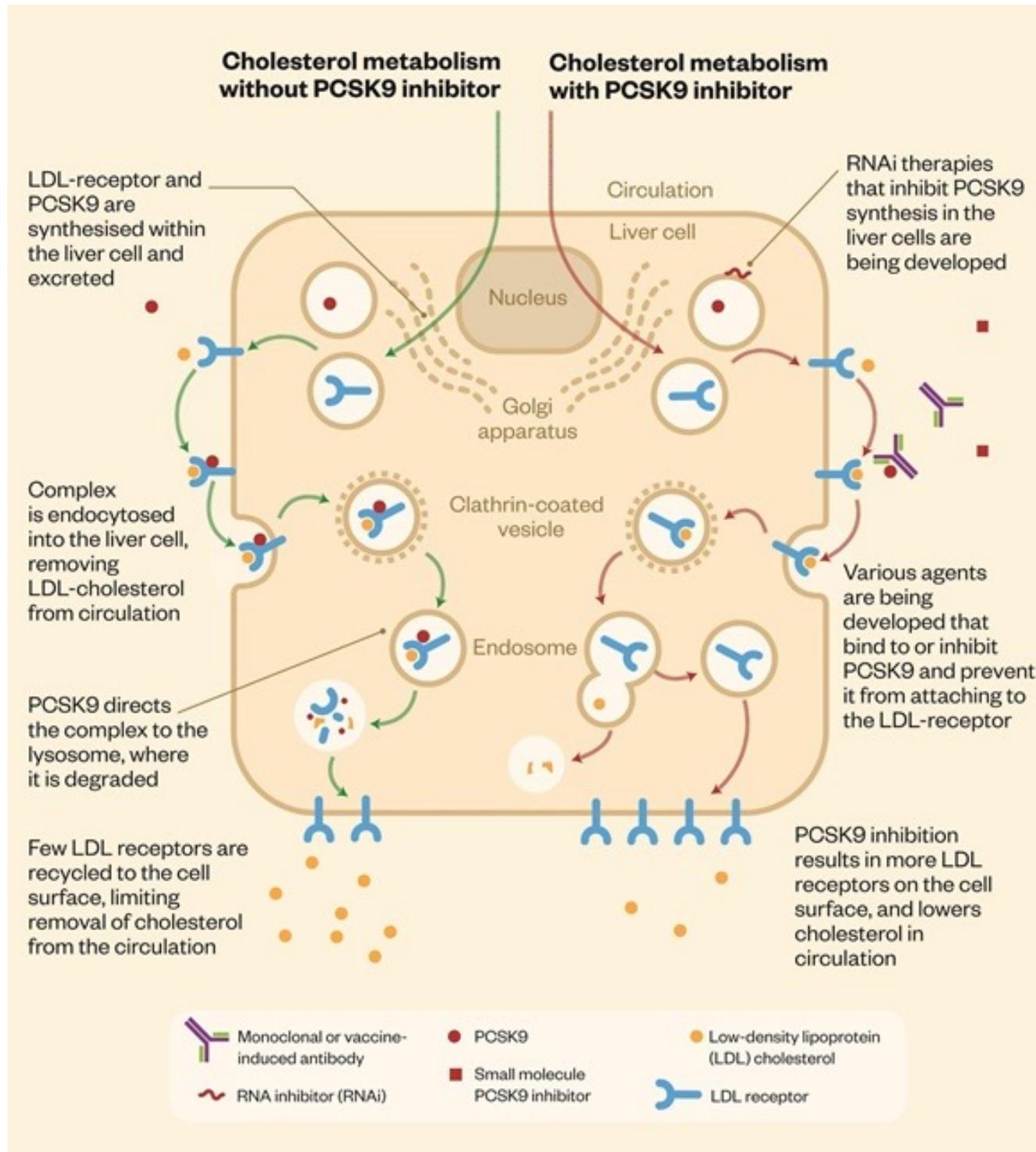


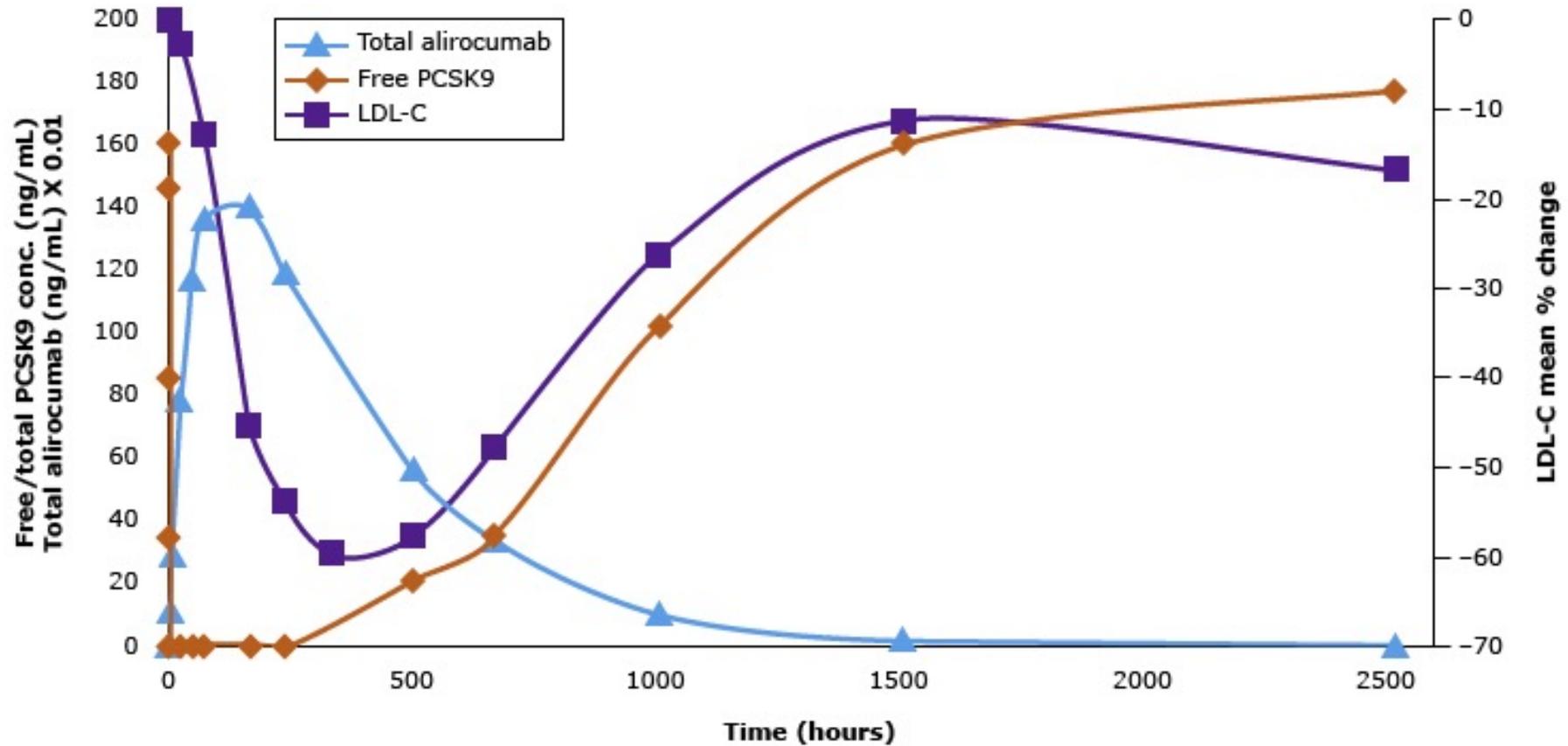
# Farmaci biologici in cardiologia

# Inibitori di PCSK9

## Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

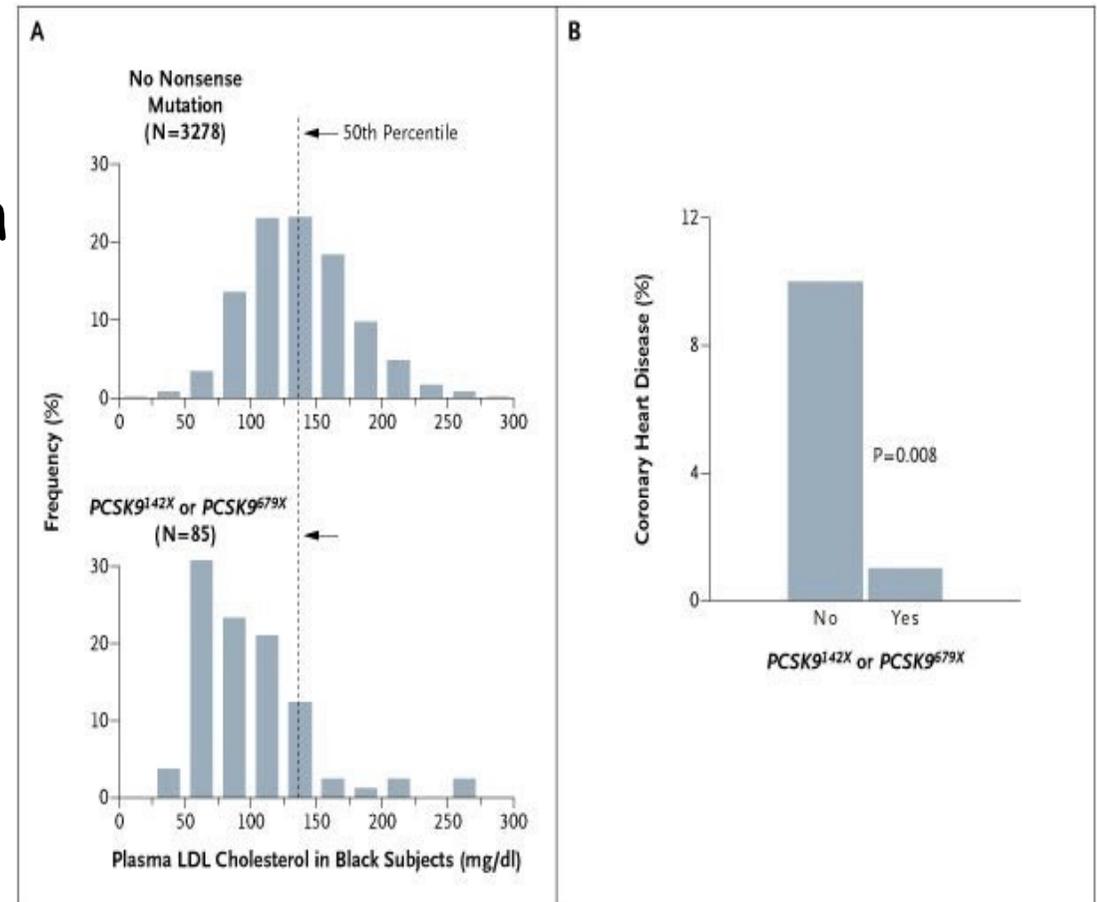


# Anti-PCSK9: meccanismo d'azione



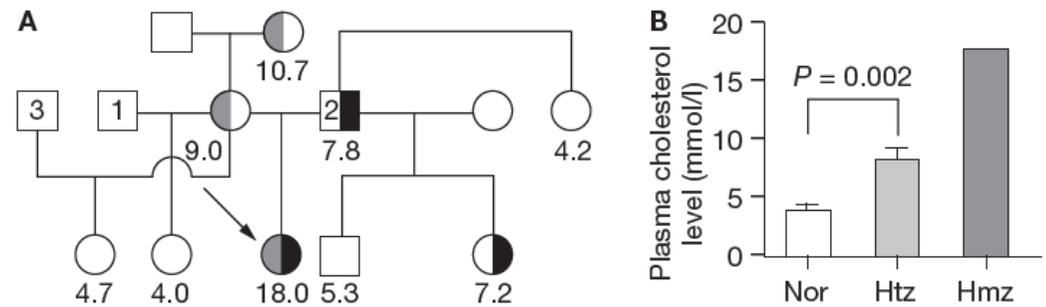
# Rilevanza clinica inibizione PCSK9

Indicati da studi genetici: le mutazioni con perdita di funzione del PCSK9 erano associate a livelli LDL-C ridotti nonché un rischio di evento cardiovascolare significativamente più basso.



# Rilevanza clinica inibizione PCSK9

Mutazioni gain-of-function di PCSK9 sono associate ad un aumento dei livelli di LDL-C e ad un rischio più elevato di eventi cardiovascolari



**Figure 1** Dominant pattern of inheritance of familial hypercholesterolemia due to mutations in the LDL-receptor gene (*LDLR*). (A) The index patient in this family (arrow) is a child with a clinical phenotype of homozygous familial hypercholesterolemia.<sup>29</sup> The dark half-filled symbols indicate individuals heterozygous for the Asp461Asn mutation in *LDLR*; the light half-filled

# Indicazioni

- Iperlipemia primaria: in aggiunta alla dieta e alla terapia massimale con statine per il trattamento dell'adulto con ipercolesterolemia familiare eterozigote o malattia aterosclerotica cardiovascolare clinicamente manifesta, nei pazienti che richiedono un ulteriore abbassamento del colesterolo LDL.
