



## Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2020-2021

# EFFETTI NEUROLOGICI DEGLI ANTI-PCSK9: UN'ANALISI DEL DATABASE FAERS

## Neurologic effects of anti-PCSK9: an analysis of FAERS database

**Francesco Bianco, Manuela Casula, Elena Tragni**

Progetto di stage svolto presso il Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

### Keywords

Evolocumab  
Alirocumab  
Anti-PCSK9 antibodies  
Neurocognitive effects  
FAERS

### Abstract

**Background:** Recently, a concern related to a potential association between anti-PCSK9 antibodies and neurocognitive adverse events is emerged.

**Objectives:** To evaluate potential associations of evolocumab and alirocumab with neurocognitive adverse events using Pharmacovigilance databases.

**Methods:** A review of the literature has been performed to search studies reporting neurocognitive adverse reactions associated with anti-PCSK9 monoclonal antibodies, evolocumab and alirocumab. Then, from the articles, neurocognitive adverse effects were selected and MedDRA SOCs, including these reactions, were identified. Based on the identified reactions, a research was performed on EUDRAVIGILANCE, VIGIBASE and FAERS databases to collect relevant data. Finally, a set of raw data from FAERS, on medical products and adverse drug reactions of interest, was downloaded and managed with SPSS program to extract data and compute reporting odds ratio (ROR) for alirocumab, evolocumab, both anti-PCSK9 antibodies, statins, and all lipid-lowering drugs.

**Results:** Ten PTs belonging to two MedDRA SOC have been identified and used as a basis for extracting individual case safety reports (ICSRs) from pharmacovigilance databases. During the period of observation, in the FAERS database, there were 1452 reports for evolocumab and 432 for alirocumab concerning the association between these two drugs and at least one PT of interest. ROR for alirocumab was 1,12 (95% CI 1.02-1.24), for evolocumab was 0,84 (95% CI 0.79-0.88), for anti-PCSK9 antibodies was 0,89 (95% CI 0.85-0.93), for statins was 1,4 (95% CI 1.37-1.5), for all lipid-lowering drugs was 1,09 (95% CI 1.06-1.13).

**Conclusion:** Our disproportionality analysis produced conflicting results on the potential association between anti-PCSK9 antibodies and neurologic PTs, so it is not possible to draw solid conclusions; instead, it could be said that these adverse effects occur with an uncommon frequency.

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari (*cardiovascular disease*, CVD) rappresentano la principale causa di mortalità nel mondo ed hanno come causa comune l'aterosclerosi, un processo patologico progressivo e degenerativo del sistema arterioso. Si tratta di un processo

a più stadi, in cui le fasi avanzate sono caratterizzate da lesioni delle placche ateromasiche nei vasi sanguigni, costituite da cellule necrotiche, lipidi e cristalli di colesterolo. Sebbene il meccanismo fisiopatologico preciso non sia ancora chiaro, l'ipotesi della risposta alla lesione endoteliale è ampiamente accettata. Questa prevede disfunzione endoteliale, infiammazione vascolare, proliferazione e alterazione della matrice con conseguente accumulo di tessuto fibroso nella tonaca intima della parete del vaso. La crescita della placca fibrosa porta, di conseguenza, ad un ulteriore rimodellamento vascolare, ad una progressiva ostruzione del lume vasale, ad anomalie nel flusso sanguigno ed infine ad un ridotto apporto di sangue all'organo bersaglio. La trombosi da rottura della placca può comportare una sua crescita progressiva accompagnata da embolizzazione od occlusione del lume vascolare parziale o completa, che può precipitare in un evento ischemico.

Fattori di rischio come obesità, ipertensione, ipercolesterolemia e diabete accelerano i cambiamenti vascolari associati [1]. L'ipercolesterolemia può essere geneticamente determinata. È il caso dell'ipercolesterolemia familiare (FH), una malattia genetica caratterizzata da alti livelli plasmatici di colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL) e, di conseguenza, da un alto rischio di CVD. Nella maggior parte dei casi, il genotipo prevede una mutazione con perdita di funzione nel gene che codifica per il recettore delle LDL (LDLR) [2]; è caratterizzata da un aumento dei livelli del C-LDL di 2-3 volte nei soggetti eterozigoti e di 6-8 volte negli omozigoti, rispetto ai soggetti normolipemici, tanto che gli adulti affetti hanno livelli di colesterolo superiori ai 300 mg/dL. Studi epidemiologici condotti su popolazioni diverse hanno confermato il legame tra livelli elevati di lipidi plasmatici e l'incidenza di CVD [3], per cui la terapia in grado di abbassare questi livelli rappresenta uno dei principali approcci per la riduzione del rischio di CVD.

## Terapie ipolipemizzanti

Molte terapie mirate alla riduzione dei livelli circolanti di lipidi sono state rese disponibili nel corso degli anni, a partire da una corretta dieta valutata nello studio Seven Countries [4] nel 1953, cioè il primo studio che ha collegato i grassi alimentari alla malattia coronarica.

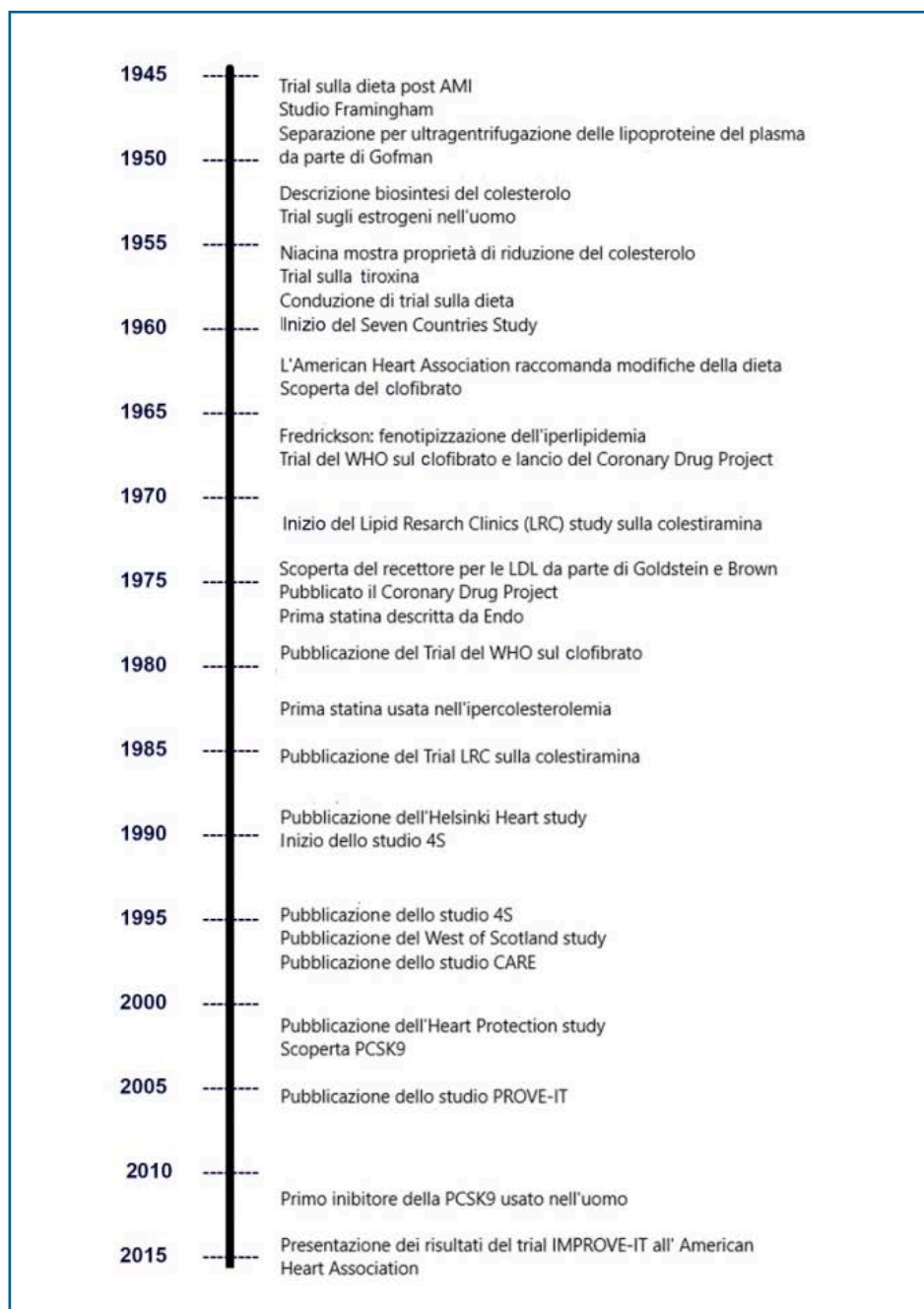
In **Figura 1** è mostrata la timeline delle principali tappe riguardanti le terapie ipocolesterolemizzanti.

La niacina (acido nicotinico) è stata una delle prime (utilizzata inizialmente nel 1955) e poco costose terapie di riduzione dei lipidi; riduce il C-LDL del 10-20%, mentre aumenta le lipoproteine ad alta densità (HDL) del 15-30%. Tuttavia, molti studi non hanno evidenziato benefici significativi nei pazienti con CVD [5].

I sequestranti degli acidi biliari (*bile acid sequestrant*, BAS), come la colestiramina, si legano ai sali biliari carichi negativamente nell'intestino, impedendone il riassorbimento e favorendone l'escrezione fecale; questo aumenta la sintesi degli acidi biliari, aumenta l'espressione epatica di LDLR e riduce la concentrazione circolante di C-LDL [1]. Lo studio LRC-CPPT del 1984 ha dimostrato una riduzione delle C-LDL del 20% rispetto al placebo ed una riduzione dal 19 al 24% del rischio cardiovascolare [6].

