

**NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**

# ACC 2024

**MANUELA CASULA**

*SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano*

*Nel mese di marzo 2024, si è tenuto a Chicago il meeting annuale  
dell'American College of Cardiology (ACC)*

## **Riduzione sostanziale dei trigliceridi con plozasiran: lo studio di fase 2 SHASTA-2**

Nei pazienti con livelli di trigliceridi (TG) elevati e a rischio di pancreatite acuta, il farmaco sperimentale plozasiran ha determinato una sostanziale riduzione dei livelli di TG nello studio di fase 2 SHASTA-2.

Plozasiran è una terapia sperimentale a *RNA interfering* che ha come bersaglio la proteina apolipoproteina C-III (ApoC-III), che inibisce la capacità del fegato di eliminare i TG dall'organismo. Il farmaco agisce riducendo la produzione di ApoC-III, consentendo così al fegato di aumentare la clearance dei TG.

Lo studio SHASTA-2 ha incluso 229 pazienti con ipertrigliceridemia grave. Il loro livello medio di TG al basale era di 900 mg/dL. La maggior parte dei partecipanti presentava inoltre almeno tre dei seguenti fattori di rischio: elevato rischio o storia di malattie cardiovascolari, diabete, basso livello di colesterolo lipoproteico

ad alta densità (HDL-C) ed elevato indice di massa corporea.

I pazienti sono stati randomizzati a uno dei quattro gruppi. Tre gruppi hanno ricevuto due iniezioni di plozasiran a tre dosaggi differenti (10 mg, 25 mg o 50 mg); il quarto gruppo ha ricevuto due iniezioni di placebo. La prima iniezione è stata effettuata il primo giorno e la seconda alla 12a settimana.

L'endpoint primario dello studio, ovvero la variazione dei livelli di TG a digiuno dall'inizio dello studio a 24 settimane, è stata del 74% nei pazienti trattati con plozasiran rispetto al 17% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. A 48 settimane, la riduzione media è stata del 58% nei pazienti che hanno ricevuto le dosi più elevate di plozasiran rispetto al 7% di quelli che hanno assunto il placebo. Oltre il 50% dei pazienti che assumevano dosi più elevate ha raggiunto livelli di TG inferiori a 150 mg/dL (l'intervallo normale) a 24 settimane.

È ora previsto uno studio di fase 3 con la dose di 25 mg.

---

*Indirizzo per la corrispondenza*

Manuela Casula

[manuela.casula@unimi.it](mailto:manuela.casula@unimi.it)

### **I primi risultati di olezarsen mostrano una riduzione del 50% dei trigliceridi, lo studio BRIDGE-TIMI 73a**

Un nuovo farmaco, olezarsen, ha ridotto i TG di circa il 50% con una delle due dosi in studio rispetto al placebo e lo ha fatto con un basso rischio relativo di eventi avversi. Il farmaco ha inoltre prodotto miglioramenti significativi in diverse altre sottofrazioni lipidiche associate a un aumento del rischio cardiovascolare (CV), tra cui ApoC-III, colesterolo delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), ApoB e colesterolo non-LDL. Inoltre, i livelli di colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL) sono risultati significativamente aumentati. L'effetto è stato riscontrato in tutti i sottogruppi valutati, comprese le donne e i pazienti con diabete, obesità ed elevati valori di TG sia gravi che moderati al basale.

Olezarsen è un oligonucleotide antisense coniugato con N-acetilgalattosamina che ha come bersaglio l'RNA messaggero di APOC3. I risultati di questo studio randomizzato, denominato BRIDGE-TIMI 73a, sono coerenti con altre evidenze che dimostrano che l'inibizione dell'espressione di ApoC-III abbassa i livelli di TG e di altre sottofrazioni lipidiche in misura tale da predire un beneficio clinico.

In questo studio, 154 pazienti in 24 siti del Nord America sono stati randomizzati 1:1 a 50 o 80 mg di olezarsen. I pazienti di ciascuna coorte sono stati poi randomizzati in rapporto 3:1 alla terapia attiva o al placebo. Tutte le terapie sono state somministrate per iniezione sottocutanea una volta al mese.

I pazienti erano eleggibili per lo studio se avevano un'ipertrigliceridemia moderata, definita come un livello di 150-499 mg/dL, e un rischio CV elevato o se avevano un'ipertrigliceridemia grave ( $\geq 500$  mg/dL). L'endpoint primario era la variazione dei TG a 6 mesi.