- Ipercolesterolemia familiare omozigote: in aggiunta alla dieta e alle altre terapie per la riduzione dell'LDL-colesterolo (nei pazienti che richiedono un ulteriore abbassamento del colesterolo LDL-colesterolo).

# Effetti collaterali

- Nasofaringite (4,8%), infezione delle vie respiratorie superiori (3,2%), mal di schiena (3,1%), artralgia (2,2%), influenza (2,3%) e nausea (2,1%).
- Possono verificarsi reazioni immunitarie (rash cutaneo, orticaria) e reazioni nel punto di inoculazione (eritema, dolore, lividi).

# Evolocumab

- Anticorpo monoclonale contro PCSK9
- Nei pazienti che non riescono a ridurre i livelli di colesterolo LDL con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili
- Repatha 140 mg sc ogni 2 settimane o 420 mg ogni mese
- 1 mese di trattamento: 647 €

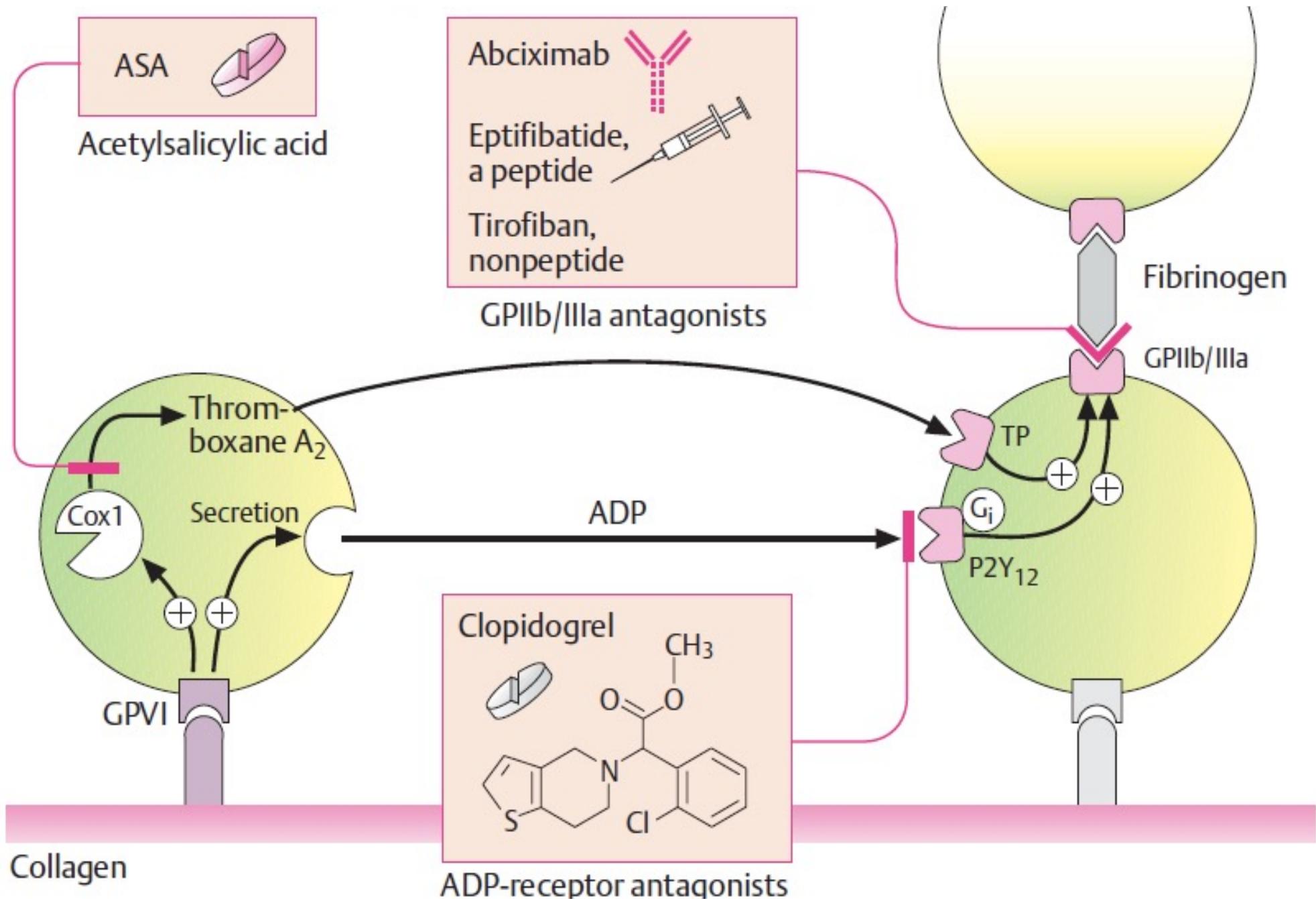
# Alirocumab

- Anticorpo monoclonale contro PCSK9
- Nei pazienti che non riescono a ridurre i livelli di colesterolo LDL con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili
- Praluent 75-150 mg sc ogni 2 settimane
- 1 mese di trattamento: 646 €



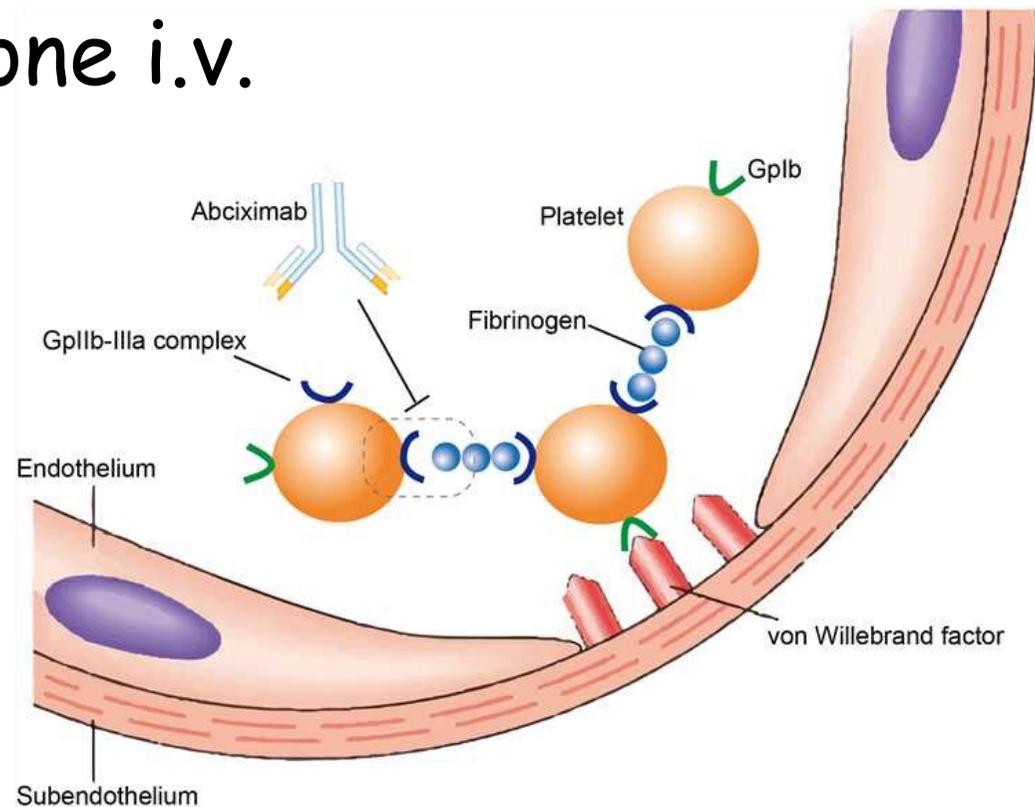
- 1 mese di trattamento con statine
- Atorvastatina 80 mg 13 €