I fibrati sono una classe di acidi carbossilici anfipatici, tra cui clofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, bezafibrato e ciprofibrato. Sono stati identificati dei recettori che potrebbero essere attivati dai fibrati; questi recettori nucleari, che mediano la risposta alla proliferazione dei perossisomi, sono chiamati *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR) [7] e comprendono tre sottotipi: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  e PPAR $\beta/\delta$ . L'attivazione di PPAR $\alpha$  riduce il livello di trigliceridi ed è coinvolta nella regolazione dell'omeostasi energetica; l'attivazione di PPAR $\gamma$  causa la sensibilizzazione all'insulina e migliora il metabolismo del glucosio, mentre l'attivazione di PPAR- $\beta/\delta$  aumenta il metabolismo degli acidi grassi [8]. I fibrati sono altamente espressi nel fegato, nei reni e nel cuore. I fibrati, quindi, promuovono la lipolisi dei trigliceridi (TG) aumentando l'attività e l'espressione genica della lipoproteina lipasi, aumentando l'espressione di apo-A5 e diminuendo l'espressione di apo-C3 e apo-A1. Sembrano promuovere la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi (FA) attraverso l'up-regolazione di vari geni che sono coinvolti nell'assorbimento e nella  $\beta$ -ossidazione dei FA. Negli studi clinici, i fibrati da soli provocano una diminuzione significativa dei TG del 20-50% e un aumento del C-HDL plasmatico

**Figura 1** Timeline delle terapie ipolipemizzanti.  
 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; AHA: American Heart Association; AMI: acute myocardial infarction; CARE: The Cholesterol and Recurrent Events Trial; IMPROVE-IT: Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; LDL: low-density lipoprotein; LRC: lipid research clinics; PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PROVE IT: The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy [10].



del 14-20%, ma la diminuzione del C-LDL da parte dei fibrati rimane marginale (5-15%) [7]. L'*Helsinki Heart Study* (HHS) ha valutato gli effetti del gemfibrozil sui principali eventi cardiovascolari (CV) studiando come endpoint primari l'infarto miocardico (MI), fatale e non fatale, e la morte cardiaca. I risultati hanno mostrato che il gemfibrozil ha ridotto significativamente gli endpoint primari del 34% rispetto al placebo [9]. Durante gli anni '50, la via di sintesi del colesterolo è stata completamente studiata e ne è stato identificato lo stadio limitante, cioè la trasformazione del  $\beta$ -idrossi- $\beta$ -metil glutaril-CoA (HMG-CoA) in mevalonato e su questa base, alcuni anni dopo, le prime statine sono state isolate, con l'approvazione della FDA (*Food and Drug Administration*) arrivata nel 1987 sia per lovastatina che per simvastatina [10]. Le statine riducono la biosintesi del colesterolo attraverso l'inibizione della tappa determinante nella biosintesi degli isoprenoidi e degli steroli, catalizzata dalla 3-idrossi-3-metil glutaril

coenzima-A reduttasi (HMGCoA-R). Le statine si legano ai siti attivi di questo enzima, precludendo il legame con l'HMG-CoA, e hanno un'affinità tre volte maggiore per HMGCoA-R rispetto al 3-idrossi-3-metil-glutaril coenzima-A (HMG-CoA). La riduzione media del C-LDL prodotta dalle statine è del 63% per rosuvastatina, 57% per atorvastatina, 46% per simvastatina, 41% per pitavastatina, 40% per lovastatina, 34% per pravastatina e 31% per fluvastatina, quando impiegate alla rispettiva massima dose approvata. Le statine riducono anche i livelli di altre particelle contenenti apo-B, comprese le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e le lipoproteine a densità intermedia (IDL) e i livelli dei TG, e aumentano modestamente i livelli di C-HDL [7]. La metanalisi di Baigent e colleghi racchiude quattordici studi clinici randomizzati in cui è stata valutata l'efficacia delle statine su diversi eventi clinici e in molti di questi trial, come controllo, è stato usato il placebo [11]. La mortalità per ogni causa ha mostrato una riduzione del 12% nel gruppo delle statine rispetto al controllo (RR: 0,88; IC 95%: 0,84–0,91), mentre la mortalità cardiovascolare una riduzione del 19% (RR: 0,81; IC 95%: 0,76–0,85). C'è stata anche una significativa riduzione del 23% nell'incidenza dei primi eventi coronarici maggiori, tra cui infarto miocardico non fatale e morte per malattia coronarica (RR: 0,77; IC 95%: 0,74–0,80). È stata riscontrata, anche, una riduzione del 21% nell'incidenza degli eventi CV maggiori, definiti come esiti combinati di eventi coronarici maggiori, ictus fatale e non fatale o rivascolarizzazione coronarica (RR: 0,79; IC 95%: 0,77–0,81). In questa metanalisi, è stata osservata una riduzione del 10% nell'incidenza di eventi vascolari maggiori durante il primo anno di trattamento e una riduzione di circa il 20–30% durante ogni anno successivo. La riduzione assoluta del C-LDL tendeva ad essere minore tra quelli che presentavano livelli basali più bassi, ma la riduzione nell'incidenza degli eventi era indipendente da questi livelli [11].

Le statine rappresentano quindi il trattamento di scelta per abbassare il C-LDL, producendo riduzioni sostanziali nella morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria. Sono generalmente ben tollerate e gli effetti indesiderati gravi sono rari; tuttavia, molti pazienti possono soffrire di problemi muscolari associati alla terapia e non sono in grado di assumere alcuna dose di farmaco o di aumentarne sufficientemente il dosaggio per il raggiungimento dell'obiettivo, anche dopo aver provato una statina alternativa. È stato quindi necessario identificare ulteriori approcci terapeutici efficaci sia in questi pazienti intolleranti alle statine, sia nei soggetti con livelli molto alti di C-LDL e un elevato rischio cardiovascolare non controllati con le sole statine [12].

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo che, legandosi alla proteina Niemann-Pick C1 Like 1, riduce i livelli di colesterolo bloccando l'assorbimento degli steroli nell'intestino tenue senza influenzare l'assorbimento delle vitamine liposolubili o dei TG, con una riduzione del C-LDL del 15–20%. La combinazione ezetimibe+statina riduce sia le fonti intestinali che quelle epatiche di colesterolo e consente di ottenere diminuzioni maggiori del C-LDL rispetto a quelle ottenute con uno dei due farmaci da solo [7]. Lo studio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), il più ampio e lungo trial clinico randomizzato mai condotto nei pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) aveva lo scopo di verificare se un'ulteriore riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL, ottenuta aggiungendo ezetimibe 10 mg/die a simvastatina 40 mg/die, fosse in grado di ottenere un beneficio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (combinazione di mortalità per cause CV, eventi coronarici maggiori, quali IMA non fatale, angina instabile con necessità di ricovero o procedura di rivascolarizzazione coronarica dopo almeno 30 giorni dalla randomizzazione, e ictus non fatale). I risultati hanno confermato la presenza di un significativo beneficio clinico aggiuntivo se, per effetto della terapia ipolipemizzante combinata, i livelli plasmatici di C-LDL vengono ridotti a 54 mg/dL, ben al di sotto del valore di 70 mg/dL, raggiunto nel gruppo di pazienti trattati con sola simvastatina e finora considerato quale 'target' della terapia nei pazienti con ACS. Nel gruppo simvastatina+ezetimibe (SE) a tale riduzione incrementale del C-LDL attribuibile all'ezetimibe è corrisposta, all'analisi 'intention-to-treat' a 7 anni, una significativa diminuzione di 2 punti percentuali dell'end point primario (32,7% nel gruppo SE e 34,7% nel gruppo in sola statina). Questi effetti sono stati più marcati nei sottogruppi di pazienti over 75 anni e nei diabetici [1].

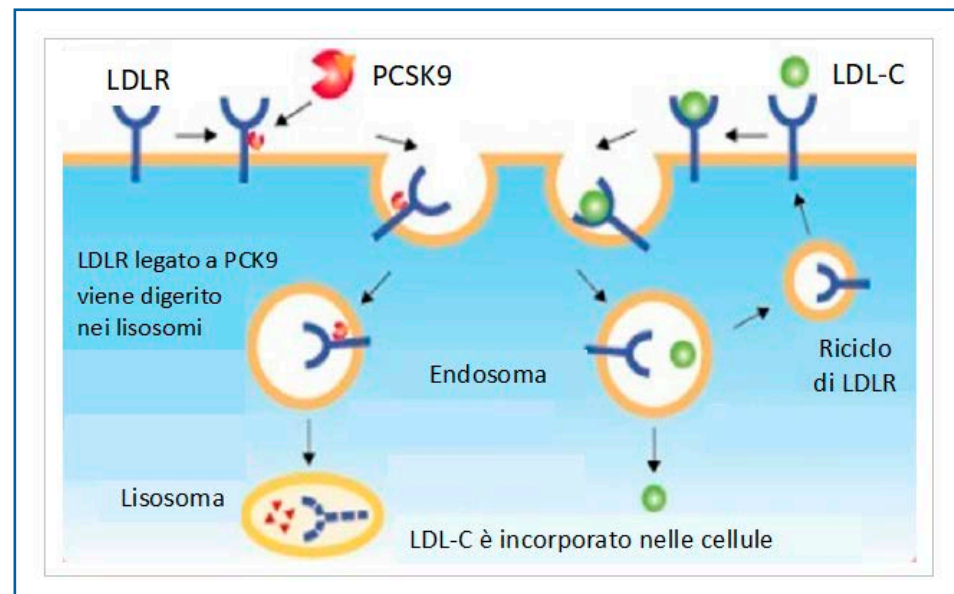
## Inibitori della PCSK9

La proteina PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*) un enzima coinvolto nell'omeostasi del colesterolo, interviene inducendo la degradazione lisosomiale del LDLR, ha un ruolo chiave nell'ipercolesterolemia e svolge un'azione cruciale non solo nell'attivazione e nell'aggregazione piastrinica, ma anche nella calcificazione della valvola aortica.

Una relazione inversa tra i livelli plasmatici di PCSK9 e il numero di LDLR si traduce in una ridotta *clearance* plasmatica delle LDL. Mutazioni “*gain-of-function*” nel gene PCSK9 determinano un fenotipo assimilabile a quello di soggetti FH dovuta a compromissioni di moderata entità dell'attività recettoriale. Studi epidemiologici hanno osservato invece che mutazioni “*loss of function*” nel gene PCSK9 sono associate a livelli plasmatici di C-LDL e apoB bassi per tutta la vita, risultando così cardioprotettive [1]. Lo studio epidemiologico prospettico ARIC del 2006 ha rilevato che una mutazione con perdita di funzione nel gene PCSK9 era associata a riduzione dei livelli di C-LDL del 28% e del 15% rispettivamente negli afroamericani e nei caucasici, con un minor rischio di eventi coronarici [13]. Una successiva metanalisi del 2010 ha dimostrato una riduzione del rischio di cardiopatia ischemica del 23% nei portatori della mutazione PCSK9 (allele 46L) rispetto ai non portatori [14].