Le riduzioni dei TG sono state del 49,1% per la dose da 50 mg e del 53,1% per la dose da 80 mg rispetto a nessun cambiamento significati-

vo nel gruppo placebo. Nei soggetti con ipertrigliceridemia moderata, i livelli normali di TG, definiti come  $< 150$  mg/dL, sono stati raggiunti a 6 mesi nell'85,7% e nel 93,3% dei gruppi con dosi di 40 e 80 mg, rispettivamente. Rispetto a queste riduzioni, la normalizzazione è stata osservata solo nell'11,8% dei pazienti con placebo.

Gli enzimi epatici sono risultati significativamente elevati per entrambe le dosi di olezarsen rispetto al placebo, ma l'incidenza di innalzamento di oltre 3 volte il limite superiore di normalità non ha raggiunto la significatività con entrambe le dosi di olezarsen rispetto al placebo. In una minoranza di pazienti sono state osservate riduzioni della conta piastrinica e della funzionalità renale, ma in genere erano gestibili. Non vi è stato alcun impatto sui livelli di A1c. Negli studi di estensione in corso è prevista un'ulteriore valutazione della variazione della funzione epatica.

### **L'angioplastica coronarica preventiva per le placche vulnerabili riduce gli eventi cardiaci: il trial PRIVENT**

Nei pazienti con placche vulnerabili non limitate dal flusso, l'intervento coronarico percutaneo (PCI) più la terapia medica ottimale ha ridotto il rischio di eventi cardiaci avversi e di morte rispetto alla sola terapia medica ottimale.

Lo studio PREVENT è uno studio randomizzato controllato in aperto condotto su 1606 pazienti in 15 ospedali di ricerca in Corea del Sud, Giappone, Taiwan e Nuova Zelanda. I pazienti con placche coronariche vulnerabili non limitanti il flusso (riserva frazionale di flusso  $> 0-80$ ) sono stati assegnati in modo casuale a PCI più terapia medica ottimale o a terapia medica ottimale da sola, stratificata in base allo stato di diabete e all'esecuzione di PCI in un vaso target non in studio. Dopo la PCI, tutti i pazienti hanno ricevuto una doppia terapia antiplastrinica per almeno 6 o 12 mesi. La terapia medica ottimale per entrambi i gruppi comprendeva modifiche dello stile di vita e una te-

rapia medica intensiva, indirizzata dalle linee guida, per la prevenzione secondaria. La terapia con statine ad alto dosaggio era fortemente raccomandata, ma è stata lasciata a discrezione degli sperimentatori locali.

L'esito primario era l'insufficienza del vaso bersaglio, un composito di morte per cause cardiache, infarto a carico del vaso bersaglio, rivascolarizzazione del vaso bersaglio causata da ischemia o ospedalizzazione per angina instabile o progressiva a 2 anni. Complessivamente, il 97% dei pazienti ha completato il follow-up di 2 anni. L'esito primario si è verificato in tre pazienti (0,4%) nel gruppo PCI e in 27 pazienti (3%-4%) nel gruppo terapia medica. Nell'analisi post hoc, il tasso composito di morte per qualsiasi causa o infarto a carico del vaso bersaglio era costantemente inferiore a 2 anni con la PCI preventiva rispetto alla sola terapia medica ottimale, così come il tasso composito di morte per cause cardiache o infarto a carico del vaso bersaglio.

### **Un'applicazione basata sul web consente l'uso di statine senza prescrizione medica: lo studio TACTiC**

Un nuovo studio suggerisce che l'uso di un'applicazione internet per determinare l'idoneità e l'accesso a una statina senza prescrizione medica potrebbe ampliare il numero di pazienti in prevenzione primaria che assumono questi farmaci e portare a una riduzione dei successivi eventi cardiovascolari maggiori. Nello studio TACTiC, l'uso dell'applicazione è riuscito a identificare i soggetti idonei e ha portato a una riduzione media del 35% del colesterolo LDL dopo 6 mesi di trattamento con rosuvastatina 5 mg.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se l'uso di un'applicazione potesse identificare i soggetti idonei all'accesso alle statine senza prescrizione. L'applicazione testata è stata sviluppata sulla base delle linee guida della FDA e calcola il rischio di malattia cardiovascolare a 10

anni e l'idoneità all'uso di statine sulla base dell'inserimento di informazioni sui livelli di colesterolo e di pressione sanguigna, sui farmaci concomitanti e su precedenti eventi cardiovascolari. Se l'utente non conosceva i propri livelli di colesterolo e di pressione sanguigna, gli venivano fornite istruzioni su come ottenere queste informazioni. L'applicazione forniva quindi uno dei tre risultati: che una statina (rosuvastatina 5 mg) era indicata, che non era appropriata o che l'individuo doveva parlare con il proprio medico (se aveva bisogno di una dose maggiore). I pazienti che erano stati identificati come idonei a ricevere una statina potevano quindi creare un account e acquistare una fornitura iniziale di 90 giorni di rosuvastatina da 5 mg al giorno, che poteva essere riordinata in seguito.

