticorpi monoclonali, prevenendone l'interazione con LDL-R. Le adnectine sono piccole proteine inibitorie somministrate per via sottocutanea o endovenosa che legano PCSK9 con alta affinità. Studi preclinici e clinici di fase I hanno dimostrato risultati promettenti in termini di efficacia e buona tollerabilità (100). I peptidi macrociclici offrono un nuovo approccio con affinità e specificità paragonabili agli anticorpi monoclonali, con costo di produzione inferiore e modalità di somministrazione orale. Il peptide macrociclico MK-0616 in studi di fase I ha ridotto di oltre il 93% la concentrazione plasmatica di PCSK9, e studi di fase II hanno riportato una riduzione di LDL-C fino al 60% a 8 settimane (101).

Editing genetico

L'approccio terapeutico d'avanguardia è rappresentato dall'*editing* genetico, caratterizzato dall'introduzione di mutazioni permanenti nel gene bersaglio (102). VERVE-101 è un farmaco per l'*editing* genetico, basato sul sistema di ingegneria genetica CRISPR/Cas9, realizzato per inattivare in modo permanente l'espressione del gene PCSK9. In corso il primo studio di fase I (HEART 1) che valuterà l'efficacia di VERVE-101, mediante infusione endovenosa, in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e ASCVD in terapia ipolipemizzante alla massima dose tollerata. I risultati preliminari mostrano una riduzione di LDL-C del 55%, con buona tollerabilità, almeno a breve termine (103).

Vaccino

Una formulazione di vaccino anti-PCSK9 è stata progettata recentemente (104). La riduzione di LDL-C a 90 settimane è stata del 13% in soggetti sani valutati in uno studio di fase I (105).

CONCLUSIONI

La riduzione dei livelli di LDL-C con terapia ipocolesterolemizzante è il principale approccio farmacologico nella prevenzione primaria e secondaria dell'ASCVD e, da quasi 40 anni, le statine sono raccomandate in tutto il mondo come farmaco di prima linea nella gestione dell'ipercolesterolemia. Tuttavia, poiché ancora molti pazienti presentano valori di LDL-C elevati rispetto al loro target, nell'ultimo decennio il panorama terapeutico di farmaci ipocolesterolemizzanti si è ampliato rapidamente e in modo sostanziale per affrontare il problema relativo al mancato raggiungimento del target di LDL-C e al bisogno di far fronte anche al rischio cardiovascolare residuo. Oggi, nella pratica clinica, ci troviamo ad affrontare un compito impegnativo e uno scenario al tempo stesso stimolante grazie alla presenza di diversi farmaci, efficaci nel ridurre i valori di LDL-C e prevenire gli eventi cardiovascolari, con meccanismi d'azione innovativi e in grado di agire su vie metaboliche nuove coinvolte nel metabolismo del colesterolo. Ampio spazio troveranno nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti già approvati dalle agenzie regolatorie o in corso di approvazione come: l'acido bempedoico, molecola promettente, efficace, e sicura che agisce sulla riduzione della sintesi del colesterolo mediante meccanismo diverso da quello delle statine; i nuovi farmaci in grado di agire sulla sintesi di PCSK9, in forma di ASO o siRNA, che hanno dimostrato pari efficacia agli inibitori monoclonali evolocumab ed alirocumab attualmente disponibili, con il vantaggio di costi minori e modalità di somministrazione diversa; farmaci in grado di inibire sintesi ed attività MTP; farmaci inibitori della ANGPTL3 e della LPL, che influenzano il metabolismo e la composizione delle lipoproteine, apportando vantaggi nella gestione delle ipercolesterolemie anche in termini qualitativi oltre che quantitativi. L'esplorazione della frontiera dei vaccini per la riduzione di LDL-C aggiunge un'ulteriore modalità di gestione terapeutica delle ipercolesterolemie; rivoluzionaria poi la tecnologia dell'*editing* genetico mediante CRISPR/Cas9 con cui si potrà direttamente influenzare l'espressione dei geni coinvolti nel metabolismo di LDL-C, con somministrazione unica nell'arco della vita. È evidente quindi, che nel panorama in evoluzione relativo alla terapia ipocolesterolemizzante, le strategie innovative disponibili offrono la possibilità della personalizzazione della terapia considerando la

