

# PCSK9 İnhibitörleri

Dr. Erdem Bal

## PCSK9 İnhibitörleri

**Hazırlayan:** Dr. Erdem Bal

### Giriş

2024 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kongresi, PCSK9 inhibitörlerinin etkilerini derinlemesine inceleyen çeşitli araştırmalara ev sahipliği yaptı. Ateroskleroz ile LDL kolesterol arasında bir nedensellik ilişkisi kanıtlanmıştır. Bu nedenle, mevcut tüm kılavuzlarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde temel yaklaşım, LDL kolesterol seviyelerinin mümkün olan en düşük seviyeye indirilmesidir.

Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde önemli bir yere sahip olan bu tedavi seçeneği, son yıllarda elde edilen bulgularla birlikte yeni perspektifler sunmaktadır. Kongrede sunulan çalışmalar, PCSK9 inhibitörlerinin obezite üzerindeki etkileri, sorumlu olmayan koroner arterlerdeki etkileri ve karotis arter üzerindeki değişiklikler gibi konuları kapsamlı bir şekilde ele aldı. Ayrıca, sosyoekonomik gruplar arasında tedaviye erişim ve sağlık sonuçlarındaki farklılıklar da incelendi. Bu bağlamda, PCSK9 inhibitörlerinin etkinliği ve güvenilirliği hakkında yeni bilgiler elde edilerek, klinik uygulamalara yönelik önemli çıkarımlar yapılmıştır.

Bu bölümde bu çalışmaları özetlemeye çalıştık.

### 1. *Cardiovascular Efficacy of Evolocumab in Patients with Obesity: Updates from FOURIER Trial*

**Çalışmanın Amacı:** FOURIER (Yüksek Riskli Hastalarda PCSK9 İnhibisyonu ile İleri Kardiyovasküler Sonuçlar Araştırması) çalışması, evolokumabın LDL-c seviyelerini düşürdüğünü ve ASCVD'ye sahip yüksek riskli hastalarda plaseboya kıyasla MACE riskini azalttığını göstermesine rağmen PCSK9 inhibitörlerinin farklı BMI aralığındaki hastalardaki etkinliği hala net değildir. Bu çalışmada FOURIER çalışmasının alt grup analizinde evolokumabın etkinliği başlangıçtaki BMI'ye göre değerlendirilmiştir.

### Çalışmanın Tasarımı:

FOURIER çalışması, stabil ASCVD'ye sahip (önceki MI, önceki inme veya semptomatik periferik arter hastalığı) 27.564 hasta arasında gerçekleştirilen, uluslararası, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 randomize kontrollü çalışmadır. Hastalar yüksek veya orta yoğunluklu statin tedavisine rağmen LDL-c  $\geq 70$  mg/dL ( $\geq 1.8$  mmol/L) veya non-HDL-c  $\geq 100$  mg/dL ( $\geq 2.6$  mmol/L) değerlerine sahiptiler. Katılımcılar, iki haftada bir 140 mg veya dört haftada bir 420 mg subkutan evolokumab veya buna uygun plasebo almak üzere rastgele seçilmiştir. Medyan takip süresi 2.2 yıldır. Bazal olarak 5012 hastanın (%18) BMI'si  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> ve 3446 hastanın (%13) BMI'si  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> idi.

**Primer sonlanım noktası,** KV ölüm, MI, inme, stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye yatış veya koroner revaskülarizasyonu içeren bir bileşik sonuç olarak tanımlanan MACE idi.

**Sekonder sonlanım noktası** ise KV ölüm, MI veya inmeden oluşan bir bileşik sonuçtu.

**Sonuç:** Çalışmanın plasebo kolunda, 3 yılda birincil etkinlik sonlanım noktası olan MACE riski, artan BMI ile birlikte arttı. Örneğin, BMI'si  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda, BMI'deki her 5 birimlik artış için risk %8 oranında arttı (düzeltilmiş HR: 1.08; %95 GA: 1.02–1.15).

Evolokumab ile tedavi edilen hastalar arasında, plasebo ile düzeltilmiş ortalama yüzdesel değişim, başlangıç BMI'si  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda (%–53) ve BMI'si  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda (%–60) benzerdi.