Negli ultimi anni, l'inibizione di PCSK9 è emersa come un approccio promettente per il trattamento dell'ipercolesterolemia; la strategia comporta l'uso di anticorpi monoclonali che si legano irreversibilmente alla molecola e le impediscono di legarsi al complesso LDLR/C-LDL, portando a una maggiore espressione epatica del recettore e a livelli plasmatici più bassi di C-LDL (**Figura 2**) [15].

**Figura 2** Meccanismo d'azione degli inibitori della PCSK9. Modificata da Casolo et al. [16].



Alla luce dei promettenti risultati degli studi di fase II e III sulla riduzione dei lipidi circolanti, nel 2015 la FDA e l'EMA (*European Medicines Agency*) hanno approvato l'uso di due anticorpi monoclonali contro PCSK9, evolocumab e alirocumab. I due prodotti sono indicati per l'uso negli adulti con la forma eterozigote familiare o non familiare di ipercolesterolemia primaria o con dislipidemia mista, sia in aggiunta al trattamento con le statine sia come monoterapia quando il trattamento con le statine non è tollerato o è controindicato; evolocumab ha ricevuto l'autorizzazione anche per l'uso nella FH omozigote [17].

Il trattamento con questi anticorpi monoclonali mostra una riduzione media del 60% dei livelli di C-LDL, indipendentemente dai livelli basali di C-LDL o dalle caratteristiche dei pazienti [18, 19].

La metanalisi di Casula e colleghi racchiude ventotto studi clinici randomizzati su 62281 pazienti in cui sono state valutate efficacia e sicurezza di evolocumab e alirocu-



mab, per lo più in aggiunta alla terapia con statine, usando come confronto il placebo [20]. Il trattamento con gli inibitori della PCSK9 era associato a una riduzione significativa degli eventi CV rispetto a placebo (OR 0,83; IC 95 0,78-0,87). Risultati analoghi sono stati osservati per l'IMA e l'ictus, mentre non era significativa la riduzione della mortalità CV. Gli effetti sui singoli outcome sembrano aumentare in funzione del tempo di esposizione, indicando che la traslazione della riduzione del C-LDL in un beneficio CV richiede tempo, in particolare in quei pazienti che stanno già assumendo una terapia ipolipemizzante ottimale. Probabilmente trattamenti più lunghi di quelli studiati nei trial potrebbero portare a effetti positivi anche in termini di mortalità cardiovascolare.

## Sicurezza degli agenti ipolipemizzanti

Come altri farmaci, anche i farmaci ipolipemizzanti possono causare effetti indesiderati. I sintomi gastrointestinali, come costipazione, dolore addominale e cattivo gusto, sono le reazioni avverse più comunemente riportate per colestiramina (sequestranti degli acidi biliari), mentre la steatorrea è stata riportata con dosi più elevate [21].

I fibrati sono associati a una serie di effetti avversi. La rhabdomiolisi acuta è stata riportata durante il trattamento con ciprofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato e clofibrato [22]. Una grave insufficienza renale reversibile è stata descritta con bezafibrato e gemfibrozil. Gli aumenti degli enzimi epatici non sono insoliti con fenofibrato, e gli effetti gastrointestinali sono comuni con gemfibrozil. Sia fenofibrato che gemfibrozil possono causare rash, affaticamento, mal di testa, disfunzione erettile, formazione di calcoli biliari e, più raramente, anemia, leucopenia, angioedema ed epatite. Perault e collaboratori hanno riportato un danno epatico citolitico causato da ciprofibrato [23]. Le statine possono causare una grave epatotossicità, che non è comune (riportata in meno dell'1% dei soggetti trattati), e gli effetti avversi sulla funzione epatica si verificano principalmente entro i primi 3 mesi di terapia; l'1-3% dei pazienti sperimenta un aumento delle transaminasi. Le manifestazioni di ipersensibilità nei pazienti che ricevono statine sono rare ma ben riconosciute. Il principale effetto avverso delle statine è la miopatia dose-correlata, definita come dolore o debolezza muscolare associata a livelli di CK (creatina chinasi) fino a 110 volte il limite superiore di normalità. Se la miopatia non viene riconosciuta e la terapia con le statine viene continuata, possono verificarsi rhabdomiolisi e insufficienza renale acuta [22].

Ezetimibe in monoterapia è stato associato a diversi casi di miopatia e ad aumenti delle transaminasi epatiche, anche se clinicamente non significativi e reversibili. In letteratura sono presenti casi di lesioni epatiche attribuite a ezetimibe. Anche pancreatite acuta e malattie della cistifellea (per esempio colelitiasi) sono state riscontrate con ezetimibe [24].

Il profilo di sicurezza di evolocumab e alirocumab è generalmente buono. Nasofaringite e lievi reazioni al sito di iniezione sono gli eventi avversi più comuni, ma sono state riscontrate anche manifestazioni allergiche al sito di iniezione, la produzione non comune di anticorpi anti-farmaco (ADA, che non sembrano attenuare significativamente l'effetto di riduzione dei lipidi) e la riduzione dei livelli di vitamina E o di vitamina K al di sotto del limite inferiore del range di normalità [25]. Nello studio ODISSEY OUTCOMES sono state riportate reazioni avverse locali al sito di iniezione, di lieve o moderata intensità, e la formazione di ADA, rispettivamente nel 3,8% e 0,5% dei pazienti trattati con alirocumab rispetto al 2,1% e 0,1% dei pazienti trattati con il placebo [26]. I livelli di vitamine liposolubili sono stati misurati come parte delle analisi di sicurezza negli studi a lungo termine con gli inibitori della PCSK9. Nel trial ODYSSEY LONG TERM i livelli di vitamina E e di vitamina K sono risultati al di sotto del limite inferiore del range di normalità nel gruppo con alirocumab, ma non ci sono stati cambiamenti clinicamente importanti [25]. Dati derivanti dalla sperimentazione clinica riportano che alirocumab è associato anche a influenza, infezioni del tratto urinario, diarrea, bronchite, mialgia, spasmi muscolari, sinusite e tosse, mentre evolocumab ad infezioni del tratto respiratorio superiore, mal di schiena, nausea, mialgia e vertigini [27]. Per evolocumab, nello studio FOURIER, le reazioni avverse locali al sito di iniezione sono state riportate nel 2,1% dei soggetti trattati rispetto all'1,6% che ha ricevuto il placebo, mentre la formazione di ADA era riportata nello 0,3% dei pazienti esposti all'anticorpo monoclonale [28].

## Effetti neurocognitivi

La correlazione tra i farmaci che riducono i livelli dei lipidi, come le statine e gli anticorpi anti-PCSK9, e gli effetti avversi neurocognitivi non è nuova. Infatti, nel 2012, la FDA aveva comunicato ai produttori di statine di aggiornare le etichette includendo effetti neurocognitivi, come perdita della memoria e confusione mentale [29]. Nel 2014 sempre la FDA ha incoraggiato i produttori di anticorpi monoclonali anti-PCSK9 a monitorare gli effetti avversi neurocognitivi e a prendere in considerazione l'esecuzione di test mirati in almeno un sottoinsieme di partecipanti agli studi clinici in fase finale [30, 31].

Le statine sono state associate a deterioramento cognitivo reversibile a breve termine fin dai primi test di sicurezza e tollerabilità. Durante uno studio clinico di fase I con atorvastatina, dosi crescenti di farmaco hanno causato reazioni avverse dose-dipendenti, in particolare lievi e transitorie irrequietezza, euforia e confusione mentale [32]. Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, ha mostrato effetti avversi di lovastatina in quattro test neuropsicologici che valutavano attenzione, memoria di lavoro ed efficienza mentale generale [33].

Oltre alla sperimentazione clinica, anche la farmacovigilanza può essere utile per raccogliere dati su questa possibile associazione; infatti, la sorveglianza post-marketing può rilevare effetti indesiderati non identificati negli studi clinici. Una revisione di 60 case report ha descritto che la perdita di memoria a breve termine si è verificata alcuni mesi dopo l'inizio della terapia con una statina o dopo un aumento del dosaggio; inoltre, in diversi casi è stata osservata la risoluzione del deterioramento cognitivo alla sospensione della statina e la ricomparsa alla riassunzione del farmaco [34]. Alcuni ricercatori hanno identificato 2597 segnalazioni di deterioramento cognitivo e una proporzione significativamente più alta di segnalazioni avverse di disfunzioni cognitive associate a statine lipofile ad alta potenza, in particolare, atorvastatina e simvastatina, rispetto alle statine meno lipofile; quindi, dosi elevate e lipofilia possono giocare un ruolo significativo nell'incidenza del deterioramento cognitivo reversibile [35].

Recentemente stanno emergendo alcune evidenze, non sempre concordanti, anche per gli anticorpi anti-PCSK9; nello studio ODISSEY OLE sono stati riportati effetti neurocognitivi in 17 pazienti (1,7%) in alirocumab, di cui cinque (0,5%) hanno mostrato un danno grave. Un paziente che aveva ricevuto il farmaco durante lo studio principale ha interrotto il trattamento a causa di demenza di intensità moderata [3]. Stein e collaboratori hanno confrontato alirocumab (n=62) vs placebo (n=15) in pazienti con HeFH e C-LDL  $\geq 100$  mg/dL in dieta stabile e in terapia con statine con o senza ezetimibe; sono stati riportati disturbi del sistema nervoso in 9 pazienti (14,5%) nel braccio di trattamento [17].

In conseguenza a queste evidenze non sempre concordanti, con il progetto di stage abbiamo voluto valutare la potenziale associazione tra gli anticorpi anti-PCSK9, evolocumab e alirocumab, e gli eventi avversi neurocognitivi utilizzando i database di farmacovigilanza. È stata studiata anche questa associazione per altri farmaci ipolipemizzanti, come ezetimibe e statine (sia in monoterapia che in combinazione).

## Metodi

### Revisione della letteratura

È stata eseguita una revisione della letteratura per identificare gli articoli che riportassero reazioni avverse neurocognitive per evolocumab e alirocumab.