Lo studio ha arruolato 1196 partecipanti; l'età media era di 63 anni e il 40% erano donne. Dopo aver effettuato l'autovalutazione, i partecipanti sono stati intervistati da un medico in cieco che ha stabilito se soddisfacevano i criteri per la terapia con statine. Al termine della fase di trattamento, sono stati programmati per una visita virtuale finale e intervistati nuovamente da un medico.

La concordanza tra l'autovalutazione e la valutazione del medico è stata elevata, mostrando un accordo rispettivamente nel 90,7% dei casi al basale e nel 98,1% dei casi alla valutazione finale della fase di trattamento.

I partecipanti hanno inoltre registrato una riduzione significativa del 35% del colesterolo LDL a 6 mesi, rispetto a una media di 140 mg/dL al basale. Non si sono verificati eventi avversi gravi correlati all'uso delle statine, sebbene il 3% dei pazienti abbia interrotto il trattamento a causa di disturbi muscolo-scheletrici.

### **Un nuovo inibitore di PCSK9 ha ridotto del 50% il colesterolo LDL: il trial LIBerate-HR**

Lerodalcibep, un nuovo inibitore di terza generazione della proproteina convertasi subtili-

sina/kexina di tipo 9 (PCSK9), ha ridotto il colesterolo LDL (LDL-C) di oltre il 50% dopo 1 anno in pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare (CVD) o con malattia conclamata. Il 90% dei pazienti che hanno ricevuto lerodalcibep ha raggiunto obiettivi più stringenti in termini di LDL-C, contro solo il 16% di quelli che hanno ricevuto il placebo, nonostante il trattamento concomitante con una statina o una statina più ezetimibe.

LIBerate-HR ha incluso 922 pazienti con CVD o a rischio elevato o molto elevato di infarto miocardico o ictus in 66 centri di 11 Paesi. Oltre la metà (52%) rientrava nella categoria ad alto rischio. L'età media dei partecipanti era di 64,5 anni, il 77% era di razza bianca e circa il 45% erano donne. Circa l'84% assumeva una statina, il 17% ezetimibe, un quarto aveva il diabete e il 10% era affetto dalla più grave ipercolesterolemia familiare ereditaria (FH). La media di LDL-C al basale era di 116,9 mg/dL nel gruppo placebo e 116,3 mg/dL nel gruppo di trattamento.

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere iniezioni sottocutanee mensili da 300 mg (1,2 ml) di lerodalcibep (n = 615) o placebo (n = 307) per 52 settimane. Lerodalcibep viene somministrato come iniezione mensile a basso dosaggio ed è più conveniente rispetto ad altre opzioni per la riduzione dell'LDL-C. Può essere somministrato per via sottocutanea una volta al mese e che può essere conservato a temperatura ambiente, facilitando i pazienti che necessitano di spostarsi con frequenza.

Rispetto al placebo, lerodalcibep ha ridotto l'LDL-C del 56,19% alla settimana 52 e del 62,69% alla media delle settimane 50/52. Le riduzioni assolute sono state di 60,6 mg/dL alla settimana 52 e di 74,5 mg/dL alla settimana media 50/52. Tutti i sottogruppi hanno tratto lo stesso beneficio dall'intervento. La maggior parte dei pazienti ha raggiunto i nuovi e più severi obiettivi di LDL-C raccomandati dalle linee guida. Circa il 94% di tutti i pazienti ha ottenuto una riduzione del 50% o più dell'LDL-C rispetto

al 19% del placebo. Queste percentuali erano del 90% rispetto al 12% per i pazienti ad alto rischio di CVD e del 96% rispetto al 21% per i pazienti con CVD o rischio molto elevato di CVD. Il trattamento ha inoltre ridotto il colesterolo non-HDL del 47%, l'ApoB del 43% e la Lp(a) del 33%.

Lerodalcibep è stato ben tollerato, con un numero di pazienti con almeno un evento avverso simile a quello del placebo (71,6% vs 68,1%), così come il numero di pazienti con almeno un evento avverso grave (12,4% vs 13,4%).