Başlangıç BMI'yi sürekli bir değişken olarak analiz edildiğinde, 3 yıl içinde evolokumabın plasebo üzerindeki primer sonlanım noktası riskine olan tedavi etkisinin, BMI'si  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda en yüksek olduğu görüldü (BMI'daki her 5 birimlik artış için P değeri=0.025). Üç BMI kategorisi ( $< 30.0$ ;  $30.0$ – $34.9$ ; ve  $\geq 35.0$  kg/m<sup>2</sup>) arasında, evolokumab ile plasebo karşılaştırıldığında 3 yıl içinde primer sonlanım noktasındaki risk azalması, en yüksek BMI'ye sahip hastalarda en fazlaydı (HR: 0.71; %95 GA: 0.59–0.86; mutlak risk azalması: %5.7; NNT: 18).

Özetle FOURIER alt grup analizinde, ASCVD'ye sahip yüksek riskli hastalar arasında evolokumabın plasebo ile karşılaştırıldığında klinik etkinliğinin obezitesi olan hastalarda (özellikle BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> olanlarda) daha yüksek olduğu gösterildi.

### 2- *Primary Results of SLICE-CEA CardioLink-8: A Randomized Trial of Evolocumab on Carotid Artery Atherosclerotic Plaque Characteristics in People with Asymptomatic High-Risk Carotid Stenosis*

**Çalışmanın Amacı:** Statinler, karotis plağı hassasiyetini ve iskemik inme riskini azalttığı önceki çalışmalarda gösterilmiş olup, PCSK9 inhibitörleri de LDL-c seviyelerini ve yaygın ASCVD (Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık) olan hastalarda inme dahil iskemik olayların riskini azalmaktadır. Ancak, LDL-c seviyesinin PCSK9 inhibitörleri kullanılarak düşürülmesinin, asemptomatik, ciddi karotis arter stenozu olan hastalarda plak özelliklerini ve hassasiyetini olumlu yönde değiştirip

değiştirmediği net değildir.

**Çalışmanın Tasarımı:** SLICE-CEA CardioLink-8 çalışması, Kanada'da gerçekleştirilen, çok merkezli, açık etiketli, kr-sonuçlu, faz 4 Randomize Kontrollü Çalışma olup, ılımlı ila yüksek yoğunlukta statin tedavisi gören veya belgelenmiş statin intoleransı olan, asemptomatik, tek taraflı, ciddi (%70–99) karotis arter stenozu ve en az bir yüksek risk faktörü (rneğin, yakın zamanda inme, T2D, böbrek fonksiyon bozukluğu) bulunan 63 hastayı ( $\geq 40$  yaş) içermektedir. Katılımcılar, mevcut tıbbi tedaviye ek olarak, 26 hafta boyunca her iki haftada bir 140 mg subkutan evolocumab veya standart tedavi için rastgele ayrılmıştır.

**Birincil sonlanım noktası,** tedavi başlangıcından sonuna kadar MRG ile ölçülen lipid açısından zengin nekrotik ekirdek (LRNC) hacmindeki değişimdi.

**İkincil sonlanım noktaları** ise, MRG ile ölçülen damar duvarı ve damar lümen hacimlerindeki değişikliklerdi.

#### **Sonuç:**

6 ay sonunda, başlangıçtan itibaren LRNC hacmindeki değişim, evolocumab ile tedavi edilen hastalarda  $-8.4 \text{ mm}^3$ , standart bakım alan hastalarda ise  $64.9 \text{ mm}^3$  idi ( $P=0.017$ ).

Birincil sonlanım noktasının bileşenleri damar duvarındaki plak içi kanama (IPH) hacmi ve damar duvarı lipid hacmiydi. Evolocumab ve standart bakım grupları arasında bu iki bileşendeki değişim açısından anlamlı farklılıklar vardı (her ikisi için  $P \leq 0.037$ ), evolocumab tedavisi, damar duvarı lipid hacminde başlangıca göre belirgin bir azalma ile sonuçlandı. Alt grup analizleri, evolocumabın birincil sonlanım noktası üzerindeki tedavi etkisinin, cinsiyet, yaş, başlangıç LDL-c seviyeleri veya başlangıçta IPH varlığı gibi alt gruplara göre tutarlı olduğunu gösterdi (tüm etkileşimler için  $P > 0.05$ ).