Gli articoli sono stati ricercati, nel periodo compreso tra maggio 2021 e novembre 2021, utilizzando il database PubMed e il browser di ricerca Google attraverso una combinazione dei seguenti termini: alirocumab, evolocumab, anticorpi anti-PCSK9, inibitori della PCSK9, effetti neurocognitivi, reazioni avverse neurocognitive (in lingua italiana e inglese).

Molti articoli non presentavano la codifica MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*; **Box 1**) per le reazioni avverse; quindi, sono stati selezionati nelle pubblicazioni analizzate tutti gli effetti avversi cognitivi associati all'uso di statine e anticorpi anti-PCSK9. Questi effetti sono stati ricercati in MedDRA per identificare i PT (*Preferred Term*) selezionati e le relative SOC (*System Organ Class*).

### Box 1

Il MedDRA è un dizionario che contiene la terminologia medica convalidata utilizzata nei processi regolatori. È organizzato con una struttura gerarchica composta da cinque livelli e ogni livello riflette una specificità variabile. Il primo livello (*Lowest Level Term*, LLT) fornisce la massima specificità, ma include termini molto vaghi, ambigui, troncati, abbreviati. Il secondo livello, il *Preferred Term* (PT), riguarda un concetto medico singolo come sintomo, segno, malattia, diagnosi, indicazione terapeutica, indagine, procedura chirurgica o medica, e caratteristica medica, sociale o storia familiare, e dovrebbe essere non ambiguo e il più specifico e auto-descrittivo possibile. L'*High Level Term* (HLT) è il terzo livello ed è un descrittore sovraordinato per i PT ad esso collegati. Poi c'è l'*High Group Level Term* (HGLT) che è un descrittore sovraordinato per uno o più HLT collegati in base ad anatomia, patologia, fisiologia, eziologia o funzione. Infine, il *System Organ Class* è il livello più alto della gerarchia che fornisce il concetto medico più ampio e comprende raggruppamenti per: eziologia (ad esempio, SOC infezioni e infestazioni), sito di manifestazione (ad esempio, SOC disturbi gastrointestinali) e scopo (ad esempio, SOC procedure chirurgiche e mediche) [36].

Sono stati identificati 10 PT neurocognitivi appartenenti a 2 diverse SOC (**Tabella 1**):

*SOC 1: Disordini del sistema nervoso*

AMNESIA, DEMENTIA, DEFICIT MENTALE, DEFICIT DELLA MEMORIA, DISORDINI COGNITIVI e DISTURBO DELL'ATTENZIONE.

*SOC 2: Disordini psichiatrici*

DELIRIO, STATO CONFUSIONALE, DISORDINI MENTALI, PENSIERO ANORMALE.

**Tabella 1** PT di interesse e relative SOC dal MedDRA in lingua originale utilizzati per la ricerca di ADR nei database di farmacovigilanza.

|    | SOC                               |                                |
|----|-----------------------------------|--------------------------------|
|    | SOC 1<br>NERVOUS SYSTEM DISORDERS | SOC 2<br>PSYCHIATRIC DISORDERS |
| PT | PT 1= AMNESIA                     | PT 7= DELIRIUM                 |
|    | PT 2= DEMENTIA                    | PT 8= CONFUSIONAL STATE        |
|    | PT 3= MENTAL IMPAIRMENT           | PT 9= MENTAL DISORDERS         |
|    | PT 4= MEMORY IMPAIRMENT           | PT 10= THINKING ABNORMAL       |
|    | PT 5= COGNITIVE DISORDERS         |                                |
|    | PT 6= DISTURBANCE IN ATTENTION    |                                |

Per raccogliere i dati di frequenza degli effetti neurologici di interesse segnalati per evolocumab ed alirocumab e ottenere una valutazione preliminare su una eventuale associazione, è stata effettuata una ricerca nei seguenti database:

- EudraVigilance (*European adverse reactions reporting database*)
- Vigibase (*WHO adverse reactions reporting database*)
- FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*).

È stata utilizzata la consultazione *dashboard* di questi database di farmacovigilanza per accedere ai dati aggregati (**Box 2**).

### Box 2

Una Dashboard è uno strumento web interattivo che permette al pubblico di accedere alle informazioni relative agli eventi avversi segnalati alle agenzie regolatorie dall'industria farmaceutica, dagli operatori sanitari e dai consumatori [37]

Link per EudraVigilance (EMA): <https://www.adrreports.eu/it/search.html>

Link per Vigibase (WHO): <http://www.vigiaccess.org/>

Link per FAERS (FDA): <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>



## Analisi di disproporzionalità

### FONTI DEI DATI

Per quest'analisi è stato utilizzato il FAERS, un database contenente le segnalazioni spontanee di eventi avversi, *medication error* e reclami sulla qualità dei prodotti con conseguenti eventi avversi che sono stati sottoposti alla FDA e che coinvolgevano farmaci e prodotti biologici terapeutici ad uso umano [38]. Il database è progettato per supportare il programma MedWatch (**Box 3**).

### Box 3

MedWatch è il programma di segnalazione della sicurezza dei prodotti medici della FDA indirizzato a operatori sanitari, pazienti e consumatori. MedWatch riceve le segnalazioni contenute nel FAERS sui prodotti regolati dalla FDA che sono nello specifico: farmaci su prescrizione e da banco (OTC), biologici (come componenti del sangue, derivati del sangue/plasma e terapie geniche), dispositivi medici (come pacemaker), prodotti combinati (come siringhe pre-riempite di farmaci), prodotti nutrizionali speciali (come alimenti medici), cosmetici (come shampoo) e alimentari (come bevande e ingredienti aggiunti agli alimenti). Il sistema Medwatch ha lo scopo di rilevare i segnali di pericolo per la sicurezza dei prodotti medici; se viene rilevato un segnale, e quando è appropriato, la FDA può emettere avvisi di sicurezza dei prodotti medici oppure ordinare il richiamo del prodotto, il ritiro o il cambiamento dell'etichettatura per proteggere la salute pubblica [39].

Nel database FAERS gli eventi avversi e i *medication error* segnalati sono codificati utilizzando i termini del MedDRA [38].

È possibile scaricare dal sito della FDA (<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>) un insieme di dati grezzi relativi alle segnalazioni di sospette ADR che coinvolgono tutti i prodotti farmacologici, estratti dal FAERS, per l'intervallo di tempo interessato [40]. Per ogni trimestre viene reso disponibile un set di 7 database in un unico pacchetto:

- 1) DEMO (contenente informazioni demografiche e amministrative sui pazienti)
- 2) DRUG (contenente informazioni su farmaci/biologici segnalati per un evento)
- 3) REAC (contenente tutti i termini PT-MedDRA corrispondenti a reazioni avverse)
- 4) OUTC (contenente l'esito del paziente per l'evento)
- 5) RPSR (contenente le fonti di segnalazione per l'evento)
- 6) THER (contenente le date di inizio e fine della terapia farmacologica per i farmaci segnalati)
- 7) INDI (contiene tutti i termini MedDRA codificati per le indicazioni d'uso o le diagnosi dei farmaci segnalati).

I dataset sono linkabili tra loro attraverso una variabile chiave che identifica il caso inserito nel sistema di farmacovigilanza (ICSR, *Individual case safety report*). I dati sono forniti in due diversi formati: ASCII e XML.

### GESTIONE DEI DATI

Poiché alirocumab ed evolocumab sono stati commercializzati a partire dal 2015, sono stati scaricati dal sito della FDA i file trimestrali, in formato ASCII, relativi al periodo gen 2015 - mar 2021. Per questa analisi, sono stati utilizzati tre dei sette file precedentemente menzionati: DRUG, DEMO e REAC. I dataset sono stati importati nel programma SPSS® versione 21. Su questi tre file sono state effettuate operazioni di pulizia ed eliminazione delle variabili non utili all'analisi.

Dal file DRUG sono stati ottenuti cinque file:

1. file DRUG-E contenente gli ICSR con evolocumab come primo sospetto (PS)
2. file DRUG-A contenente gli ICSR con alirocumab come PS
3. file DRUG-PCSK9 contenente gli ICSR con alirocumab ed evolocumab come PS
4. file DRUG-STAT contenente gli ICSR con una statina (sia in monoterapia che in combinazione con altri farmaci) come PS
5. file DRUG-IpoL contenente gli ICSR con almeno uno dei suddetti farmaci ipolipemizzanti (evolocumab, alirocumab, ezetimibe e statine) come PS.

Si è scelto di considerare solo i casi dove i farmaci di interesse sono stati riportati come PS in modo da avere la più stretta relazione possibile tra farmaci ed eventi ed escludere i casi dubbi (**Box 4**).

#### Box 4

In ciascun ICSR il segnalatore può indicare se il farmaco inserito è ritenuto:

1. primo sospetto (PS)
2. secondo sospetto (SS)
3. concomitante (C)
4. interagente (I) (per questa evenienza è possibile anche riportare il PT "drug-drug interaction")

Dal dataset REAC è stato ottenuto un file riguardante solo i PT neurologici (REAC-PT). Tutti i file creati sono stati uniti al file DEMO e successivamente uniti tra loro.

#### CALCOLO DEL ROR

Dai diversi file ottenuti nei merge, sono stati ricavati i dati necessari per calcolare il *Reporting Odds Ratio* (ROR) e l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) per:

- 1) aliocumab
- 2) evolocumab
- 3) anticorpi anti-PCSK9 (evolocumab + aliocumab)
- 4) statine (monoterapia e in associazione con altri farmaci)
- 5) farmaci ipolipemizzanti (evolocumab + aliocumab + statine + ezetimibe).

Il ROR è definito come la probabilità che un certo evento si verifichi con uno o più prodotti medici rispetto alla probabilità che lo stesso evento si verifichi con tutti gli altri prodotti medici contenuti nel database. Il calcolo si basa su una tabella 2x2 ed è stato effettuato come segue:

|                              | Almeno un PT neurologico | Tutti gli altri PT |
|------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Farmaco di interesse (PS)    | A                        | B                  |
| Tutti gli altri farmaci (PS) | C                        | D                  |

$$ROR = A * D / B * C$$

Dove:

A = casi che coinvolgono sia la reazione avversa di interesse che il farmaco di interesse

B = casi che coinvolgono il farmaco di interesse, ma non la reazione avversa di interesse

C = casi che riguardano la reazione avversa d'interesse, ma non il farmaco d'interesse

D = casi che non riguardano né il farmaco d'interesse né la reazione avversa d'interesse.