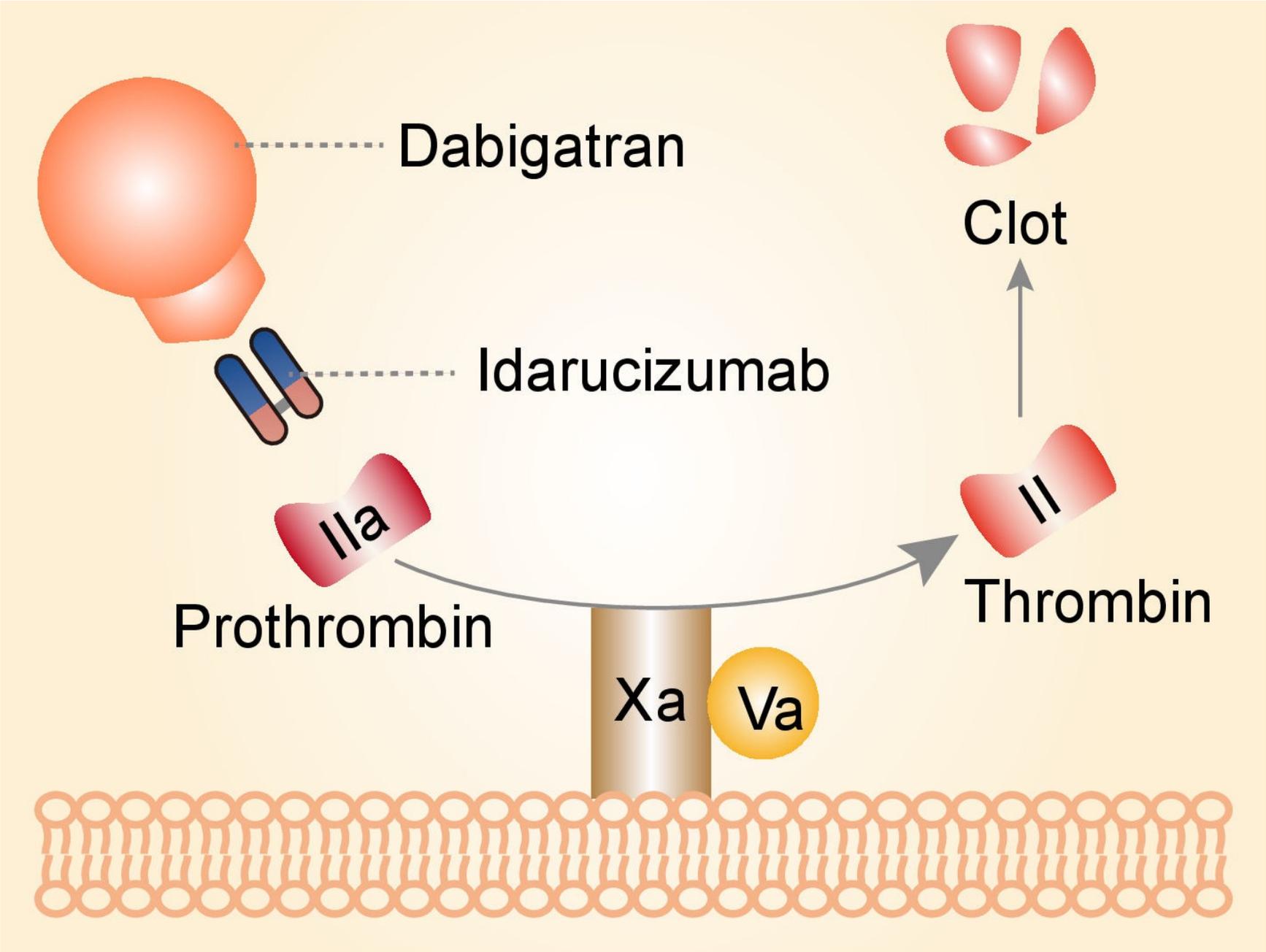
# Antagonisti del complesso glicoproteico IIbIIIa



# Antagonisti del complesso glicoproteico IIb/IIIa

- Nei pazienti con sindromi coronariche acute (PCI, angina instabile)
- Somministrazione i.v.





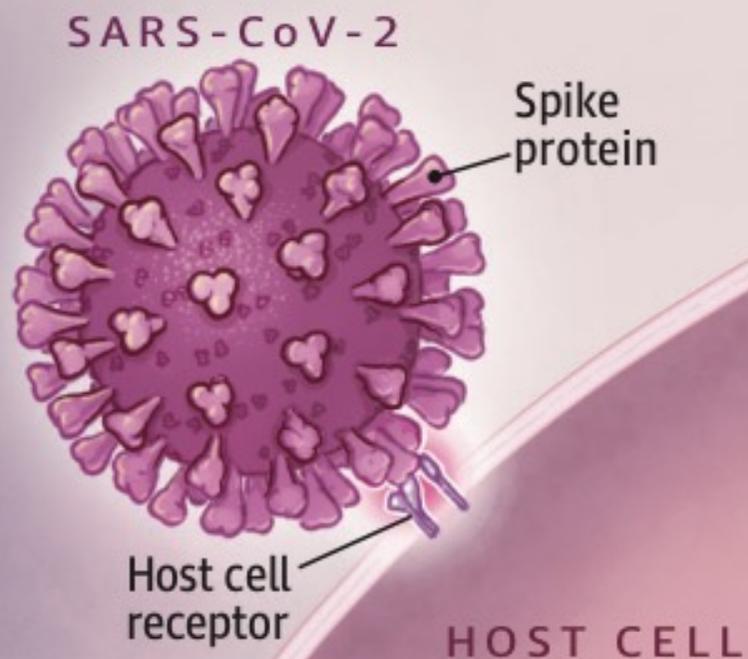
# Costi degli anticoagulanti orali

Farmaco	Posologia	Costo per 30 gg di terapia
Warfarin (Coumadin®)	5 mg/die	2,17€
Rivaroxaban (Xarelto®)	10 mg/die	208,23 €
Apixaban (Eliquis®)	5 mg/die	110,53 €
Dabigatran (Pradaxa®)	300 mg/die	110,53 €
Idarucizumab (Praxbind®)	2 x 2,5 g iv	3909,91 €

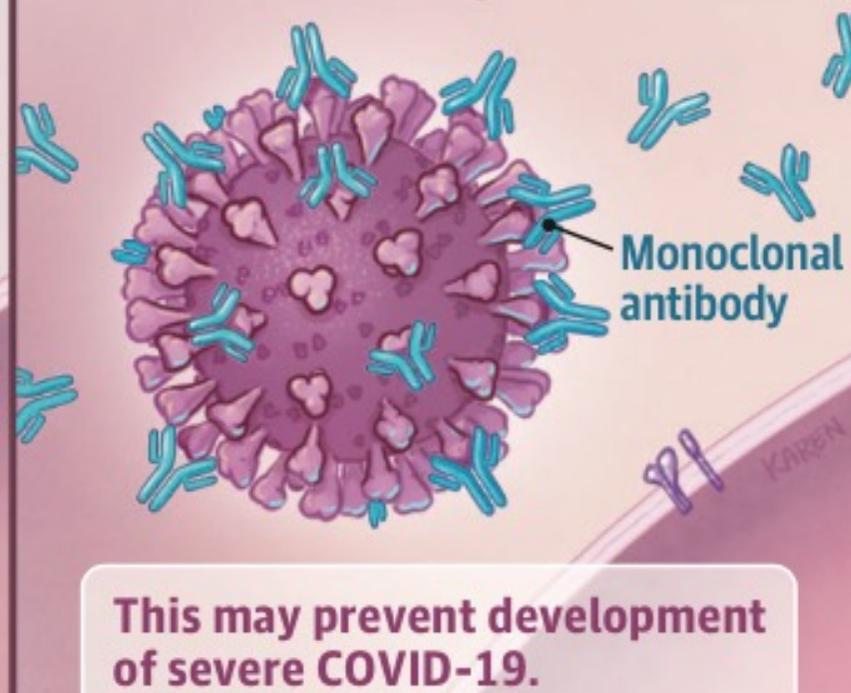
# Anticorpi monoclonali nell'infezione da Covid-19

## Monoclonal antibodies are a therapy developed to treat viral infections including COVID-19.

SARS-CoV-2 uses a spike protein to attach to and enter human cells, which allows it to cause infection.