### **Semaglutide benefico nei pazienti con HFpEF e diabete: il trial STEP-HFpEF DM**

Iniezioni settimanali dell'agonista del recettore del peptide glucagone-simile (GLP-1) semaglutide alleviano i sintomi nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF), obesità e diabete, proprio come avviene in pazienti simili senza diabete, secondo i risultati di uno studio che probabilmente amplierà le indicazioni approvate del farmaco.

Nello STEP-HFpEF DM, 616 pazienti adulti con un indice di massa corporea > 30 e HFpEF, definita come frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\geq 45\%$ , sono stati randomizzati a semaglutide o placebo somministrati in una fase di dose-escalation di 16 settimane. A questa sono seguite 36 settimane di terapia assegnata, che nel braccio sperimentale era costituita da semaglutide alla dose target di 2,4 mg settimanali.

I pazienti dovevano aver avuto almeno un ricovero per HF nei 12 mesi precedenti e avere livelli anormali di peptidi natriuretici al basale. Al termine dello studio, è stato riscontrato un vantaggio altamente significativo in termini di qualità della vita (QOL), misurata con il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS), a favore di semaglutide.

Anche la riduzione del peso corporeo, end-

point co-primario, è stata osservata in entrambi i gruppi, ma è risultata significativamente maggiore in quelli assegnati a semaglutide (-9,8% contro -3,4%;  $p < 0,001$ ). Complessivamente, nel corso del follow-up si sono verificati solo 7 eventi di insufficienza cardiaca (ospedalizzazione o visita urgente per HF) nel gruppo semaglutide contro i 18 del gruppo placebo.

### **Inclisiran riduce meglio il colesterolo LDL a lungo termine: lo studio VICTORION-INITIATE**

In un nuovo studio di “real world”, l’abbassamento del colesterolo con una strategia che utilizza l’RNA *interfering* inclisiran ottenuto nel primo periodo di trattamento ha portato a una riduzione significativamente migliore del colesterolo LDL (LDL-C) a lungo termine rispetto alle cure abituali nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD).

Inclisiran, che inibisce la produzione epatica di proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) e aumenta l’espressione del recettore LDL-C e la clearance del LDL, ha dimostrato di ridurre i livelli di LDL-C di circa il 50% con un regime di dosaggio sottocutaneo biennale.

Lo studio VICTORION-INITIATE ha confrontato la strategia *inclisiran first*, che prevede l’aggiunta immediata di inclisiran nel caso in cui i pazienti non riescano a raggiungere un valore di LDL-C  $< 70$  mg/dL nonostante la somministrazione di statine alla massima dose tollerata, con la terapia abituale in pazienti con ASCVD in contesti clinici rappresentativi degli Stati Uniti.

Lo studio ha coinvolto 450 pazienti con una storia di ASCVD e con LDL-C  $> 70$  mg/dL o colesterolo non-HDL  $> 100$  mg/dL e trigliceridi a digiuno  $< 500$  mg/dL che stavano ricevendo una terapia con statine alla massima dose tollerata o che avevano un’intolleranza documentata alle statine. I pazienti avevano un’età mediana compresa tra i 60 e i 60 anni, il 30% era di

senso femminile, il 12%-14% era afroamericano, il 14%-17% era latinoamericano e il 25% aveva una storia di intolleranza alle statine. L’LDL-C medio al basale era di 97 mg/dL.

I risultati hanno mostrato che al giorno 330, la variazione media del LDL-C rispetto al basale è stata di -60,0% con la strategia *inclisiran first* rispetto a -7,0% con la cura abituale ( $p < 0,001$ ).

La strategia non è risultata inferiore alle cure abituali in termini di interruzione delle statine. Infatti, i pazienti trattati con *inclisiran first* avevano meno probabilità di interrompere le statine (6% contro 16,7% nel braccio di cura abituale).

Al giorno 330, una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel braccio *inclisiran first* ha raggiunto obiettivi di LDL-C  $< 70$  mg/dL (81,8% vs 22,2%) o  $< 55$  mg/dL (71,6% vs 8,9%) rispetto al braccio di cura abituale.

### **Empagliflozin non riesce a ridurre gli eventi dopo IMA: lo studio EMPACT-MI**

Empagliflozin, un inibitore SGLT2, non ha mostrato un beneficio significativo nel ridurre la prima ospedalizzazione per HF o la morte per qualsiasi causa nei pazienti ad alto rischio di HF dopo un infarto miocardico acuto (IMA), nello studio randomizzato EMPACT-MI.

EMPACT-MI è stato uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, che ha coinvolto pazienti ricoverati per un IMA/IMA nei 14 giorni precedenti la randomizzazione.