İkincil sonlanım noktaları (damar duvarı ve lümen hacimlerindeki değişiklikler) tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermedi (her ikisi için  $P > 0.05$ ).

6 ay boyunca, evolocumab grubundaki daha az hasta, standart bakım grubuna kıyasla LRNC ve damar duvarı lipid hacimlerinde ilerleme gösterdi (her ikisi için  $P \leq 0.013$ ).

Özetle bu çalışmada, 6 aylık evolocumab tedavisinin, asemptomatik, ciddi, yüksek riskli karotis arter stenozu olan hastalarda MRG ile llen LRNC'nin gerilemesine ve hastalık ilerlemesinin yavaşlamasına neden olduğunu göstermiştir.

### **3- The impact of discontinuing proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors on clinical outcomes: a comprehensive retrospective study in the Japanese population**

**Çalışmanın Amacı:** Çalışma, PCSK9 inhibitörlerini devam ettiremeyen hastaları araştırmayı amaçlamaktadır ve finansal veya diğer nedenlerle tedaviyi kesenler üzerine odaklanmaktadır.

**Çalışmanın Tasarımı:** Temmuz 2016 ile Aralık 2023 arasında PCSK9 inhibitörleri alan 205 Japon hastaya odaklanmıştır. PCSK9 inhibitörlerini devam ettiren veya kesen hastaların klinik sonuçları kapsamlı bir şekilde karşılaştırılmıştır.

**Birincil sonlanım noktası,** kardiyovasküler ölüm, koroner revaskülarizasyon, hedef lezyon revaskülarizasyonu (TLR) ve fatal veya non-fatal miyokard enfarktüsü (MI) dahil olmak üzere majör olumsuz kardiyovasküler olaylardır (MACE).

**Sonuç:** 205 hasta arasında (medyan yaş: 69 yıl; %68 erkek), medyan takip süresi 413 gündü. Bir yıl sonunda, medyan LDL-C  $43 \text{ mg/dL}$  idi ve 158 hasta (%77) LDL-C  $< 70 \text{ mg/dL}$  hedefine ulaştı. Takip süresince, %64 (131 hasta) PCSK9 inhibitörlerini devam ettirirken, %36 (74 hasta) tedaviyi sonlandırdı. Tedaviyi kesen grubun %30'u (22 hasta) finansal sorunları, %24' (18 hasta) klinik stabiliteyi ve %12'si (9 hasta) hasta tercihlerini belirtti. Çok değişkenli Cox regresyon analizi, PCSK9 inhibitörlerini kesen grubun, tedaviye devam eden gruba göre daha yüksek bir MACE insidansına sahip olduğunu ortaya koydu (risk oranı: 1.84; %95 güven aralığı: 1.02 ila 3.55;  $P=0.05$ ).

Özetle bu çalışma, PCSK9 inhibitörlerinin finansal veya diğer nedenlerle kesilmesinin MACE riskini artırdığını işaret etmektedir.

### **4- Lipid goal attainment across baseline socioeconomic and clinical factors comparing an "inclisiran first" implementation strategy and usual care: subgroup analysis of VICTORION INITIATE**

**Çalışmanın Amacı:** Sağlık hizmetlerinde eşişsizliklerle ilişkilendirilebilecek alt gruplarda "inclisiran ilk" uygulama stratejisinin (IF) standart bakım (UC) ile karşılaştırıldığında etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek.

**Çalışma Tasarımı:** VICTORION INITIATE, ABD'nin 20 eyaletinde 45 farklı kliniğin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. ASCVD olan hastalar, 1:1 oranında (sigorta durumuna göre stratifiye edilmiş) açık etiketli inclisiran  $284 \text{ mg}$  (0, 90 ve  $270 \text{ mg}$  günlerde) ve standart bakım (UC) veya yalnızca standart bakım alacak şekilde randomize edilmiştir. Önceden belirlenmiş alt gruplarda (ırk, etnik köken, cinsiyet, böbrek fonksiyonu ve statin yoğunluğu) ve gelir seviyesine göre (post-hoc analiz) IF ve UC için etkinlik ve güvenlik sonlanım noktaları karşılaştırılmıştır.