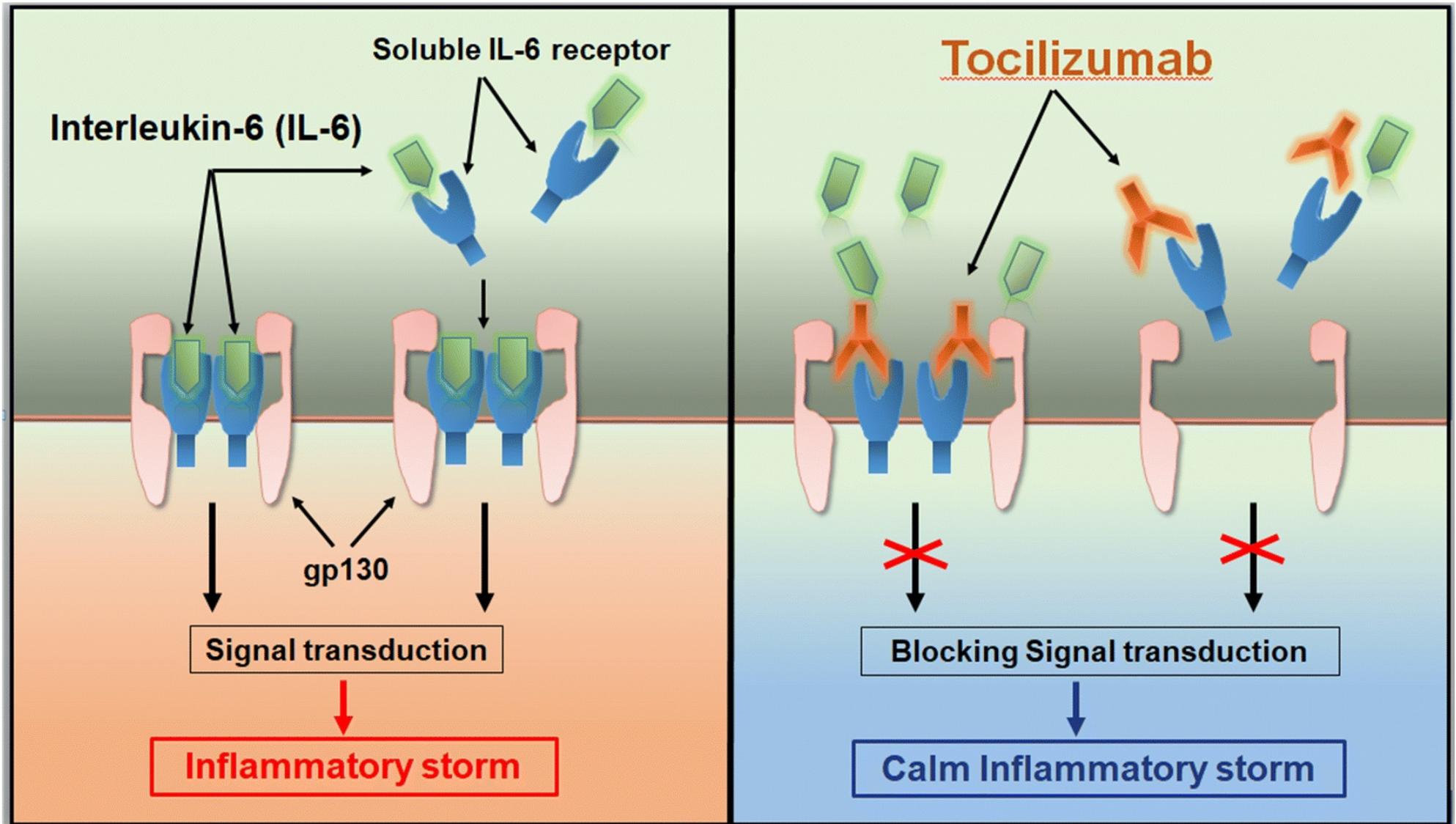


Monoclonal antibodies bind to the spike protein, prevent the virus from attaching to human cells, and tag it for destruction.



- **Monoclonal antibody therapy** - Monoclonal antibodies that target severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are being evaluated in outpatients with mild to moderate disease, and early trial results suggest a possible benefit with these investigational agents. In the United States, the following monoclonal antibody therapies are available through an emergency use authorization (EUA) for select outpatients at risk for severe disease:
  - [Bamlanivimab](#)
  - [Bamlanivimab-etesevimab](#)
  - [Casirivimab-imdevimab](#)
- The National Institutes of Health (NIH) treatment guidelines panel recommends combination [bamlanivimab-etesevimab](#) in high-risk outpatients as defined by the EUA criteria outlined below but does not advocate the routine use of the others [75]. However, data on clinically important outcomes (such as progression to severe disease and death) are preliminary and largely unpublished. Additionally, supplies of monoclonal antibodies are limited, and administration requires the use of valuable ancillary services and resources. Thus, we suggest not routinely using monoclonal antibody therapy, but we encourage referral of eligible patients for treatment through clinical trials, if available, so that safety and efficacy can be further evaluated. Nevertheless, if supporting infrastructure is in place for monoclonal antibody administration and does not divert resources from other COVID-19 care efforts, offering bamlanivimab-etesevimab to eligible patients is a reasonable option.

- The US Food and Drug Administration (FDA) EUAs for [bamlanivimab](#), combination [bamlanivimab-etesevimab](#), and combination [casirivimab-imdevimab](#) are for **non-hospitalized COVID-19 patients with mild to moderate illness (eg, not requiring supplemental oxygen or, if on chronic supplemental oxygen, without an increased oxygen requirement) who have certain risk factors for severe disease [76-78]**. These risk factors for adults ( $\geq 18$  years) include any of the following:
  - Body mass index (BMI)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>
  - Chronic kidney disease
  - Diabetes mellitus
  - Immunosuppression (immunosuppressive disease or treatment)
  - $\geq 65$  years of age
  - $\geq 55$  years of age and who have cardiovascular disease, and/or hypertension, and/or chronic obstructive pulmonary disease (or other chronic respiratory disease)
- If any of these monoclonal antibodies are used, they are to be given as a **single intravenous dose as soon as possible after a positive SARS-CoV-2 test, but no longer than 10 days after symptom onset**. Further, although there are no data confirming increased efficacy with earlier administration, based upon indirect evidence of the effect of antibody therapy on viral load, the natural history of COVID-19, and the efficacy of early high-titer convalescent plasma, we prefer that monoclonal antibody therapy, if used, be administered within three days of symptom onset for maximal efficacy.



ORIGINAL ARTICLE

# Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19

The REMAP-CAP Investigators\*

## ABSTRACT

### BACKGROUND

The efficacy of interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19) is unclear.

### METHODS

We evaluated tocilizumab and sarilumab in an ongoing international, multifactorial, adaptive platform trial. Adult patients with Covid-19, within 24 hours after starting organ support in the intensive care unit (ICU), were randomly assigned to receive tocilizumab (8 mg per kilogram of body weight), sarilumab (400 mg), or standard care (control). The primary outcome was respiratory and cardiovascular organ support-free days, on an ordinal scale combining in-hospital death (assigned a value of -1) and days free of organ support to day 21. The trial uses a Bayesian statistical model with predefined criteria for superiority, efficacy, equivalence, or futility. An odds ratio greater than 1 represented improved survival, more organ support-free days, or both.

### RESULTS

Both tocilizumab and sarilumab met the predefined criteria for efficacy. At that time, 353 patients had been assigned to tocilizumab, 48 to sarilumab, and 402 to control. The median number of organ support-free days was 10 (interquartile range, -1 to 16) in the tocilizumab group, 11 (interquartile range, 0 to 16) in the sarilumab group, and 0 (interquartile range, -1 to 15) in the control group. The median adjusted cumulative odds ratios were 1.64 (95% credible interval, 1.25 to 2.14) for tocilizumab and 1.76 (95% credible interval, 1.17 to 2.91) for sarilumab as compared with control, yielding posterior probabilities of superiority to control of more than 99.9% and of 99.5%, respectively. An analysis of 90-day survival showed improved survival in the pooled interleukin-6 receptor antagonist groups, yielding a hazard ratio for the comparison with the control group of 1.61 (95% credible interval, 1.25 to 2.08) and a posterior probability of superiority of more than 99.9%. All secondary analyses supported efficacy of these interleukin-6 receptor antagonists.

### CONCLUSIONS

In critically ill patients with Covid-19 receiving organ support in ICUs, treatment with the interleukin-6 receptor antagonists tocilizumab and sarilumab improved outcomes, including survival. (REMAP-CAP ClinicalTrials.gov number, NCT02735707.)

The members of the writing committee (A.C. Gordon, P.R. Mouncey, F. Al-Beidh, K.M. Rowan, A.D. Nichol, Y.M. Arabi, D. Annane, A. Beane, W. van Bentum-Puijk, L.R. Berry, Z. Bhimani, M.J.M. Bonten, C.A. Bradbury, F.M. Brunkhorst, A. Buzgau, A.C. Cheng, M.A. Detry, E.J. Duffy, L.J. Estcourt, M. Fitzgerald, H. Goossens, R. Haniffa, A.M. Higgins, T.E. Hills, C.M. Horvat, F. Lamontagne, P.R. Lawler, H.L. Leavis, K.M. Linstrum, E. Litton, E. Lorenzi, J.C. Marshall, F.B. Mayr, D.F. McAuley, A. McGlothlin, S.P. McGuinness, B.J. McVerry, S.K. Montgomery, S.C. Morpeth, S. Murthy, K. Orr, R.L. Parke, J.C. Parker, A.E. Patanwala, V. Pettilä, E. Rademaker, M.S. Santos, C.T. Saunders, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, W.I. Sligl, A.F. Turgeon, A.M. Turner, F.L. van de Veerdonk, R. Zarychanski, C. Green, R.J. Lewis, D.C. Angus, C.J. McArthur, S. Berry, S.A. Webb, and L.P.G. Derde) assume responsibility for the overall content and integrity of this article. The full names, academic degrees, and affiliations of the members of the writing committee are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Gordon at the Division of Anaesthetics, Pain Medicine, and Intensive Care, Imperial College London, St. Mary's Hospital, Praed St., London W2 1NY, United Kingdom, or at [anthony.gordon@imperial.ac.uk](mailto:anthony.gordon@imperial.ac.uk).

\*A complete list of the REMAP-CAP investigators and collaborators is provided in the Supplementary Appendix, available at [NEJM.org](http://NEJM.org).

This article was published on February 25, 2021, at [NEJM.org](http://NEJM.org).