## Risultati

### Revisione della letteratura

In letteratura sono stati identificati articoli relativi alla eventuale associazione tra anticorpi anti-PCSK9 ed eventi avversi neurocognitivi; dall'analisi di tali contributi emergono alcune evidenze su questa possibile associazione (**Tabella 2**).

**Tabella 2** Eventi avversi neurocognitivi riportati negli studi clinici con anticorpi anti-PCSK9.

| Studio                        | Intervento                                                                                                                                                                                                                       | Risultati                                                                                               |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Odissey Options 2</b> [41] | Alirocumab in aggiunta a rosuvastatina (n=145) vs altre terapie ipolipemizzanti in aggiunta a rosuvastatina (n=165)                                                                                                              | Eventi avversi neurocognitivi in 1 paziente (1%) per ogni gruppo                                        |
| <b>Odissey FH 1</b> [42]      | Alirocumab (n=323) vs placebo (n=163) in pazienti con FH eterozigote con o senza storia di eventi CV e C-LDL elevato ( $\geq 100\text{mg/dL}$ per la prevenzione primaria o $\geq 70\text{mg/dL}$ per la prevenzione secondaria) | Eventi avversi neurocognitivi per 2 (0,6%) pazienti in alirocumab e per 2 pazienti (1,2%) in placebo    |
| <b>Odissey Combo 2</b> [43]   | Alirocumab (n=479) vs ezetimibe (n=241), come terapia aggiuntiva a quella massima tollerata con le statine in pazienti ad alto rischio CV con ipercolesterolemia non adeguatamente controllata                                   | Eventi avversi neurocognitivi in 4 (0,8%) pazienti in alirocumab e in 3 (1,2%) pazienti in ezetimibe    |
| <b>Odissey Long Term</b> [3]  | Alirocumab (n=655) vs placebo (n=330) in pazienti con FH eterozigote                                                                                                                                                             | Eventi avversi neurocognitivi nell'1,2% dei pazienti in alirocumab e nello 0,5% dei pazienti in placebo |

>>> Segue

>>> *Continua*

| Studio                    | Intervento                                                                                                                                                                        | Risultati                                                                                                                                        |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Odyssey Japan</b> [44] | Alirocumab (n=144) vs placebo (n=72) in pazienti giapponesi con FH o ad alto rischio CV che richiedevano una terapia farmacologica aggiuntiva per ottenere C-LDL <120 o 100 mg/dL | Eventi avversi neurocognitivi per 143 soggetti (1,5%) nel braccio dell'alirocumab e per 167 soggetti (1,8%) nel braccio del placebo              |
| <b>Fourier</b> [28]       | Evolocumab (n=13.784) vs placebo (n=13.780) in pazienti con malattia CV aterosclerotica e C-LDL ≥70 mg/dL in terapia con statine                                                  | Eventi avversi neurocognitivi per 217 soggetti (1,6%) nel braccio dell'evolocumab e per 202 soggetti (1,5%) nel braccio del placebo              |
| <b>Osler 1 e 2</b> [21]   | Evolocumab più la terapia standard (n=2.976) vs la sola terapia standard (n=1.489) in pazienti con ipercolesterolemia                                                             | Eventi avversi neurocognitivi per 27 soggetti (0,9%) nel braccio dell'evolocumab e per 4 soggetti (0,3%) nel braccio della sola terapia standard |
| <b>EBBINGHAUS</b> [45]    | Evolocumab (n=586) vs placebo (n=618) in pazienti con malattia aterosclerotica CV e C-LDL ≥70mg/dl che ricevono statine                                                           | Eventi avversi neurocognitivi per 11 pazienti (1,9%) nel braccio di evolocumab e per 8 pazienti (1,3%) nel braccio del placebo                   |

In particolare, negli studi OSLER 1 e OSLER 2, sono stati riportati eventi avversi neurocognitivi in 27 soggetti (0,9%) nel braccio in evolocumab e in 4 soggetti (0,3%) nel braccio della sola terapia standard; gli effetti riportati riguardavano delirio, confusione, demenza e disturbi cognitivi, dell'attenzione, del pensiero, e della percezione e disturbi mentali [21]. Anche nello studio FOURIER, sono stati riportati eventi avversi cognitivi tra cui problemi di memoria o difficoltà di concentrazione in 217 soggetti (1,6%) nel braccio dell'evolocumab e in 202 soggetti (1,5%) nel braccio del placebo [26]. Nello studio ODISSEY JAPAN, sono stati riportati disturbi neurocognitivi per 143 soggetti (1,5%) nel braccio dell'alirocumab e per 167 soggetti (1,8%) nel braccio del placebo [44].

Come accennato in precedenza, molti studi non presentavano la classificazione MedDRA per le reazioni avverse e riportavano quest'ultime, genericamente, sotto la dicitura "disordini neurocognitivi" senza ulteriore specifica. Perciò le reazioni avverse neurocognitive sono state selezionate sulla base di quei soli articoli [3, 17, 46] che riportavano, in modo più specifico, gli effetti avversi cognitivi associati all'uso delle statine e degli anticorpi anti-PCSK9, ma soprattutto sulla base dei più comuni disordini associati al declino neurocognitivo come demenza, stato confusionale, amnesia e deficit della memoria [47]. Le reazioni avverse neurocognitive sono state elencate in precedenza nella **Tabella 1** del paragrafo 'MedDRA'.

## EudraVigilance, Vigibase and FAERS: dati Dashboard

I dati raccolti dai database di farmacovigilanza EudraVigilance, Vigibase e FAERS per i farmaci e i PT di interesse sono mostrati nelle **Tabelle 2-4**.

**Tabella 2** Dati dal database FAERS su SOC e PT neurologici per evolocumab ed alirocumab.

|                                          |                          | EVOLOCUMAB<br>(N <sub>TOT</sub> =75.415) | ALIROCUMAB<br>(N <sub>TOT</sub> =16.506) |
|------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Disordini<br/>del Sistema Nervoso</b> | Amnesia                  | 263                                      | 94                                       |
|                                          | Demenza                  | 49                                       | 18                                       |
|                                          | Deficit mentali          | 62                                       | 8                                        |
|                                          | Deficit della memoria    | 800                                      | 198                                      |
|                                          | Disordini cognitivi      | 119                                      | 48                                       |
|                                          | Disturbi dell'attenzione | 107                                      | 30                                       |
|                                          | <b>Totale</b>            | <b>7901</b>                              | <b>2245</b>                              |
| <b>Disordini<br/>psichiatrici</b>        | Delirium                 | 5                                        | 5                                        |
|                                          | Stato confusionale       | 266                                      | 134                                      |
|                                          | Disordini mentali        | 35                                       | 9                                        |
|                                          | Pensiero anormale        | 51                                       | 23                                       |
|                                          | <b>Totale</b>            | <b>2882</b>                              | <b>759</b>                               |

N<sub>TOT</sub>: numero totale di ICSR presenti nel FAERS per il farmaco di interesse come PS.

**Tabella 3** Dati dal database Vigibase su SOC e PT neurologici per evolocumab ed alirocumab.

|                                          |                          | <b>EVOLOCUMAB<br/>(N<sub>TOT</sub>=78.215)</b> | <b>ALIROCUMAB<br/>(N<sub>TOT</sub>=18.199)</b> |
|------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Disordini<br/>del Sistema Nervoso</b> | Amnesia                  | 258                                            | 108                                            |
|                                          | Demenza                  | 45                                             | 18                                             |
|                                          | Deficit mentali          | 54                                             | 7                                              |
|                                          | Deficit della memoria    | 812                                            | 217                                            |
|                                          | Disordini cognitivi      | 118                                            | 58                                             |
|                                          | Disturbi dell'attenzione | 129                                            | 44                                             |
|                                          | <b>Totale</b>            | <b>8172</b>                                    | <b>3079</b>                                    |
| <b>Disordini<br/>psichiatrici</b>        | Delirium                 | 4                                              | 5                                              |
|                                          | Stato confusionale       | 263                                            | 146                                            |
|                                          | Disordini mentali        | 37                                             | 12                                             |
|                                          | Pensiero anormale        | 49                                             | 14                                             |
|                                          | <b>Totale</b>            | <b>2518</b>                                    | <b>902</b>                                     |

*N<sub>TOT</sub>: numero totale di ICSR presenti in Vigibase per il farmaco di interesse come PS.*

**Tabella 4** Dati dal database EudraVigilance su SOC e PT neurologici per evolocumab ed alirocumab.

|                                          |                          | <b>EVOLOCUMAB<br/>(N<sub>TOT</sub>=6.950)</b> | <b>ALIROCUMAB<br/>(N<sub>TOT</sub>=4.040)</b> |
|------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Disordini<br/>del Sistema Nervoso</b> | Amnesia                  | 53                                            | 24                                            |
|                                          | Demenza                  | 16                                            | 17                                            |
|                                          | Deficit mentali          | 13                                            | 6                                             |
|                                          | Deficit della memoria    | 86                                            | 46                                            |
|                                          | Disordini cognitivi      | 34                                            | 21                                            |
|                                          | Disturbi dell'attenzione | 38                                            | 17                                            |
|                                          | <b>Totale</b>            | <b>1245</b>                                   | <b>775</b>                                    |
| <b>Disordini<br/>psichiatrici</b>        | Delirium                 | 2                                             | 3                                             |
|                                          | Stato confusionale       | 45                                            | 30                                            |
|                                          | Disordini mentali        | 10                                            | 8                                             |
|                                          | Pensiero anormale        | 2                                             | 1                                             |
|                                          | <b>Totale</b>            | <b>381</b>                                    | <b>258</b>                                    |

*N<sub>TOT</sub>: numero totale di ICSR presenti in EudraVigilance per il farmaco di interesse come PS.*

## Analisi di disproporzionalità

### FREQUENZE

Nel database FAERS (dal 2015 al 2021) erano presenti 432 segnalazioni che riguardavano l'associazione tra alirocumab, come PS, e almeno un PT neurologico (**Tabella 5**). Il PT più segnalato era il "deficit della memoria" con 135 segnalazioni. Il 63% erano report iniziali e il 37% report di follow-up; il 52,1% si riferiva a soggetti di sesso femminile e il 38,7% a soggetti di sesso maschile, con il dato non riportato nel 9,2% dei casi.