**Sonuç:** Çalışma, 450 hastayı randomize etmiştir. Başlangıçtaki demografik ve klinik parametreler, çalışma kolları arasında dengeli bulunmuştur. Tüm alt gruplarda, IF ile UC karşılaştırıldığında IF grubunda 330. günde daha fazla hasta LDL-C hedeflerine ulaştı.

UC kolu içinde, **LDL-C <70 mg/dL ve <55 mg/dL** hedeflerine ulaşan hasta oranları sırasıyla beyaz olmayanlar için %8.8 ve %2.9, Hispanikler için %10.5 ve %2.6 iken, beyazlar için %24.6 ve %10.2, Hispanik olmayanlar için ise %24.9 ve %10.3'tü.

IF alan hastalarda bu alt gruplar için LDL-C hedeflerine ulaşımında farklılık gözlemlenmedi. UC ile karşılaştırıldığında, IF alt gruptan bağımsız olarak başlangıçtan 330. güne kadar diğer lipidler ve lipoproteinlerde daha büyük ortalama yüzdellik değişim sağlamıştır. Tedavi kaynaklı olumsuz olayların (TEAE'ler) ve ciddi TEAE'lerin insidansı, her alt grup için IF ve UC arasında benzer şekilde karşılaştırılmıştır (IF: %35.5-69.2, UC: %34.2-84.2; IF: %3.2-16.9, UC: %0.0-36.8).

Özetle VICTORION-INITIATE, "gerçek dünya" ABD klinik pratiğini yansıtan çeşitli bir nüfusu baz almıştır. IF stratejisi, incelenen tüm alt gruplar için LDL-C hedeflerine ulaşım oranlarını sürekli olarak artırmış ve standart bakıma kıyasla ırk veya etnik köken bazında lipid sonuçlarında farklılıklara neden olmamıştır. IF stratejisi için ek bir güvenlik endişesi tespit edilmemiştir.

#### **5- VICTORION-INITIATE Randomized Trial: Comparison of an "Inclisiran First" Strategy With Usual Care in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease**

**Çalışmanın Amacı:** Kanıta dayalı kılavuzlar, ASCVD'li hastalarda sonuçları iyileştirmek için risk esaslı LDL-C hedefleri olarak <55 mg/dL ve <70 mg/dL önermektedir. Ancak, çoğu hasta bu hedeflere ulaşamamaktadır. Bu çalışmada, hastaların maksimum tolerans seviyesindeki statin tedavisine rağmen LDL-C < 70 mg/dL hedefine ulaşamamaları durumunda hemen inclisiran eklemek anlamına gelen bir 'inclisiran ilk' stratejisi incelendi.

**Çalışmanın Tasarımı:** VICTORION-INITIATE, ASCVD öyküsü olan, LDL-C  $\geq 70$  mg/dL veya non-HDL-C  $\geq 100$  mg/dL ve açlık trigliseritleri <500 mg/dL olan, maksimum tolerans seviyesindeki statin tedavisi altında veya belgelenmiş statin intoleransı olan 450 hastayı kapsayan prospektif, randomize, açık etiketli, faz 3b bir çalışmadır. Hastalar, 'inclisiran ilk' stratejisine veya standart bakıma (tedavi eden hekimin takdirine bağlı olarak herhangi bir lipid düşürücü tedavi) randomize edilmiştir. Inclisiran, 0. gün, 90. gün ve 270. günde uygulanmıştır.

**Birincil ortak sonlanım noktaları,** başlangıçtan 330. güne kadar LDL-C'deki yüzdellik değişim ve statin tedavisinin kesilmesi (son vizit öncesi  $\geq 30$  gün boyunca statin kullanmama) olmuştur.

