



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Repatha

Estensione di indicazione per gli adulti ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica

Autore: Emiliano Cappello

Revisore: Gloria Ravegnini

Agosto 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha espresso un parere positivo raccomandando una modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Repatha (evolocumab). Nello specifico, l'estensione di indicazione per la riduzione del rischio cardiovascolare, in aggiunta alla correzione degli altri fattori di rischio, riguarda gli adulti ad alto rischio di sviluppare malattia cardiovascolare aterosclerotica. La modifica estende la precedente indicazione, limitata agli adulti con malattia aterosclerotica accertata, identificata dalla presenza di infarto miocardico, ictus o arteriopatia periferica.¹

Descrizione del medicinale e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Repatha, l'evolocumab, è un anticorpo monoclonale umano diretto contro la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9, comunemente indicata come PCSK9, proteina che si lega ai recettori per le lipoproteine a bassa densità (recettori LDL), presenti sulla superficie degli epatociti, favorendone la degradazione. Evolocumab, legandosi selettivamente alla PCSK9 circolante, impedisce l'interazione tra la proteina e il recettore LDL. Ciò consente a un maggior numero di recettori di essere riciclato e nuovamente espresso sulla superficie delle cellule epatiche, aumentando la rimozione del colesterolo LDL dal sangue e riducendone le concentrazioni plasmatiche.²

Repatha ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea nel luglio 2015 per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare), della dislipidemia mista e dell'ipercolesterolemia familiare omozigote. L'indicazione è stata successivamente estesa agli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata, sulla base dei dati che avevano dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con una precedente manifestazione clinica di malattia aterosclerotica.^{2,3}

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La malattia cardiovascolare aterosclerotica è causata dalla formazione e dalla progressiva crescita di placche aterosclerotiche nelle arterie coronarie, cerebrali o periferiche. La rottura o l'erosione di una placca può favorire la formazione di un trombo, determinando eventi quali infarto miocardico, ictus ischemico o ischemia degli arti. Tra i principali fattori causali modificabili della malattia aterosclerotica vi è il colesterolo LDL. Il rischio cardiovascolare complessivo è tuttavia influenzato anche dalla presenza di altri fattori, tra cui età avanzata, ipertensione arteriosa, diabete, fumo, obesità, malattia renale cronica, familiarità e aterosclerosi documentata, anche in assenza di un precedente infarto o ictus.

La prevenzione cardiovascolare si basa innanzitutto sulla correzione dei fattori di rischio attraverso un'alimentazione equilibrata, attività fisica, cessazione del fumo, controllo del peso, della pressione arteriosa e del diabete. Quando le modifiche dello stile di vita non sono sufficienti, è indicata la terapia farmacologica ipolipemizzante; le statine rappresentano il trattamento di prima scelta per la riduzione del colesterolo LDL. Nei pazienti che non raggiungono gli obiettivi terapeutici con la dose massima tollerata di statina, oppure che non possono assumere statine, possono essere utilizzati altri trattamenti ipolipemizzanti con comprovata efficacia cardiovascolare, tra cui ezetimibe, anticorpi monoclonali anti-PCSK9 e acido bempedoico, in monoterapia o in associazione.⁴

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

L'estensione dell'indicazione di Repatha si basa principalmente sui risultati dello studio clinico di fase 3 VESALIUS-CV, *trial* multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Lo studio è stato progettato per valutare se una riduzione intensiva del colesterolo LDL con

evolocumab fosse in grado di prevenire un primo evento cardiovascolare maggiore negli adulti ad alto rischio, ma senza un precedente infarto miocardico o ictus.

Il *trial* ha coinvolto 12.257 pazienti con livelli di colesterolo LDL ≥ 90 mg/dL e con aterosclerosi documentata oppure diabete ad alto rischio, tutti già in trattamento con una terapia ipolipemizzante orale ottimizzata. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere evolocumab (140 mg per via sottocutanea ogni due settimane) oppure placebo, con un *follow-up* mediano di 4,6 anni. Dopo 48 settimane, il trattamento con evolocumab ha ridotto il colesterolo LDL di circa il 55% rispetto al placebo, raggiungendo un valore mediano di 45 mg/dL contro 109 mg/dL.

Lo studio prevedeva due *endpoint* primari. Il primo, costituito da morte per cardiopatia coronarica, infarto miocardico o ictus ischemico (*Major adverse cardiovascular events*, MACE a tre componenti), è stato ridotto del 25% con evolocumab rispetto al placebo (6,2% vs 8,0% a cinque anni; HR 0,75). Il secondo *endpoint*, che includeva anche le procedure di rivascolarizzazione per ischemia, ha mostrato una riduzione relativa del rischio del 19% (13,4% vs 16,2%; HR 0,81). Inoltre, evolocumab ha ridotto del 36% il rischio di infarto miocardico, con un beneficio costante anche per gli altri *endpoint* cardiovascolari analizzati.

Un'analisi prespecificata ha infine valutato 3.655 pazienti con diabete ad alto rischio ma senza aterosclerosi significativa documentata. Anche in questo sottogruppo evolocumab ha dimostrato un beneficio clinico, riducendo del 31% sia l'*endpoint* a tre componenti (5,0% vs 7,1%; HR 0,69) sia quello a quattro componenti (7,6% vs 10,5%; HR 0,69).⁶

I risultati dello studio VESALIUS-CV indicano che il beneficio di evolocumab non è limitato alla prevenzione secondaria, ma si estende anche a pazienti selezionati ad alto rischio di un primo evento cardiovascolare maggiore. Tuttavia, è importante ricordare che la popolazione studiata comprendeva soggetti con aterosclerosi documentata oppure con diabete ad alto rischio, e non tutti i pazienti in prevenzione primaria.

Il profilo di sicurezza di evolocumab si è confermato favorevole, senza differenze rilevanti rispetto al placebo nell'incidenza di eventi avversi, eventi avversi gravi o interruzioni del trattamento, risultando coerente con quanto già noto per il farmaco.^{5,6}

Alla luce di queste evidenze, il CHMP ha raccomandato di estendere formalmente l'indicazione di Repatha agli adulti ad alto rischio di sviluppare malattia cardiovascolare aterosclerotica. La modifica riconosce il beneficio del trattamento intensivo del colesterolo LDL prima della comparsa di un primo infarto miocardico o ictus nei pazienti adeguatamente selezionati sulla base del rischio cardiovascolare complessivo.¹

Bibliografia

1. European Medicines Agency. *Repatha: opinion on variation to the marketing authorisation*. EMA; 23 July 2026.
2. European Medicines Agency. *Repatha – EPAR – Summary of Product Characteristics*. EMA; 2026.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
4. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479

5. Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, et al.; VESALIUS-CV Investigators. Evolocumab in patients without a previous myocardial infarction or stroke. *N Engl J Med*. 2026;394(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2514428.
6. Marston NA, Bohula EA, Bhatia AK, et al. Evolocumab to reduce first major cardiovascular events in patients without known significant atherosclerosis and with diabetes: results from the VESALIUS-CV trial. *JAMA*. 2026;335(16):1400-1407. doi:10.1001/jama.2026.3277.