**Tabella 5** Numero di ICSR con la coppia PT neurologici - alirocumab.

| <b>PT</b>                | <b>N</b>   | <b>%</b>     |
|--------------------------|------------|--------------|
| Amnesia                  | 91         | 29,8         |
| Disordini cognitivi      | 43         | 14,1         |
| Demenza                  | 11         | 3,6          |
| Disturbi dell'attenzione | 18         | 5,9          |
| Deficit della memoria    | 135        | 44,3         |
| Deficit mentali          | 7          | 2,3          |
| <b>Totale SOC 1</b>      | <b>305</b> | <b>100,0</b> |

>>> Segue

>>> *Continua*

| PT                          | N          | %            |
|-----------------------------|------------|--------------|
| Stato confusionale          | 111        | 87,4         |
| Delirium                    | 2          | 1,6          |
| Disordini mentali           | 6          | 4,7          |
| Pensiero anormale           | 8          | 6,3          |
| <b>Totale SOC 2</b>         | <b>127</b> | <b>100,0</b> |
| <b>Totale SOC 1 e SOC 2</b> | <b>432</b> | <b>100,0</b> |

Nel database FAERS (dal 2015 al 2021) erano presenti 1.452 segnalazioni che riguardavano l'associazione tra evolocumab e almeno un PT neurologico (**Tabella 6**). Il PT più segnalato era il "deficit della memoria" con 647 segnalazioni. Il 49,4% erano report iniziali e il 50,6% report di follow-up; il 59,4% si riferiva a soggetti di sesso femminile e il 39,3% a soggetti di sesso maschile, con il dato non riportato nell'1,3% dei casi.

**Tabella 6** Numero di ICSR con la coppia PT neurologici - evolocumab.

| PT                          | N            | %            |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| Amnesia                     | 251          | 21,6         |
| Disordini cognitivi         | 108          | 9,3          |
| Demenza                     | 40           | 3,4          |
| Disturbi dell'attenzione    | 80           | 6,9          |
| Deficit della memoria       | 647          | 55,6         |
| Deficit mentali             | 37           | 3,2          |
| <b>Totale SOC 1</b>         | <b>1.163</b> | <b>100,0</b> |
| Stato confusionale          | 227          | 78,5         |
| Delirium                    | 4            | 1,4          |
| Disordini mentali           | 24           | 8,3          |
| Pensiero anormale           | 34           | 11,8         |
| <b>Totale SOC 2</b>         | <b>289</b>   | <b>100,0</b> |
| <b>Totale SOC 1 e SOC 2</b> | <b>1.452</b> | <b>100,0</b> |

Nel database FAERS (dal 2015 al 2021) erano presenti 1.920 segnalazioni che riguardavano l'associazione tra le statine e almeno un PT neurologico (**Tabella 7**). Il PT più segnalato era l'"amnesia" con 554 segnalazioni. Il 73,7% erano report iniziali e il 26,3% report di follow-up; il 47,2% si riferiva a soggetti di sesso femminile e il 44,7% a soggetti di sesso maschile, con l'8,1% non riportato.

**Tabella 7** Numero di ICSR con le coppie PT neurologici - statine.

| PT                          | N            | %            |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| Amnesia                     | 554          | 39,5         |
| Disordini cognitivi         | 173          | 12,3         |
| Demenza                     | 64           | 4,6          |
| Disturbi dell'attenzione    | 157          | 11,2         |
| Deficit della memoria       | 404          | 28,8         |
| Deficit mentali             | 49           | 3,5          |
| <b>Totale SOC 1</b>         | <b>1.401</b> | <b>100,0</b> |
| Stato confusionale          | 414          | 79,8         |
| Delirium                    | 58           | 11,2         |
| Disordini mentali           | 33           | 6,4          |
| Pensiero anormale           | 14           | 2,7          |
| <b>Totale SOC 2</b>         | <b>519</b>   | <b>100,0</b> |
| <b>Totale SOC 1 e SOC 2</b> | <b>1.920</b> | <b>100,0</b> |

Nel database FAERS (dal 2015 al 2021) erano presenti complessivamente 3.859 segnalazioni che riguardavano l'associazione tra tutti i principali farmaci che riducono i livelli dei lipidi (evolocumab + alirocumab + statine sia in associazione che in monoterapia + ezetimibe) e almeno un PT neurologico (**Tabella 8**). Il PT più segnalato era il "deficit della memoria" con 1.196 segnalazioni. Il 63,3% erano report iniziali e il 36,7% report di follow-up; il 52,5% si riferiva a soggetti di sesso femminile e il 41,0% a soggetti di sesso maschile, con il 6,5% non riportato.

**Tabella 8** Numero di ICSR con le coppie PT neurologici - farmaci ipolipemizzanti.

| PT                          | N            | %            |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| Amnesia                     | 909          | 31,3         |
| Disordini cognitivi         | 327          | 11,3         |
| Demenza                     | 119          | 4,1          |
| Disturbi dell'attenzione    | 257          | 8,8          |
| Deficit della memoria       | 1.196        | 41,2         |
| Deficit mentali             | 97           | 3,3          |
| <b>Totale SOC 1</b>         | <b>2.905</b> | <b>100,0</b> |
| Stato confusionale          | 768          | 80,5         |
| Delirium                    | 65           | 6,8          |
| Disordini mentali           | 65           | 6,8          |
| Pensiero anormale           | 56           | 5,9          |
| <b>Totale SOC 2</b>         | <b>954</b>   | <b>100,0</b> |
| <b>Totale SOC 1 e SOC 2</b> | <b>3.859</b> | <b>100,0</b> |

#### REPORTING ODDS RATIO

Di seguito sono riportate le tabelle 2x2 e i rispettivi calcoli dell'ROR (IC 95%) per tutti i farmaci o gruppi di farmaci considerati, come PS.

##### ALIROCUMAB

|                                     | Almeno un PT neurologico | Tutti gli altri PT |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>Alirocumab (PS)</b>              | 432                      | 14.861             |
| <b>Tutti gli altri farmaci (PS)</b> | 213.619                  | 8.255.374          |

$$ROR = A*D/B*C = 3.566.321.568/3.174.591.959 = \mathbf{1,12} \text{ (IC 95\% 1,02-1,24)}$$

##### EVOLOCUMAB

|                                     | Almeno un PT neurologico | Tutti gli altri PT |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>Evolocumab (PS)</b>              | 1.452                    | 67.083             |
| <b>Tutti gli altri farmaci (PS)</b> | 212.599                  | 8.203.152          |

$$ROR = A*D/B*C = 11.910.976.704/14.261.778.717 = \mathbf{0,84} \text{ (IC 95\% 0,79-0,88)}$$

##### Anticorpi anti-PCSK9

|                                     | Almeno un PT neurologico | Tutti gli altri PT |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>Anti-PCSK9 (PS)</b>              | 1.884                    | 81.944             |
| <b>Tutti gli altri farmaci (PS)</b> | 212.167                  | 8.188.291          |

$$ROR = A*D/B*C = 15.426.740.244/ 17.385.812.648 = \mathbf{0,89} \text{ (IC 95\% 0,85-0,93)}$$

##### STATINE

|                                     | Almeno un PT neurologico | Tutti gli altri PT |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>Statine (PS)</b>                 | 1.920                    | 51.819             |
| <b>Tutti gli altri farmaci (PS)</b> | 212.131                  | 8.218.146          |

$$ROR = A*D/B*C = 15.779.358.720/10.992.416.289 = \mathbf{1,4} \text{ (IC 95\% 1,37-1,5)}$$

##### IpoCT

|                                     | Almeno un PT neurologico | Tutti gli altri PT |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>IpoCT (PS)</b>                   | 3.859                    | 136.813            |
| <b>Tutti gli altri farmaci (PS)</b> | 210.192                  | 8.133.422          |

*IpoCT: tutti i farmaci ipolipemizzanti considerati*

$$ROR = A*D/B*C = 31.386.875.498/28.756.998.096 = \mathbf{1,09} \text{ (IC 95\% 1,06-1,13)}$$



Si osserva una disproporzionalità statisticamente significativa per alirocumab (ROR 1,12), che non era presente per evolocumab (ROR 0,84) e per i due farmaci valutati insieme (ROR 0,89). Da sottolineare il numero degli ICSR ricevuti per evolocumab 4,5 volte superiore rispetto a quelli per alirocumab. Le statine, considerate come classe, risultavano associate a una maggiore segnalazione di effetti avversi neurologici rispetto a tutti gli altri farmaci (ROR 1,4).

## Discussione

Recentemente, è emersa una preoccupazione relativa a una potenziale associazione tra anticorpi anti-PCSK9 ed eventi avversi neurocognitivi, anche in relazione alle evidenze e alle raccomandazioni FDA sulla capacità delle statine di indurre questo tipo di effetti avversi. Lo scopo della presente analisi era di effettuare una valutazione utilizzando i database di farmacovigilanza.

Mediante accesso Dashboard sono state valutate le frequenze di segnalazione di eventi avversi neurocognitivi ritenuti associati alla somministrazione dei due anticorpi monoclonali anti-PCSK9. Nel database europeo EudraVigilance erano presenti 1.626 segnalazioni per evolocumab e 1.033 segnalazioni per alirocumab. Nel database dell'OMS Vigibase erano presenti 11.251 segnalazioni per evolocumab e 3.420 segnalazioni per alirocumab. Nel database americano FAERS erano presenti 10.783 segnalazioni per evolocumab e 3.004 segnalazioni per alirocumab. Il numero di ICSR era decisamente superiore per evolocumab, probabilmente in relazione al maggiore uso del farmaco rispetto ad alirocumab; infatti, il numero totale di segnalazioni presenti nei database per questi farmaci era rispettivamente di 75.415 (FAERS), 78.215 (Vigibase), 6.950 (EudraVigilance) per evolocumab e 16.506 (FAERS), 18.199 (Vigibase), 4.040 (EudraVigilance) per alirocumab.

Il ROR calcolato nell'analisi del segnale è risultato essere 0,84 per evolocumab e 1,12 per alirocumab; entrambi i risultati erano statisticamente significativi, ma di verso opposto per la presenza di una disproporzionalità solo per il secondo, nonostante questi farmaci abbiano lo stesso meccanismo d'azione. Diversa era anche la distribuzione percentuale dei singoli PT: ad es. l'amnesia rappresentava il 21,1% delle segnalazioni dei PT neurologici considerati per alirocumab vs il 17,3% per evolocumab; lo stato confusionale rappresentava il 25,7% per alirocumab vs il 15,6% per evolocumab; i deficit della memoria rappresentavano il 31,3% per alirocumab vs il 44,6% per evolocumab; i disturbi dell'attenzione rappresentavano il 4,2% per alirocumab vs il 5,5% per evolocumab; i disordini mentali rappresentavano l'1,4% per alirocumab vs il 2,5% per evolocumab; il pensiero anormale rappresentava l'1,9% per alirocumab vs il 2,3% per evolocumab.