presenza di fattori di rischio concomitanti e forme specifiche di ipercolesterolemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, et al. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024; 19:11.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140:e649-e650.
3. Zheng J, Wang J, Zhang Y, et al. The Global Burden of Diseases attributed to high low-density lipoprotein cholesterol from 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2022; 10:891929.
4. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Worldwide burden of LDL cholesterol: Implications in cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30:241-244.
5. Mhaimed O, Burney ZA, Schott SL, Kohli P, Marvel FA, Martin SS. The importance of LDL-C lowering in atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Lower for longer is better. *Am J Prev Cardiol*. 2024; 18:100649.
6. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019; 210:18-28.
7. Ma W, Pan Q, Pan D, Xu T, Zhu H, Li D. Efficacy and Safety of Lipid-Lowering Drugs of Different Intensity on Clinical Outcomes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12:713007.
8. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:1507-1516.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670-1681.
10. Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, Wu TH, Chien KL. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20:334.

11. Wang N, Woodward M, Huffman MD, Rodgers A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022; 15:e008552.
12. Pirillo A, Tokgözoğlu L, Catapano AL. European Lipid Guidelines and Cardiovascular Risk Estimation: Current Status and Future Challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2024; 26:133-137.
13. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28:1279-1289.
14. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis*. 2021; 334:66-75.
15. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 29:100624.
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; 43:830-833.
17. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs*. 2016; 76:1175-1190.
18. Bytçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022; 43:3213-3223.
19. Ruscica M, Ferri N, Banach M, Sirtori CR, Corsini A. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2023; 118:3288-3304.
20. Banach M, Surma S, Toth PP. endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease - the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci*. 2023; 19:1602-1615.
21. Makover ME, Surma S, Banach M, Toth PP. Eliminating atherosclerotic cardiovascular disease residual risk. *Eur Heart J*. 2023; 44:4731-4733.
22. Siniawski D, Masson G, Masson W, et al. Residual cardiovascular risk, use of standard care treatments, and achievement of treatment goals in patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023; 18:200198.
23. Reijnders E, van der Laarse A, Jukema JW, Cobbaert CM. High residual cardiovascular risk after lipid-lowering: prime time for Predictive, Preventive, Personalized, Participatory, and Psycho-cognitive medicine. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10:1264319.
24. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep*. 2016; 18:61.
25. Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:1154-1162.
26. Velázquez AM, Bentanachs R, Sala-Vila A, et al. KHK, PNPLA3 and PPAR as Novel Targets for the Anti-Steatotic Action of Bempedoic Acid. *Biomedicines*. 2022; 10:1517.
27. Stroes ESG, Bays HE, Banach M, et al. Bempedoic acid lowers high-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol: Analysis of pooled data from four phase 3 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2023; 373:1-9.
28. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20:791-803.
29. Pradhan A, Bhandari M, Vishwakarma P, Singh A, Perone MA, Sethi R. Bempedoic Acid: An Emerging Therapy for Uncontrolled Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023; 10:195.
30. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019; 380:1022-1032.
31. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 323(3):282.
32. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018; 277:195-203.

33. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:e011662.
34. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023; 388:1353-1364.
35. Dai L, Zuo Y, You Q, Zeng H, Cao S. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28:825-833.
36. Lin Y, Parco C, Karathanos A, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022; 12:e048893.
37. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). *Am J Cardiol.* 2022; 174:1-11.
38. De Filippo O, D'Ascenzo F, Iannaccone M, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22:324.
39. Cicero AFG, Pontremoli R, Fogacci F, Viazzi F, Borghi C. Effect of Bempedoic Acid on Serum Uric Acid and Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of the available Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. *Drug Saf.* 2020; 43:727-736.
40. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020; 5:1124-1135.
41. Shriver K. Bempedoic Acid: A Novel LDL Cholesterol-Lowering Agent. *Clin Diabetes.* 2020; 38:405-407.
42. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo> (ultimo accesso: 14 agosto 2024).
43. Zhang Y, Chen H, Hong L, et al. Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Front Pharmacol.* 2023; 14:1260921.
44. Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, Smith PF, Wijngaard P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J Clin Lipidol.* 2022; 16:208-219.
45. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77:1182-1193.
46. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020; 134:69-73.
47. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020; 382:1507-1519.
48. Ray KK, Kallend D, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J.* 2022; 43:5047-5057.
49. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1520-1530.
50. Brandts J, Ray KK. Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials. *Future Cardiol.* 2021; 17:769-777.
51. Wołowiec Ł, Osiak J, Wołowiec A, et al. Inclisiran-Safety and Effectiveness of Small Interfering RNA in Inhibition of PCSK-9. *Pharmaceutics.* 2023; 15:323.
52. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11:109-119.
53. Banerjee Y, Pantea Stoian A, Cicero AFG, et al. Inclisiran: a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2022; 21:9-20.
54. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/leqvio> (ultimo accesso: 12 agosto 2024).
55. <https://www.aifa.gov.it/en/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio> (ultimo accesso: 12 agosto 2024).
56. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr.* 2000; 20:663-697.
57. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014; 129:1022-1032.
58. Taubel J, Sumeray M, Lorch U, McLean A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lomitapide in Japanese Subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23:606-620.

59. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381:40-46.
60. D'Erasmo L, Gallo A, Cefalù AB, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16:381.
61. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J Atheroscler Thromb*. 2019; 26:368-377.
62. D'Erasmo L, Cefalù AB, Noto D, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther*. 2017; 34:1200-1210.
63. Blom DJ, Gaudet D, Hegele RA, et al. A Case Series Assessing the Effects of Lomitapide on Carotid Intima-Media Thickness in Adult Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a Real-World Setting. *Adv Ther*. 2022; 39:1857-1870.
64. Leipold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24:1843-1850.
65. Stefanutti C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia [published correction appears in *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22:41.
66. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid*. 2019; 14:19-30.
67. Tuteja S, Duffy D, Dunbar RL, et al. Pharmacokinetic interactions of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, lomitapide, with drugs commonly used in the management of hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy*. 2014; 34:227-239.
68. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lojuxta> (ultimo accesso: 12 agosto 2024).
69. <https://www.aifa.gov.it/en/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio> (ultimo accesso: 12 agosto 2024).
70. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Angiotensin-like proteins inhibitors: New horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cardiol J*. 2023; 30:131-142.
71. Kosmas CE, Bousvarou MD, Surlas A, et al. Angiotensin-Like Protein 3 (ANGPTL3) Inhibitors in the Management of Refractory Hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol*. 2022; 14:49-59.
72. Kersten S. ANGPTL3 as therapeutic target. *Curr Opin Lipidol*. 2021; 32:335-341.
73. Su X, Peng DQ. New insights into ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism and risk of cardiovascular diseases. *Lipids Health Dis*. 2018; 17:12.
74. Gaudet D, Gipe DA, Porchy R, et al. ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017; 377:296-297.
75. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Longer-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Refractory Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2023; 8:1070-1076.
76. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383:711-720.
77. Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, et al. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia [published correction appears in *Circulation*. 2021; 143:e799.
78. Merćep I, Vujević A, Strikić D, Radman I, Pećin I, Reiner Ž. Present and Future of Dyslipidaemia Treatment-A Review. *J Clin Med*. 2023; 12:5839.
79. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017; 377:222-232.
80. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, et al. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation*. 2022; 145:1377-1386.
81. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-ionis-announce-discontinuation-vupanorsen> (ultimo accesso: 9 agosto 2024).
82. Macchi C, Sirtori CR, Corsini A, Santos RD, Watts GF, Ruscica M. A new dawn for managing dyslipidemias: The era of rna-based therapies. *Pharmacol Res*. 2019; 150:104413.
83. Watts GF, Gaudet D, Altamirano D, et al. ARO-ANG3, an Investigational RNAi Therapeutic, Silences the Expression of ANGPTL3 and Decreases Atherogenic Lipopro-