Un totale di 3260 pazienti ha ricevuto 10 mg di empagliflozin al giorno e 3262 hanno ricevuto placebo. Il 75% dei pazienti era di sesso maschile, la metà aveva più di 65 anni e il 31% era affetto da diabete.

L’endpoint primario era un composito di ospedalizzazione per HF o morte per qualsiasi causa in un’analisi *time-to-first-event* durante un follow-up mediano di 17,9 mesi. I risultati hanno mostrato che empagliflozin non ha ridotto il rischio dell’evento composito. Il primo ricovero per HF o la morte per qualsiasi causa si sono verificati in 267 (8,2%) contro 298 (9,1%) dei pa-

zienti nei gruppi empagliflozin e placebo, rispettivamente, con tassi di incidenza di 5,9 e 6,6 eventi per 100 anni-paziente (hazard ratio 0,90; IC 95% 0,76-1,06;  $p=0,21$ ).

Tuttavia, i partecipanti al trial hanno registrato una riduzione significativa del rischio relativo del 23% per quanto riguarda il primo ricovero per HF, mentre per quanto riguarda i ricoveri totali per HF (primi ricoveri e ricoveri ricorrenti per HF combinati) si è registrata una riduzione altamente significativa del rischio relativo del 33%.

Tra i pazienti che non stavano assumendo terapie per l'HF come diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e inibitori del recettore dell'angiotensina/nepirilina al momento della dimissione ospedaliera iniziale, quelli che assumevano empagliflozin avevano una probabilità significativamente inferiore di iniziare tali terapie entro 6 mesi rispetto a quelli che ricevevano placebo.

Il profilo di sicurezza di empagliflozin è risultato coerente con quello noto e non sono state rilevate differenze significative nel rischio di eventi avversi renali rispetto al placebo.

I ricercatori hanno anche eseguito una meta-analisi di tutti gli studi sull'HF con gli inibitori del SGLT2, mostrando una riduzione del 29% del rischio di primo ricovero per HF e una riduzione del 30% dei ricoveri totali per HF, risultati del tutto coerenti con quanto riscontrato nell'EMPACT-MI.

### **Nuovi dati mettono in discussione i beta-bloccanti dopo l'IMA con EF conservata: lo studio REDUCE-AMI**

I beta-bloccanti sono stati un pilastro della terapia per i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione dopo un IMA, ma le persone che hanno avuto IMA minori e sopravvivono con una EF conservata potrebbero non necessitare di beta-bloccanti e lasciare l'ospedale con una prescrizione in meno, come suggerisce un ampio studio in aperto basato su un registro.

Lo studio REDUCE-AMI ha randomizzato 5020 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica dopo un IMA e con una EF del ventricolo sinistro pari o superiore al 50%, al trattamento a lungo termine con i beta-bloccanti metoprololo o bisoprololo o a nessuna terapia con beta-bloccanti.

Dopo un follow-up medio di 3,5 anni, il tasso di morte per tutte le cause o di IMA è stato del 7,9% nel gruppo dei beta-bloccanti e dell'8,3% nel gruppo senza questi farmaci.

### **Lp(a) legata a maggiori eventi CVD: riduzione del rischio con IPE**

I livelli basali di lipoproteina (a), o Lp(a), sono fortemente associati agli eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) nei pazienti ad alto rischio con elevati livelli di TG in terapia con statine, secondo una nuova analisi post hoc dei dati dello studio REDUCE-IT, che ha anche mostrato come l'icosapent etile (IPE), una versione raffinata dell'acido grasso omega-3 eicosapentaenoico (EPA), fosse associato a una riduzione di questo rischio in una gamma di livelli di Lp(a).

Lo studio multicentrico REDUCE-IT ha confrontato l'IPE con il placebo in soggetti affetti da malattie CV o diabete e altri fattori di rischio cardiovascolare, oltre che da TG elevati nonostante la terapia con statine.

Questa nuova analisi ha incluso 7026 pazienti del trial REDUCE-IT, con un'età media di circa 64 anni, che hanno effettuato valutazioni della Lp(a) al basale. La concentrazione mediana al basale era di 11,6 mg/dL. I partecipanti sono stati seguiti per una mediana di 4,9 anni. I dati hanno mostrato relazioni significative con il primo e il numero totale di MACE ( $p<0,0001$ ). Inoltre, il rischio di MACE aumentava sempre di più all'aumentare della Lp(a) basale, con un valore soglia a 50 mg/dL. Lo studio ha dimostrato che l'effetto terapeutico dell'IPE è coerente a diverse concentrazioni di Lp(a).