Il ROR complessivo per i due anticorpi anti-PCSK9 era anch'esso <1 (0,89), essendo predominante il valore calcolato per evolocumab, perché sostanzialmente da un numero superiore di ICSR, portando alla conclusione di una assenza di disproporzionalità per questa classe di farmaci.

Il ROR per le statine era 1,4, statisticamente significativo, e di senso inverso rispetto a quello della classe degli anti-PCSK9, a supporto dell'ipotesi che eventuali effetti cognitivi non siano esclusivamente legati all'entità della riduzione dei lipidi. Questo valore era anche superiore al ROR calcolato per tutti gli ipolipemizzanti considerati, all'interno dei quali la disproporzionalità per le statine potrebbe essere stata diluita da risultati meno marcati o di effetto contrario. Il ROR per le statine deve tuttavia essere valutato tenendo in considerazione anche che l'analisi è effettuata sull'arco temporale 2015-2021, mentre la prima statina (lovastatina) è stata commercializzata nel 1987. Per confermare o smentire questo risultato, il ROR per le statine è stato calcolato anche sui dati dashboard del FAERS considerando quindi tutte le segnalazioni dei PT neurologici di interesse presenti nel database (dati non mostrati) dalla prima segnalazione per le statine; è stato ottenuto un valore statisticamente significativo (ROR 1,7; IC 95% 1,67-1,73) addirittura maggiore di quello osservato con i dati grezzi del FAERS, confermando l'evidenza di una associazione tra statine ed eventi avversi neurologici.

In un'altra analisi delle segnalazioni spontanee (*Individual Case Safety Report*, ICSR), condotta sul database Eudravigilance, è emerso che il 22,7% di tutti gli ICSR in cui

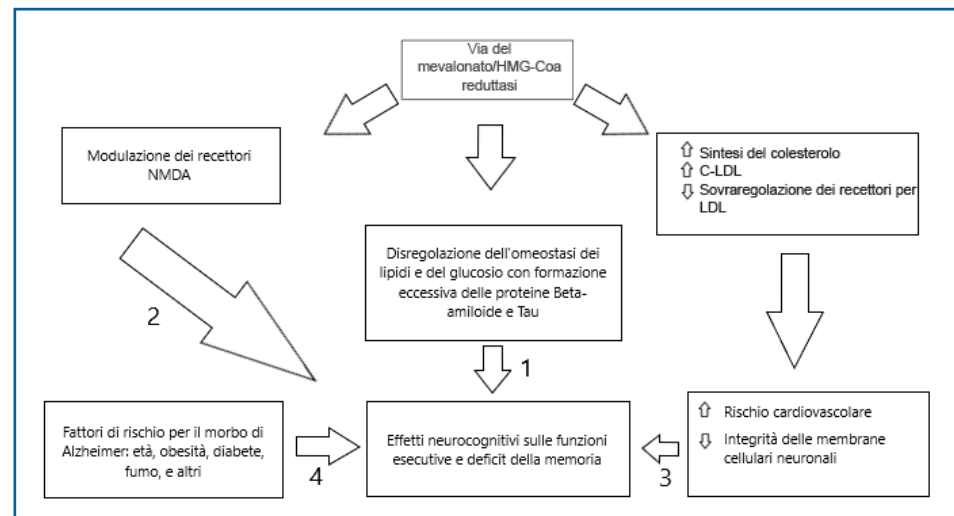
erano coinvolti come farmaci sospetti alirocumab ed evolocumab descrivevano l'occorrenza di ADR neuropsichiatriche. Gli effetti maggiormente riportati erano cefalea, vertigini, disturbi della memoria, parestesia e amnesia [48]. Il calcolo del ROR per i due farmaci considerati insieme non ha prodotto risultati statisticamente significativi (ROR SOC1 1,02 NS; ROR SOC2 1,12 NS).

Pertanto, sulla base dei risultati ottenuti nella presente analisi di disproporzionalità sul FAERS e in quella di Di Mauro su EudraVigilance [48], non è stato possibile trarre conclusioni definitive sulla potenziale associazione tra anticorpi anti-PCSK9 e PT neurologici identificati, sebbene sia sembrato prevalere l'ipotesi di una mancanza di correlazione. Anche in presenza di una associazione (ROR >1 per alirocumab), gli effetti avversi neurologici associati a questi farmaci si presenterebbero con una frequenza molto bassa; infatti, dai risultati degli studi clinici inclusi nella revisione di Yuet e colleghi, l'incidenza degli eventi avversi neurocognitivi con alirocumab o evolocumab variava dallo 0% al 15,4% [17]. Tuttavia, da questi trial sono emerse evidenze contrastanti; come riportato nella **Tabella 2** gli studi clinici hanno riportato effetti avversi neurocognitivi associati all'uso degli anticorpi anti-PCSK9 ma senza differenze rilevanti con il placebo.

Lo studio EBBINGHAUS è uno studio randomizzato controllato con placebo che ha valutato la funzione cognitiva dei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e C-LDL  $\geq 70$  mg/dL trattati per 19 mesi con evolocumab in aggiunta alla terapia con statine vs placebo+statine. Questo studio costituisce la prima valutazione prospettica sulla possibile associazione tra inibitori della PCSK9 e funzione cognitiva che ha utilizzato uno strumento *ad hoc*, il CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). Si tratta di un test computerizzato che utilizza la tecnologia digitale *touch screen*. La funzione esecutiva e gli end point secondari di memoria di lavoro, funzione memoria e velocità psicomotoria sono stati valutati al basale e a intervalli temporali predefiniti. Il test CANTAB è stato applicato all'inizio, a 24 settimane, annualmente e al termine dello studio. Alla visita finale, i partecipanti allo studio hanno anche completato un'autovalutazione della cognizione, utilizzando la scala ECog (*Everyday Cognition*) in una versione a 23 item, che valuta la memoria e le funzioni esecutive come la pianificazione, l'organizzazione e l'attenzione. Eventi avversi neurocognitivi come problemi di memoria o difficoltà di concentrazione sono stati riportati in 11 pazienti (1,9%) trattati con evolocumab e in 8 pazienti (1,3%) in placebo, senza differenze significative nei punteggi dei due test applicati [17].

Se la riduzione marcata del C-LDL predisponga agli eventi avversi neurocognitivi è ancora da stabilire, anche alla luce dei nostri risultati che suggeriscono la possibilità che le statine inducano alterazioni neurologiche. In merito alla eziopatologia di queste manifestazioni iatrogene, sono stati proposti differenti meccanismi biochimici (**Figura 3**). Il ruolo del colesterolo a livello del sistema nervoso centrale rimane un punto chiave

**Figura 3** Meccanismi proposti e possibili eventi avversi neurocognitivi da inibitori della PCSK9.  
HMG-CoA: 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA;  
C-LDL: colesterolo delle lipoproteine a bassa densità;  
NMDA: N-metil-D-aspartato;  
PCSK9: proproteina convertasi subtilisina-kexina tipo 9 [17].



di discussione. L'elevata riduzione dei livelli di colesterolo potrebbe influenzare le funzioni essenziali dei neuroni le cui membrane cellulari e la mielina sono costituite da colesterolo e altri lipidi [17]. Infatti, il colesterolo è un componente principale della mielina, la guaina lipidica che svolge un ruolo essenziale nella segnalazione cellulare e nell'integrità della barriera emato-encefalica. È quindi almeno biologicamente plausibile che l'abbassamento del colesterolo sierico possa avere un impatto sulla funzionalità cerebrale, in particolare nella segnalazione cellulare. Inoltre, la riduzione del colesterolo sierico può anche aumentare la permeabilità della barriera ematoencefalica, esponendo il cervello alle tossine che normalmente vengono bloccate [29]. In base a questi meccanismi che interferiscono con l'omeostasi del colesterolo, è stato ipotizzato un rischio elevato di alterazioni neurologiche anche per gli inibitori della PCSK9 che abbassano drasticamente il C-LDL.

Le patologie neurovegetative, come la malattia di Alzheimer, sono caratterizzate da alterazioni dell'omeostasi del colesterolo nel sistema nervoso centrale. È stato proposto un coinvolgimento della PCSK9 nella genesi di questa forma di demenza collegando gli effetti sul colesterolo all'impatto sulla malattia, quali la riduzione dell'espressione di apoE2 con promozione dell'apoptosi neuronale, la riduzione dell'espressione del LDLR per cui l'assenza di PCSK9 induce la produzione di beta-amiloide, la riduzione del numero di cellule CD 11b<sup>+</sup>/CD45<sup>ALTA</sup> per cui la somministrazione di un anti-PCSK9 attenua l'aggregazione di beta-amiloide e la neuroinfiammazione [17]. Il passo limitante per la produzione della beta-amiloide è il taglio proteolitico di APP (*Amyloid Precursor Protein*) da parte dell'enzima 1 (*Beta-Site APP-Cleaving Enzyme*, BACE 1) e sembra che PCSK9 contribuisca ad aumentare i livelli di tale enzima. Picard e collaboratori, nel loro studio, hanno notato che le autopsie cerebrali in pazienti con malattia di Alzheimer presentavano elevati livelli di RNA messaggero e di molecole di PCSK9 nella corteccia frontale; inoltre, le concentrazioni di PCSK9 nel liquido cerebrospinale erano significativamente più alte nei pazienti con malattia di Alzheimer rispetto ai controlli (pazienti privi di lesioni neurologiche e non affetti dalla malattia di Alzheimer) [49].

D'altra parte, la mancanza di un evidente effetto neurocognitivo da parte degli inibitori di PCSK9 è probabilmente spiegabile dalla presenza della barriera emato-encefalica, che isola il SNC dal compartimento periferico, con la conseguenza che i livelli plasmatici di colesterolo in periferia non necessariamente riflettono quelli cerebrali [50]. A supporto di questo concetto, nello studio con i portatori di varianti genetiche associate a perdita di funzione di PCSK9, un'esposizione a livelli molto bassi di C-LDL per tutto il corso della vita, non è stata associata all'instaurarsi di disturbi neurocognitivi [51, 52]. Inoltre, la barriera emato-encefalica limita l'accesso al SNC sia di PCSK9 [53] e a maggior ragione di molecole a più elevato peso molecolare come gli anticorpi monoclonali alirocumab ed evolocumab.