- teins in Patients With Mixed Dyslipidemia: ARCHES-2 Study Results. *Circulation*. 2023; 148(Suppl 1).
84. Carugo S, Sirtori CR, Gelpi G, Corsini A, Tokgozoglu L, Ruscica M. Updates in Small Interfering RNA for the Treatment of Dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep*. 2023; 25:805-817.
 85. Parham JS, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20:127-131.
 86. Stein EA, Dufour R, Gagne C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2012; 126:2283-2292.
 87. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS One*. 2012; 7:e49006.
 88. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, Ruscica M, Corsini A, Cicero AFG. Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*. 2019; 79:751-766.
 89. Gareri C, Polimeni A, Giordano S, Tammè L, Curcio A, Indolfi C. Antisense Oligonucleotides and Small Interfering RNA for the Treatment of Dyslipidemias. *J Clin Med*. 2022; 11:3884.
 90. Shrestha S, Wu BJ, Guiney L, Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors. *J Lipid Res*. 2018; 59:772-783.
 91. Schmidt AF, Hunt NB, Gordillo-Marañón M, et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) as a drug target for cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2021; 12:5640.
 92. Tall AR, Rader DJ. Trials and Tribulations of CETP Inhibitors. *Circ Res*. 2018; 122:106-112.
 93. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol*. 2023; 17:491-503.
 94. Kastelein JJP, Hsieh A, Dicklin MR, Ditmarsch M, Davidson MH. Obicetrapib: Reversing the Tide of CETP Inhibitor Disappointments. *Curr Atheroscler Rep*. 2024; 26:35-44.
 95. Basiak M, Hachula M, Kosowski M, Okopien B. Effect of PCSK9 Inhibitors on Hemostasis in Patients with Isolated Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2022; 11:2542.
 96. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376:1713-1722.
 97. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379:2097-2107.
 98. Koren MJ, Descamps O, Hata Y, et al. PCSK9 inhibition with orally administered NNC0385-0434 in hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024; 12:174-183.
 99. Ma N, Fan L, Dong Y, et al. New PCSK9 inhibitor miR-552-3p reduces LDL-C via enhancing LDLR in high fat diet-fed mice. *Pharmacol Res*. 2021; 167:105562.
 100. Johns DG, Campeau LC, Banka P, et al. Orally Bioavailable Macrocyclic Peptide That Inhibits Binding of PCSK9 to the Low Density Lipoprotein Receptor. *Circulation*. 2023; 148:144-158.
 101. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, et al. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81:1553-1564.
 102. Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, et al. Efficacy and Safety of an Investigational Single-Course CRISPR Base-Editing Therapy Targeting PCSK9 in Nonhuman Primate and Mouse Models. *Circulation*. 2023; 147:242-253.
 103. Horie T, Ono K. VERVE-101: a promising CRISPR-based gene editing therapy that reduces LDL-C and PCSK9 levels in HeFH patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024; 10:89-90.
 104. Toth S, Pella D, Fedacko J. Vaccines Targeting PCSK9 for the Treatment of Hyperlipidemia. *Cardiol Ther*. 2020; 9:323-332.
 105. Zeitlinger M. EACPT Virtual Meeting 2021. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77(Suppl 1):1-42.