DOI: 10.1056/NEJMoa2100433

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

Fattori di crescita

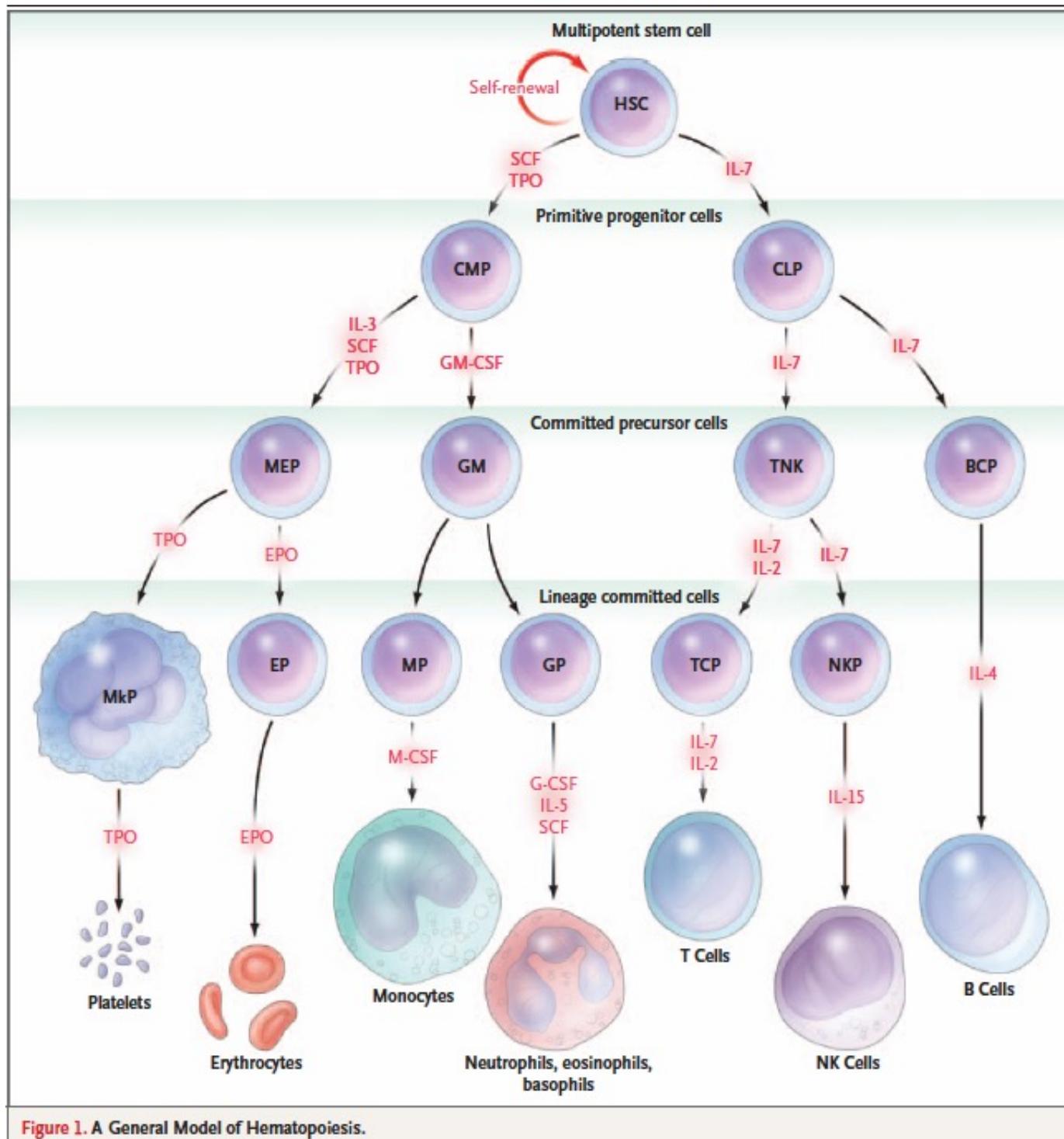


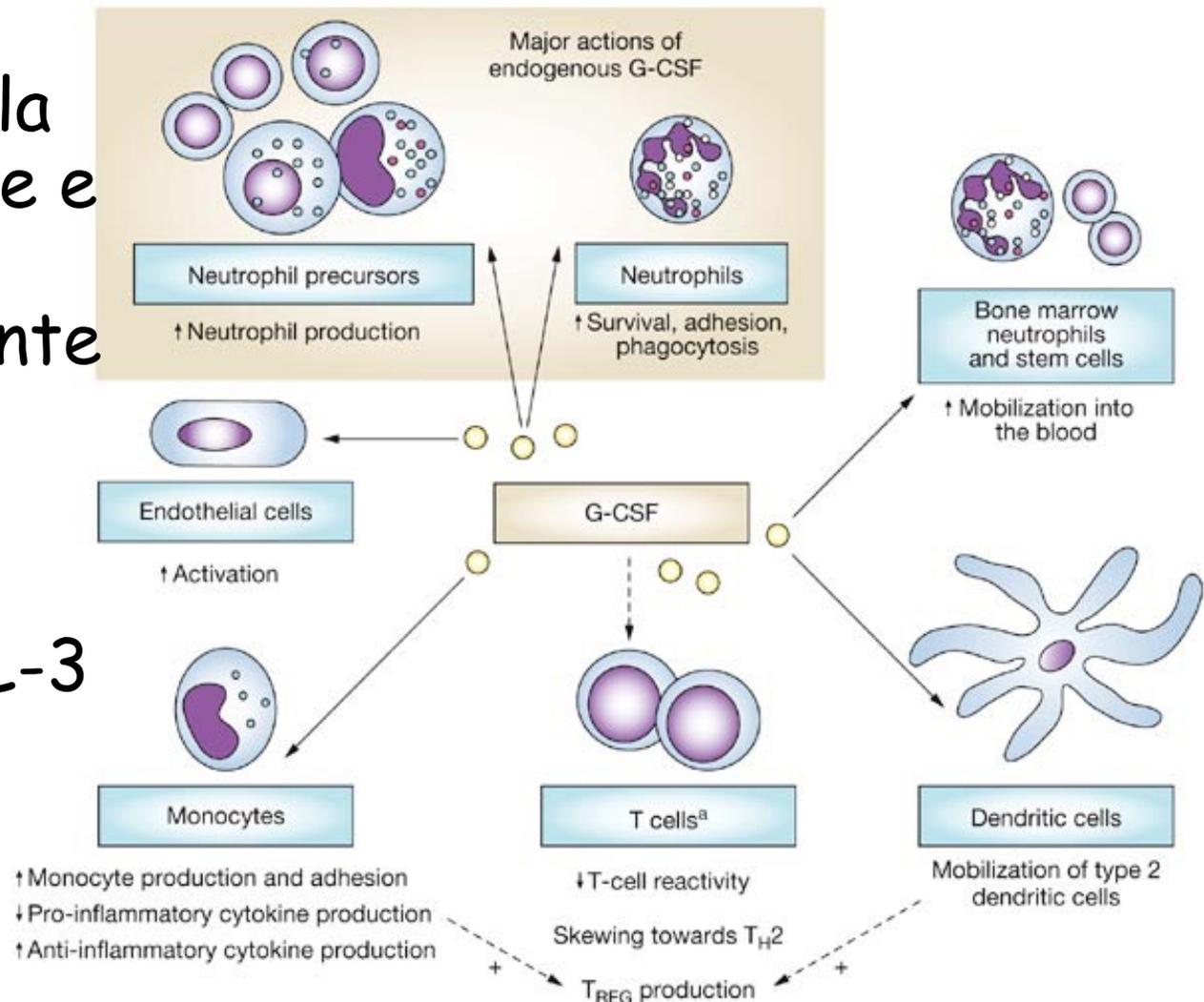
Figure 1. A General Model of Hematopoiesis.

# Fattori di crescita emopoietici e linfopoietici

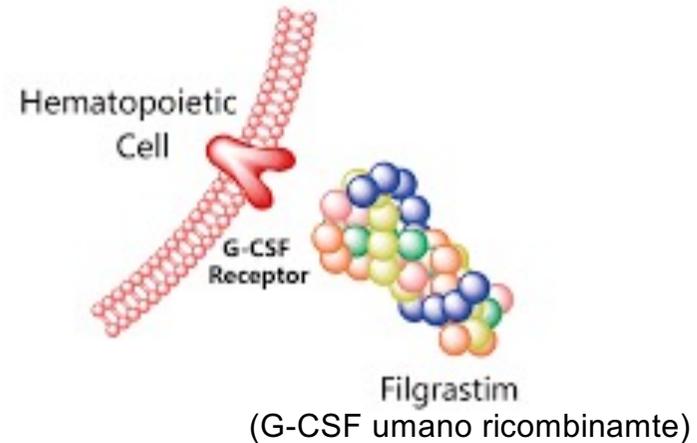
- Sono prodotti da numerose cellule midollari e tessuti periferici
- Sono glicoproteine attive a bassissime concentrazioni ( $10^{-12}$ - $10^{-10}$  mol/l)
- Sono in genere attivi su più di una linea cellulare

# G-CSF: fattore stimolante le colonie di granulociti

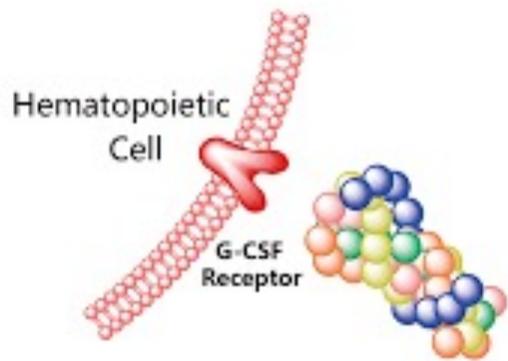
- Stimola la proliferazione, la differenziazione e la funzione preferenzialmente delle linee granulocitarie
- Ha un ruolo sinergico con IL-3 e GM-CSF nello stimolare altre linee cellulari



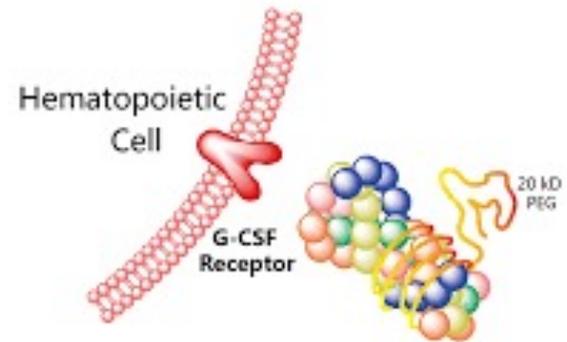
# G-CSF umano ricombinante (filgrastim)



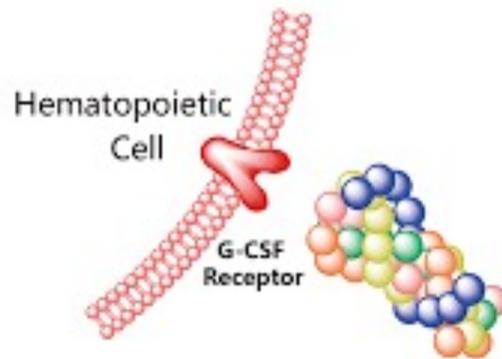
- È una proteina di 175 aa, prodotta in *Escherichia coli*
- A differenza del G-CSF non è glicosilata e contiene una metionina N-terminale supplementare
- Aumenta principalmente la produzione di neutrofili e ne potenzia l'azione fagocitica e citotossica



Filgrastim  
(G-CSF umano ricombinante)



Pegfilgrastim  
Lipegfilgrastim



Lenograstim (forma glicosilata di G-CSF umano ricombinante)

# G-CSF umano ricombinante: usi clinici

- Nella neutropenia grave conseguente a trapianto autologo di midollo e a chemioterapia ad alte dosi
- Nel trattamento di neutropenie congenite gravi
- In pazienti con anemia aplastica
- Nella neutropenia dei malati di AIDS in trattamento con zidovudina
- Viene somministrato per via sottocutanea o e.v. rapida
- Viene somministrato giornalmente e il dosaggio viene aggiustato sulla base degli esami emocitometrici
- La terapia viene usualmente continuata per 14-21 giorni

# G-CSF umano ricombinante: effetti collaterali

Nei pazienti che ricevono dosi elevate per un tempo protratto

- Dolori ossei di media intensità
- Reazioni cutanee locali dopo somministrazione sottocutanea
- Rare reazioni allergiche

# G-CSF umano ricombinante: effetti collaterali

- Sindrome da perdita capillare. Si tratta di una condizione grave che può essere letale e che si manifesta con ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione.
- Molto rara
- Rivolgersi immediatamente al medico in caso di edema, aumento della frequenza delle minzioni, difficoltà respiratoria, gonfiore addominale e astenia.