I risultati degli studi riportati dimostrano la non comune e ancora discussa occorrenza di effetti avversi neurocognitivi associati all'uso degli anticorpi anti-PCSK9, ma un problema importante è rappresentato, tuttavia, dalla mancanza di una definizione standardizzata di questi effetti indesiderati neurocognitivi; infatti la maggior parte degli studi (tranne lo studio EBBINGHAUS) ha effettuato stime basate su sintomi neurologici auto-rapportati dai pazienti piuttosto che su strumenti appropriati e standardizzati per testare la funzione cognitiva. Inoltre, la durata nella maggior parte degli studi era troppo breve per rilevare eventuali declini definitivi della funzione cognitiva. Per ottenere evidenze più robuste sono, quindi, necessari ulteriori studi che abbiano una durata maggiore e in cui gli effetti neurocognitivi siano l'end point primario. Inoltre, altri studi dovrebbero essere condotti per determinare se questi farmaci accelerano il declino cognitivo nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer o altre forme di demenza, in modo da evitarne, ove possibile, la prescrizione in questi soggetti.

La presente ricerca ha riportato evidenze derivanti da attività di farmacovigilanza, che rappresentano le principali fonti di informazioni sulle reazioni avverse ai medicinali grazie alla grande quantità di dati presenti nei database delle agenzie regolatorie europee, americane e mondiali. Inoltre, l'analisi di disproporzionalità sui dati grezzi scaricati dal FAERS ha consentito di quantificare le potenziali associazioni e ha offerto l'opportunità di un confronto tra classi di farmaci ipolipemizzanti. Sono tuttavia pre-

senti alcune limitazioni: la scarsa qualità dei dati del database FAERS (casi duplicati, dati mancanti e alta percentuale di ICSR da parte dei *consumer*) che potrebbe aver distorto il calcolo dei ROR, e ha reso impossibile condurre analisi stratificate per sesso ed età. Il principale limite è dato dall'*under-reporting*, un fenomeno intrinseco che interessa tutti i sistemi di farmacovigilanza e che è dovuto a vari fattori causali, tra i quali la non adeguata conoscenza delle finalità della segnalazione e degli strumenti disponibili e che coinvolge tutti i potenziali segnalatori, medici, farmacisti e pazienti. L'*under-reporting*, di dimensioni non note, potrebbe alterare qualsiasi evidenza che emerge dall'analisi delle segnalazioni spontanee.

## Conclusioni

Gli anticorpi anti-PCSK9 hanno dimostrato una grande efficacia nella riduzione dei livelli del C-LDL e del rischio cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia. Sono generalmente ben tollerati, anche per quanto riguarda reazioni avverse comuni per altri farmaci ipocolesterolemizzanti, quale ad es. la miopatia. Tuttavia, è emersa una preoccupazione legata alla potenziale associazione tra questi nuovi farmaci e la funzione neurocognitiva, che ha spinto la FDA, nel 2014, a richiedere ai produttori di valutare questa possibile ma non comune correlazione [31].

I risultati della presente analisi sembrano non supportare la presenza di una relazione causale tra questi farmaci e le reazioni avverse neurocognitive, quando vengono considerate insieme le segnalazioni dei due anticorpi monoclonali, mentre contemporaneamente sembra confermata la capacità delle statine di indurre effetti avversi neurocognitivi. Queste alterazioni funzionali sono difficili da diagnosticare soprattutto nel breve termine, a causa della mancanza di una loro definizione standardizzata e oggettiva. Anche le evidenze dagli studi clinici riguardano nella maggior parte dei casi la raccolta degli eventi avversi occorsi durante la sperimentazione, senza l'utilizzo di strumenti diagnostici appropriati.

Quindi sono necessari ulteriori studi *ad hoc* e con una durata di esposizione maggiore per ottenere evidenze più solide sulla sicurezza neurocognitiva di questi farmaci e per guidare al meglio la decisione clinica sulle terapie ipolipemizzanti. Parallelamente bisognerebbe anche studiare ed approfondire gli eventuali meccanismi fisiopatologici e molecolari alla base delle modificazioni neurocognitive iatrogene di molecole ipolipemizzanti.

## Bibliografia

- [1] Najam O, Lambert G, Ray KK. The past, present and future of lipid lowering therapy. *Clinical Lipidology*. 2015; 10(6):481-498.
- [2] Paolo Larizza. Trattato di medicina interna. Piccin. 1979.
- [3] Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. *Atherosclerosis*. 2018; 278: 307-314.
- [4] Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15 year death rate in the seven countries study. *American Journal of Epidemiology*. 1986; 124(6): 903-915.
- [5] Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365:2255-2267.
- [6] The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. 1984; 251(3): 351-364.
- [7] Tiwari V, Khokhar M. Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance. *European Journal of Pharmacology*. 2014; 741:156-170.
- [8] Tyagi S, Gupta P, Saini AS, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2011; 2(4):236-240.
- [9] Kim NH, Kim SG. Fibrates Revisited: Potential Role in Cardiovascular Risk Reduction. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020; 44: 213-221.
- [10] Pedersen TR. The Success Story of LDL Cholesterol Lowering. *Circulation Research*. 2016; 118: 721-731.
- [11] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005; 366(9493): 1267-78.
- [12] Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015; 9: 758-769.
- [13] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354: 1264-1272.
- [14] Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, et al. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: 2833-2842.
- [15] Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiology*. 2017; 2: 598-607.
- [16] Casolo G, Giustini S, Lena F, et al. Gestire l'ipercolesterolemia ad alto rischio. *Toscana Medica* 2016; 5.
- [17] Yuet WC, Ebert D, Jann M. Neurocognitive effects associated with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitor use: a narrative review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2021; 12: 1-12.

- [18] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372(16): 1489-99.
- [19] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372(16): 1500-1509.
- [20] Casula M, Tragni E, Catapano AL, et al. Cardiovascular Events with PCSK9 Inhibitors: an Updated Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Pharmacological Research*. 2019; 143: 143-150.
- [21] Knodel LC, Talbert RL. Adverse Effects of Hypolipidaemic Drugs. *Medical Toxicology*. 1987; 2: 10-32.
- [22] Muscari A, Puddu GM, Puddu P. Lipid-Lowering Drugs: Are Adverse Effects Predictable and Reversible? *Cardiology*. 2002; 97: 115-121.
- [23] Perault MC, Fiebre JL, Deyean C. Cytolytic hepatic damage caused by ciprofibrate. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 1992; 16: 609.
- [24] Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. *International Journal of Clinical Practice*. 2008; 62(1): 88-96.
- [25] Kaddouraa R, Orabia B, Salamb AM. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies: an evidence-based review and update. *Journal of Drug Assessment*. 2020; 9: 129-144.
- [26] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2018; 379(22): 2097-2107.
- [27] Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World Journal of Cardiology*. 2017; 9(2): 76-91.
- [28] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, FOURIER Steering Committee and Investigators, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376(18): 1713-1722.
- [29] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>. Last access on September 2021.
- [30] Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 Inhibitors and Neurocognitive Adverse Events: Exploring the FDA Directive and a Proposal for N-of-1 Trials. *Drug Safety*. 2015; 38: 519-526.
- [31] <https://www.wsj.com/articles/SB10001424052702304732804579425612487904436>. Last access on September 2021.
- [32] Posvar EL, Radulovic LL, Cilla DD, et al. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMGCoA reductase, in healthy subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1996; 36: 728-731.
- [33] Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *The American Journal of Medicine*. 2000; 108: 538-546.
- [34] Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, et al. Statin-Associated Memory Loss: Analysis of 60 Case Reports and Review of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 871-880.
- [35] Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Translational Neurodegeneration*. 2018; 7(5): 1-11.
- [36] Introductory Guide MedDRA Version 14.0.
- [37] <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>. Last access on June 2021.
- [38] <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>. Last access on June 2021.
- [39] <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>. Last access on June 2021.
- [40] <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-latest-quarterly-data-files>. Last access on June 2021.
- [41] Farnier M, Jones P, Severance R, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016; 244: 138-146.
- [42] Kastelein J, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*. 2015; 36(43): 2996-3003.
- [43] Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *European Heart Journal*. 2015; 36(19): 1186-1194.
- [44] Teramoto T, Kobayashi M, Tasaki H, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or at High Cardiovascular Risk With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Statins – ODYSSEY JAPAN Randomized Controlled Trial. *Circulation Journal*. 2016; 80(9): 1980-1987.
- [45] Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy—A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clinical Cardiology*. 2017; 40(2): 59-65.
- [46] Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. for the LAPLACE-2 Investigators. Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate or High-Intensity Statin Therapy on C-LDL Lowering in Patients With Hypercholesterolemia. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311: 1870-1882.
- [47] <https://www.psychguides.com/neurological-disorders/cognitive/>. Last access on September 2021.
- [48] Di Mauro G, Zinzi A, Scavone C, et al. PCSK9 Inhibitors and Neurocognitive Adverse Drug Reactions: Analysis of Individual Case Safety Reports from the Eudravigilance Database. *Drug Safety*. 2021; 44: 337-349.
- [49] Picard C, Poirier A, Belanger S, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in Alzheimer's disease: A genetic and proteomic multi-cohort study. *PLOS ONE*. 2019; 14(8): 1-18.
- [50] Olsson AG, Angelin B, Assmann G et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *Journal of Internal Medicine*. 2017; 281: 534-553.
- [51] Mefford MT, Rosenson RS, Cushman M, et al. PCSK9 Variants, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Neurocognitive Impairment: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study (REGARDS). *Circulation*. 2018; 137: 1260-1269.
- [52] Paquette M, Saavedra YGL, Poirier J, et al. Loss of-Function PCSK9 Mutations Are Not Associated With Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2018; 31: 90-96.
- [53] Rousselet E, Marcinkiewicz J, Kriz J, et al. PCSK9 reduces the protein levels of the LDL receptor in mouse brain during development and after ischemic stroke. *Journal of Lipid Research*. 2011; 52: 1383-1391.