**Sonuç:** 330. günde başlangıçtan itibaren LDL-C'deki ortalama yüzdellik değişim, 'inclisiran ilk' stratejisi ile -%60.0 (97.5% CI: -64.7 ile -55.2 arasında) ve standart bakım ile -%7.0 (97.5% CI: -12.0 ile -1.9 arasında) olarak bulunmuştur (LS ortalama farkı -%53.0, 97.5% CI: -60.0 ile -46.0 arasında,  $P < 0.001$ ). Inclisiran ilk stratejisi grubunda statin kesilme oranı %6.0 (1.9, 10.2) iken, standart bakım grubunda %16.7 (10.2, 23.1) olarak bulunmuştur. İki grup karşılaştırıldığında, non-inferiorite marjı (%15) sağlanmıştır (-%10.6, 97.5% CI: -%18.3 ile -%3.0 arasında).

330. günde, standart bakım grubuna kıyasla 'inclisiran ilk' grubunda önemli ölçüde daha fazla hasta LDL-C hedeflerine ulaştı (LDL-C <70 mg/dL hedefi için %81.8 vs. %22.2 ve LDL-C <55 mg/dL hedefi için %71.6 vs. %8.9) 330. günde, 'inclisiran ilk' grubundaki hastaların %88.4'ü yalnızca statinleri arka plandaki lipid düşürücü tedavi (LLT) olarak alıyordu. Standart bakım grubunda ise hastaların %73.4'ü yalnızca statin kullanıyordu, %12.6'sı statin kombinasyon tedavisi ve %2.5'i statinlerle birlikte kullanılmayan bir PCSK9 monoklonal antikor (mAb) tedavisi alıyordu. Inclisiran ilk stratejisinin güvenlik profili, enjeksiyon bölgesi tedaviye bağlı advers olaylar (TEAE'ler) dışında, standart bakım ile benzerdi.

Özetle VICTORION-INITIATE çalışmasının sonuçları, 'inclisiran ilk' stratejisi ile LDL-C düşürmenin, ASCVD hastalarının çoğunun 330. günde LDL-C hedeflerine ulaşmasıyla sürekli bir LDL-C azalması sağladığını göstermiştir. Buna karşılık, standart bakım grubunda doktorların hastaların LDL-C seviyelerine erişim sağladığı ve lipid yönetim kılavuzlarına göre tedavi etmeleri teşvik edildiği halde, çok az sayıda hasta LDL-C hedeflerine ulaşabildiğini göstermiştir.

#### **6- Functional improvement of non-infarct related coronary artery stenosis by extensive LDL-C reduction with a PCSK9 antibody: the FITTER trial**

**Çalışmanın Amacı:** Ateroskleroz ve mikrovasküler disfonksiyon yakından ilişkilidir. Ayrıca, mikrovasküler fonksiyonun bozulması, majör advers kardiyak olaylar açısından artmış riskle güçlü bir şekilde ilişkilidir. PCSK9 inhibitörlerinin, epikardiyal damarlardaki plak yükünü ve lipid birikimini azalttığı ve mikrovasküler damarlarda benzer sonuçlar göstererek mikrovasküler fonksiyonu iyileştirebileceği gösterilmiştir. FITTER çalışması, yüksek yoğunluklu statin tedavisine (HIST) ek olarak PCSK-9 inhibitörü tedavisinin (evolocumab ile) fraksiyonel akım rezervi (FFR) ve multimodalite intrakoronar görüntüleme ile ölçülen sorumlu olmayan koroner lezyonlar üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlamıştır.

**Çalışmanın tasarımı:** FITTER çalışması, akut koroner sendrom (ACS) ve çok damar hastalığı (MVD) ile başvuran hastalar için çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır. Sorumlu lezyonun tedavisinden sonra, enfarktle ilişkili olmayan arterde (non-IRA) yer alan lezyonların fraksiyonel akım rezervi (FFR) ölçümü yapılmıştır.