# Fattori di crescita mieloidi

- Glicoproteine che stimolano la proliferazione e la differenziazione di una o più linee cellulari mieloidi.
- Attualmente sono state prodotte forme ricombinanti di diversi fattori di crescita che comprendono:
  - *G-CSF* (fattore stimolante le colonie di granulociti)
  - *GM-CSF* (fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi)
  - *M-CSF* (fattore stimolante le colonie di monociti e macrofagi)
  - Trombopoietina
  - PIXY321 proteina di fusione di *GM-CSF* e *Il-3* con potenzialità di fattore di crescita sia per le linee cellulari mieloidi che per i megacariociti

# Eritropoietina

1977: Miyake isola e purifica l'eritropoietina dall'urina umana



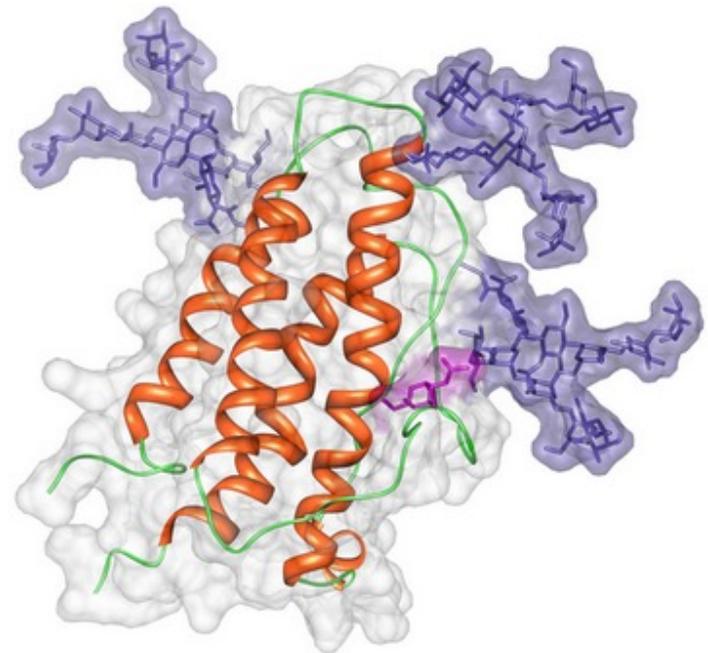
1985: il gene che codifica per la proteina viene clonato ed espresso in cellule di mammifero (CHO)



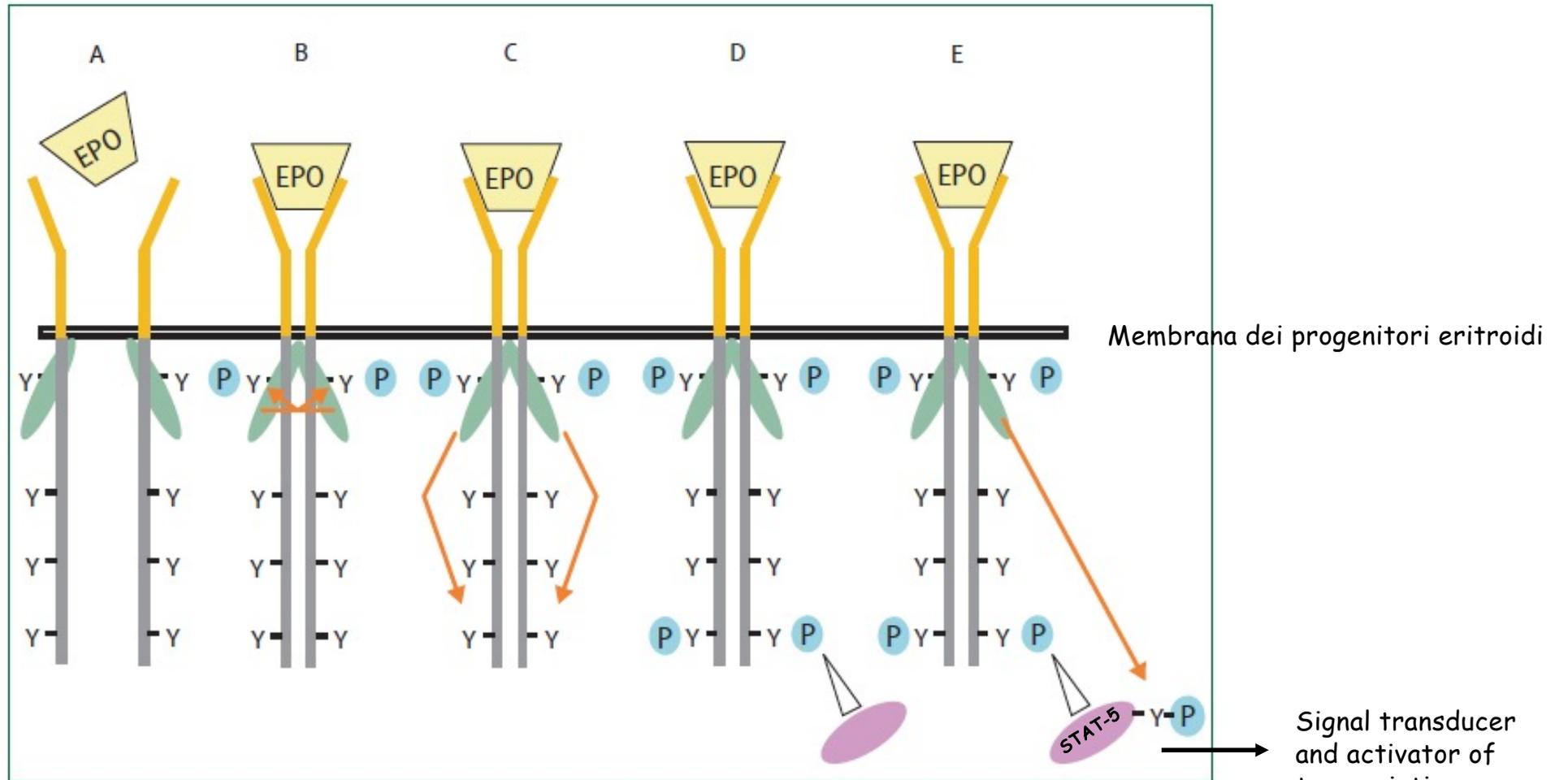
Viene prodotto un ormone umano ricombinante (epoietina), quasi indistinguibile dell'eritropoietina umana

# Eritropoietina

- È il più importante regolatore della proliferazione delle cellule progenitrici eritroidi e in sua assenza è invariabilmente presente anemia grave
- È una proteina di 193 aa, i primi 27 dei quali vengono rimossi durante la secrezione; si ha quindi la rimozione del gruppo aminoacidico C-terminale risultante in una proteina funzionale di 165 aa
- La proteina è glicosilata (4 siti di glicosilazione; gli oligosaccaridi possono avere 0, 2, 3 o 4 residui di acido sialico) ed ha un PM di 30400 Da.
- La glicosilazione è importante per prolungare la vita dell'eritropoietina in circolo; la rimozione dell'acido sialico dalla molecola risulta in una rapida inattivazione a livello epatico e scomparsa dal circolo.



• Il recettore per l'eritropoietina è una proteina di 508 aa (66 kDa) con un unico dominio transmembrana, che fa parte della superfamiglia dei recettori per le citochine