Orta dereceli, kritik olmayan lezyonları olan (FFR: 0.67-0.85) hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Bazal ölçümler, non-IRA'nın ek fizyolojik değerlendirilmesi, koroner akım rezervi (CFR) ve mikrovasküler direnç indeksi (IMR) ölçümlerini de içermektedir. 2406 ACS'li hasta tarandıktan sonra, 150 katılımcı çalışmaya dahil edilerek, 12 hafta boyunca PCSK-9 inhibitörü tedavisi (evolocumab ile) veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Her iki grup yüksek yoğunluklu statin tedavisi (HIST) almıştır.

12 hafta sonra kademeli yeniden değerlendirme yapılmıştır. Fizyoloji testi tekrarlandıktan sonra gerekli görüldüğünde PCI (perkütan koroner girişim) uygulanmıştır. Önceden tanımlanmış bazal ölçümler, CFR ve IMR'deki değişimlerin mutlak ve göreceli farkını başlangıçtan takip süresine kadar non-IRA'da değerlendirmektedir.

**Birincil sonuçlar,** 12. haftadaki fizyolojik parametre olan FFR değişikliği ve 12. haftada intravasküler ultrason-yakın kızılötesi spektroskopisi (IVUS-NIRS) kullanılarak ölçülen lipid çekirdek yük endeksi değişikliği gibi görüntüleme temelli bir

parametreyi içermektedir.

**İkincil sonuçlar** ise yüzde aterom hacmi (PAV), normalize edilmiş toplam aterom hacmi (TAV), maksimum plak yükü (PB) ve minimum lümen alanı (MLA) değişikliğini kapsamaktadır.

**Sonuç:** Evolocumab grubunda LDL-C'de plaseboya kıyasla belirgin bir azalma gözlemlendi (-2.8 mmol/L vs -1.6 mmol/L;  $P < 0.001$ ). Birincil sonuçlarla ilgili olarak, 12 hafta boyunca FFR'de anlamlı bir değişiklik yoktu ve gruplar arasında anlamlı bir fark da bulunmadı (başlangıç vs 12. hafta FFR:  $0.78 \pm 0.05$  vs  $0.78 \pm 0.07$ ); benzer şekilde, 12 hafta boyunca lipid çekirdek yük endeksinde de anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. İkincil sonuçlarla ilgili olarak, başlangıç vs 12. hafta nTAV ve max PB'deki değişim anlamlılığa yaklaşılmaya başladı (nTAV: -9.00 [95% CI: -18.09'dan 0.09'a];  $p = 0.05$ ) (max PB: -0.81 [95% CI: -1.64'ten 0.02'ye];  $p = 0.05$ ). Ancak, ikincil sonuçların hiçbirisi evolocumab grubu ile plasebo arasında anlamlı bir fark göstermedi.

**Özetle;** Akut koroner sendrom sonrası yoğun lipid düşürücü tedavi ile, sorumlu olmayan lezyonların lipid içeriği 12 hafta içinde azaldı. Ancak, 12 haftalık yoğun lipid düşürücü tedaviden sonra FFR'deki değişim açısından birincil sonuçlarda herhangi bir fark gözlemlenmedi.

#### **Referanslar:**

- 1-Koren, M, Rodriguez, F, East, C. et al. An "Inclisiran First" Strategy vs Usual Care in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JACC. 2024 May, 83 (20) 1939–1952.
- 2-Cardiovascular Efficacy of Evolocumab in Patients with Obesity: Updates from FOURIER Trial <https://esc365.escardio.org/presentation/290291>
3. Lipid goal attainment across baseline socioeconomic and clinical factors comparing an "inclisiran first" implementation strategy and usual care: subgroup analysis of VICTORION-INITIATE <https://esc365.escardio.org/presentation/287939>
4. The impact of discontinuing proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors on clinical outcomes <https://esc365.escardio.org/presentation/287935>
5. Functional improvement of non-infarct related coronary artery stenosis by extensive LDL-C reduction with a PCSK9 antibody: the FITTER trial, microvascular function analysis <https://esc365.escardio.org/presentation/285431>
6. Primary Results of SLICE-CEA CardioLink-8: A Randomized Trial of Evolocumab on Carotid Artery Atherosclerotic Plaque Characteristics in People with Asymptomatic High-Risk Carotid Stenosis <https://esc365.escardio.org/presentation/290301>