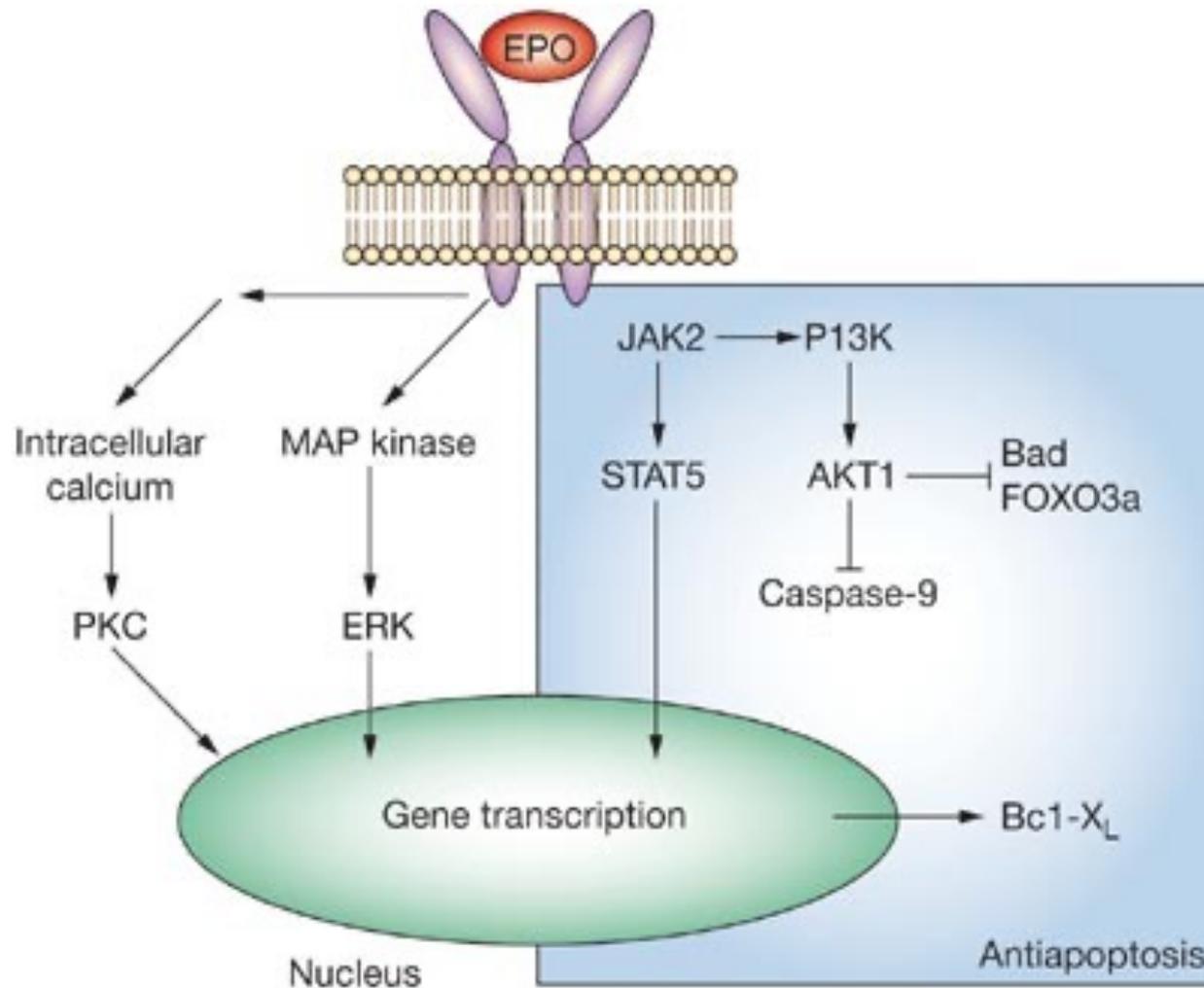


**Figure 1: Schematic representation of intracellular mechanism of action of erythropoietin (EPO)**

Adapted from Lacombe and Mayeux<sup>11</sup> with permission. EPO activation leads to dimerisation of the EPO receptor (A). The pre-associated JAK2 kinases are in close contact and activated by transphosphorylation (B). The tyrosine residues of the EPO receptor are then phosphorylated (C,D), providing docking sites for intracellular signalling proteins with Src homology 2 (SH2) domains (E).

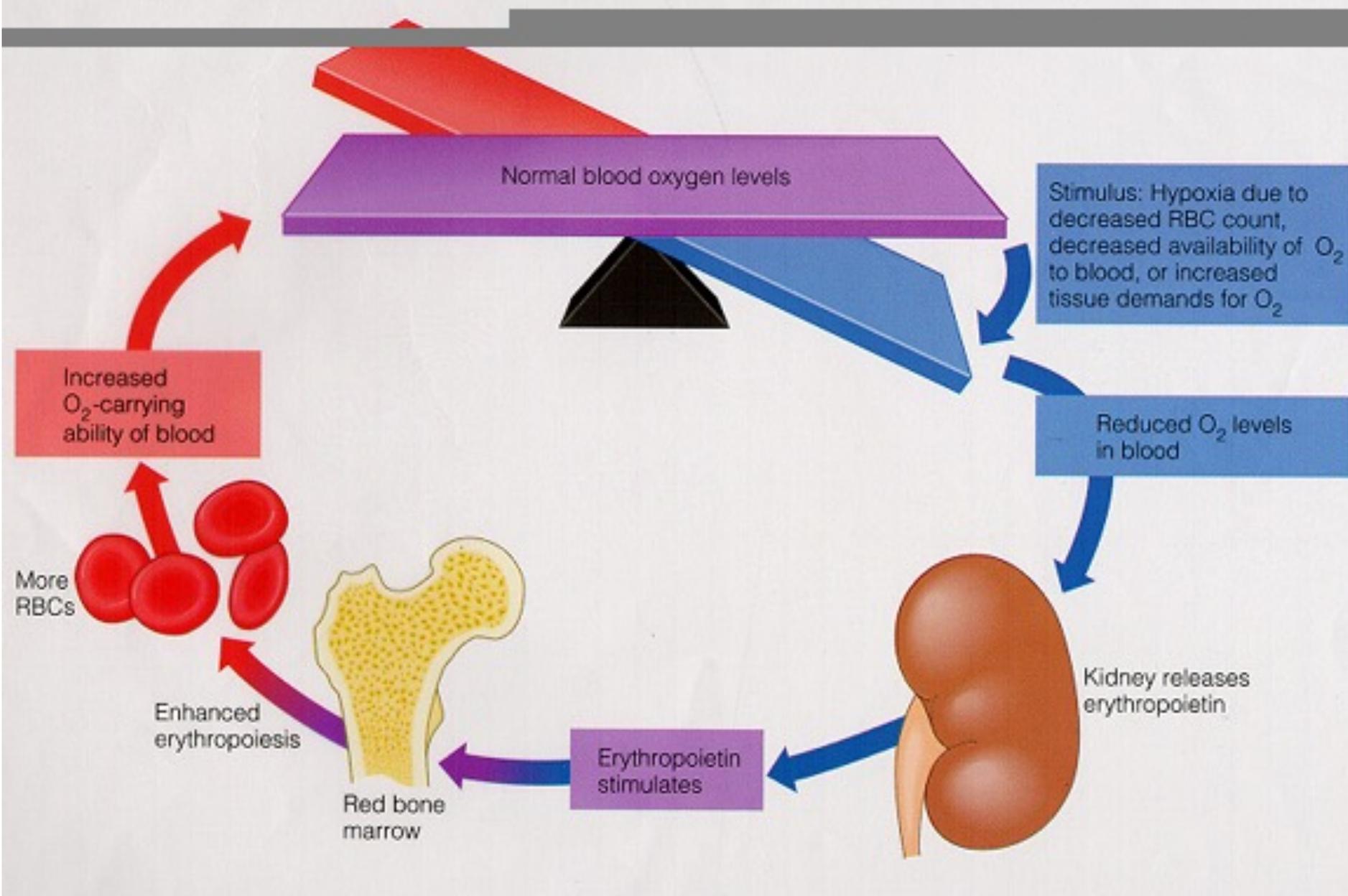
Signal transducer and activator of transcription  
 ↓  
 Cell proliferation  
 ↓  
 Inhibition of apoptosis in erythroid progenitor cells

# Molecular actions of erythropoietin

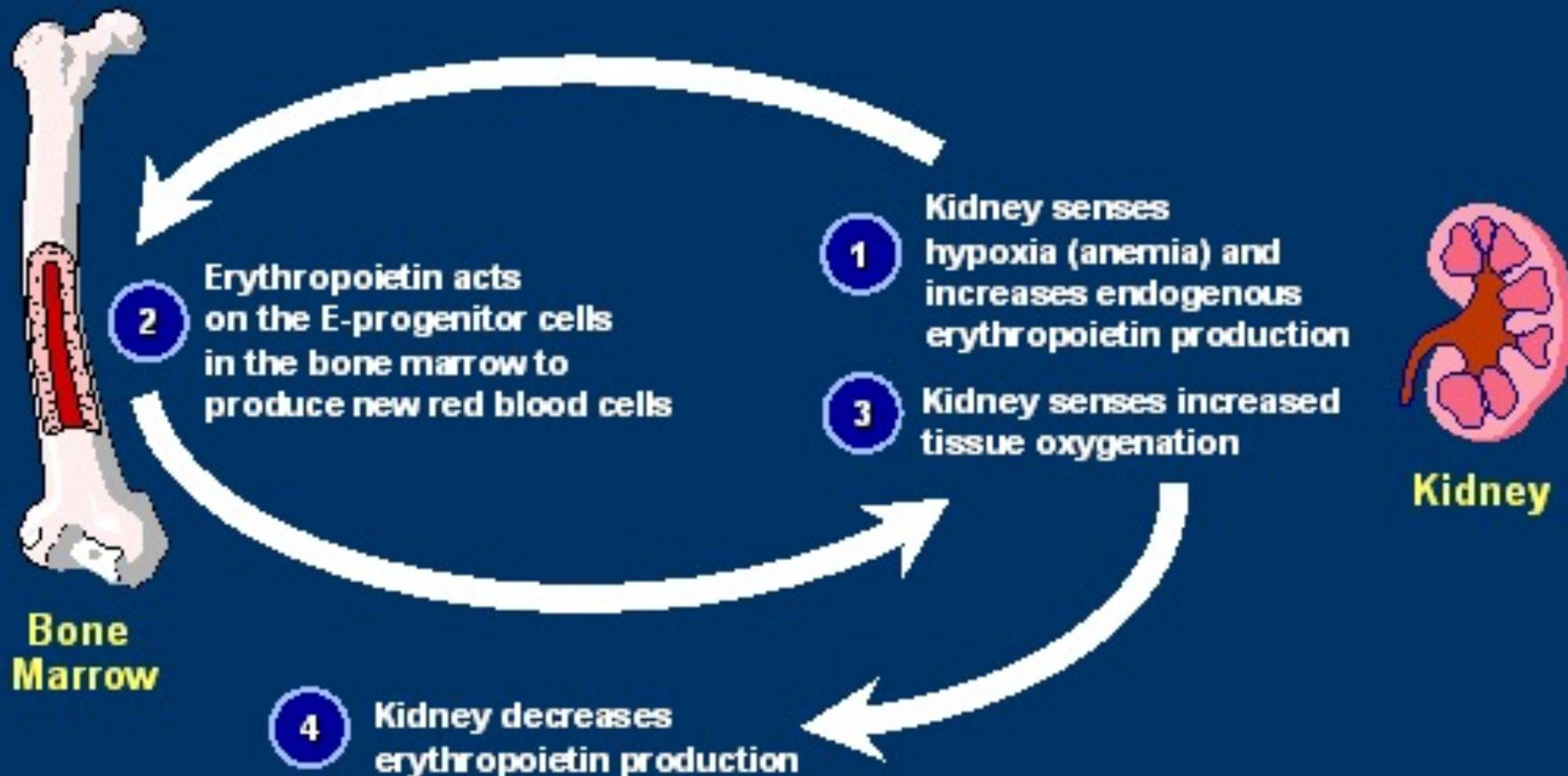


Fliser D *et al.* (2006) Mechanisms of Disease: erythropoietin—an old hormone with a new mission?  
*Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3: 563-572 doi:10.1038/ncpcardio0609

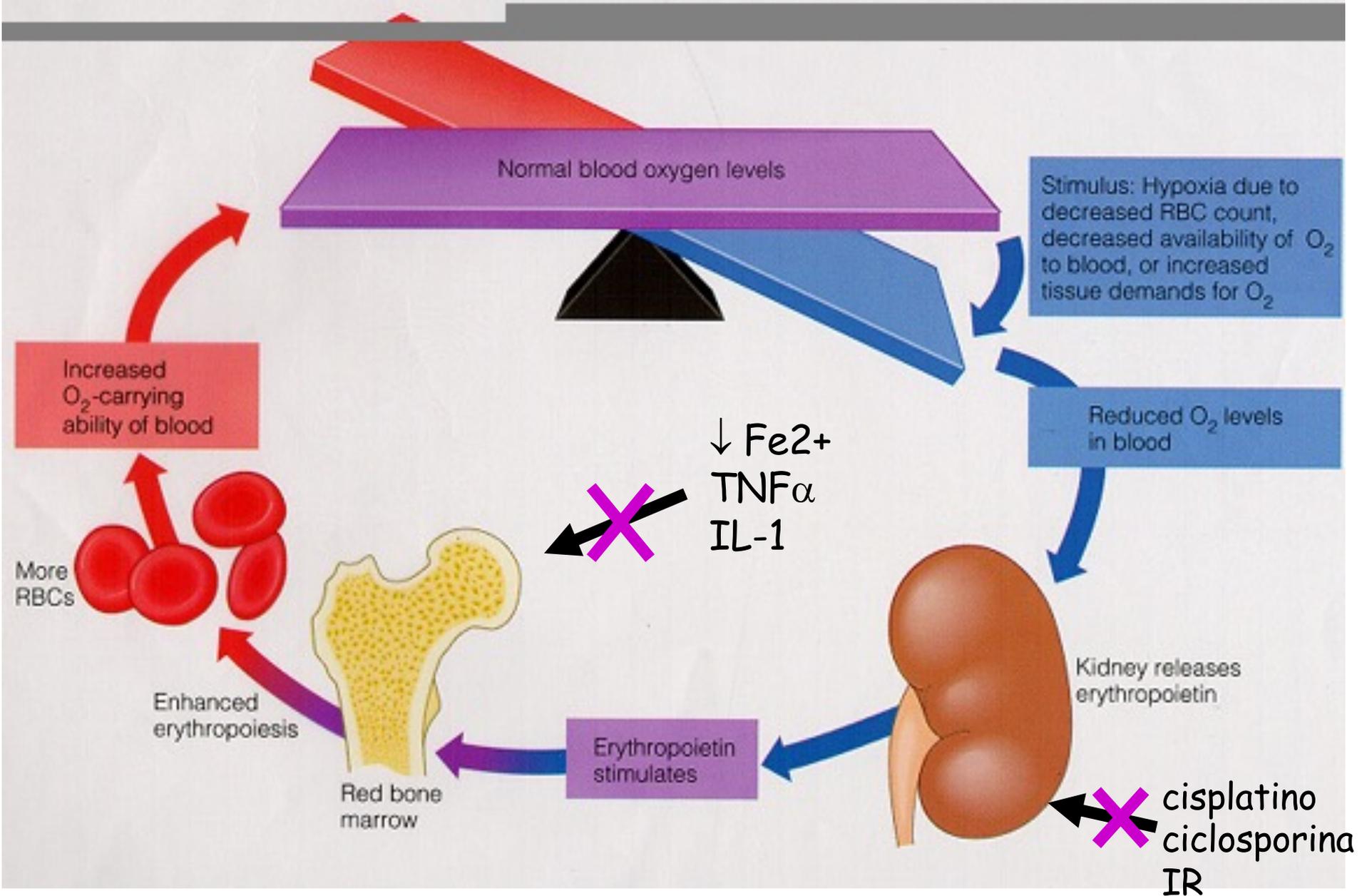
## Erythropoietin mechanism for regulating the rate of erythropoiesis (Figure 18.6)



# Erythropoiesis



# Erythropoietin mechanism for regulating the rate of erythropoiesis (Figure 18.6)



# Eritropoietina umana ricombinante: epoietina alfa

- Ha la stessa composizione aminoacidica dell'eritropoietina naturale ed è quasi identica anche per quanto riguarda gli oligosaccaridi
- Viene somministrata e.v. o s.c.
- Ha una emivita plasmatica di circa 10 ore (si somministra 2 - 3 x alla settimana)
- La dose viene aggiustata sulla base dell'ematocrito (valori normali 37-46% nelle donne, 42-52% nell'uomo).

# Eritropoietina: impieghi terapeutici

- Anemia da insufficienza renale cronica
- Anemia associata a chemioterapia antineoplastica (cisplatino)
- Pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita in terapia con zidovudina
- Nell'anemia associata a malattie croniche (artrite reumatoide, neoplasie)
- Nelle autotrasfusioni
- Nell'anemia del prematuro
- *Nel doping*



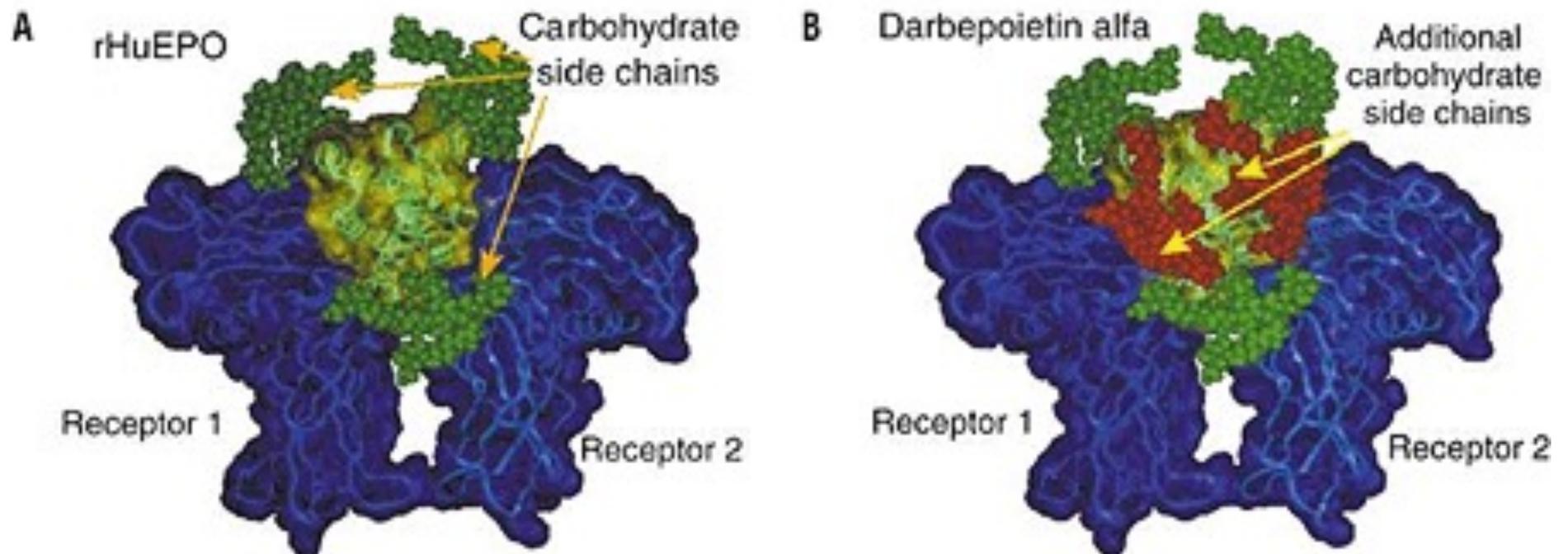
# Eritropoietina: effetti collaterali

- Ipertensione
- Trombosi vascolare
- Sintomi pseudoinfluenzali e dolori ossei
  
- Immunogenicità molto bassa (ma alcuni pazienti hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti contro la proteina ricombinante che sono cross reattivi con l'eritropoietina nativa e hanno causato aplasia delle cellule della serie rossa)

- in Italia sono disponibili sul mercato sei differenti eritropoietine: epoetina alfa (Eprex®), prodotto di riferimento; Binocrit® e Abseamed®, biosimilari), epoetina beta (Neorecormon®), epoetina zeta (Retacrit®, biosimilare dell'epoetina alfa), metossipoli-etileneglicol-epoetin beta (Mircera®) e epoetina teta (Eporatio®) darbepoetina alfa (Aranesp®).

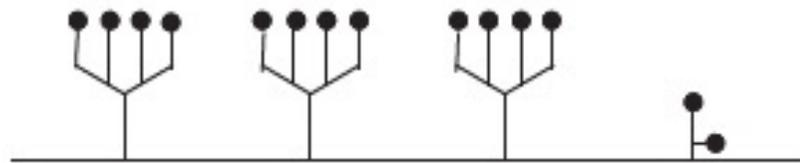
# Darbepoetina alfa

- L'emivita dell'eritropoietina dipende dal numero di residui di acido sialico presenti sulla molecola.



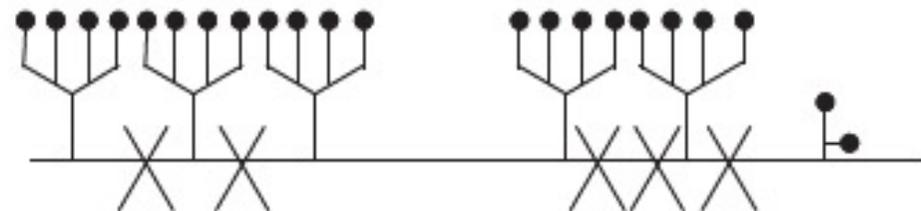
# Darbepoetina alfa

- Nella darbepoetina la sequenza aminoacidica è stata modificata in cinque punti in modo permettere l'aggiunta di due catene oligosaccaridiche, con un aumento dei residui di acido sialico da 14 a 22, senza causare alterazioni della struttura terziaria della proteina o della sua affinità per il recettore, ma allungando l'emivita della molecola che può quindi essere somministrata una sola volta alla settimana o ogni 2 settimane.



Epoetin

- 3 N-linked carbohydrate chains
- $\leq 14$  sialic acid residues
- 30 400 Da
- 40% carbohydrate



Darbepoetin alfa

- 5 N-linked carbohydrate chains
- $\leq 22$  sialic acid residues
- 37 100 Da
- 52% carbohydrate