



Progetto realizzato con la sponsorizzazione di

sanofi

Il ruolo degli **iPCSK9** nei pazienti con SCA recente

Un vademecum pratico
per la medicina generale >



Indice

1. Premessa
2. **Prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica ESC 2021**
3. Gli **obiettivi** di trattamento per il **colesterolo LDL**
4. **Raccomandazioni** sulla prevenzione della **malattia cardiovascolare nella pratica clinica**
 - **Raccomandazioni per la riduzione farmacologica del colesterolo LDL**
5. **Sindromi coronariche acute** (SCA) e iPCSK9
6. **Indicazioni terapeutiche** degli iPCSK9
7. Criteri di **eleggibilità**
8. Criteri di **rimborsabilità**

1. Premessa



È ormai risaputa la correlazione diretta tra elevati livelli di LDL-C e mortalità o eventi cardiovascolari, secondo la quale alla riduzione del colesterolo LDL (LDL-C), si associa in modo lineare la riduzione di entrambi



Il gold standard per il trattamento dell'ipercolesterolemia è rappresentato dalle statine



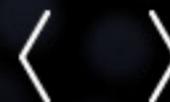
L'efficacia delle statine, però, è limitata dal fatto che parallelamente all'aumento di espressione di LDL-R viene anche attivata come meccanismo di controllo negativo l'espressione di PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin)



Negli ultimi dieci anni si è verificata un'intensa attività di ricerca su PCSK9



L'approccio più promettente per l'inibizione di PCSK9 è rappresentato dall'utilizzo degli anticorpi monoclonali



1. Premessa



Tra i diversi anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9, **alirocumab ed evolocumab** sono stati approvati, a fine 2015, dall'Agenzia Europea del Farmaco



Tali farmaci sono dotati di un'elevata efficacia ipolipidemizzante e, una volta aggiunti alla terapia convenzionale (statina ad alta efficacia +/- ezetimibe), sono capaci di ridurre ulteriormente i livelli di LDL-C con proporzionale riduzione degli eventi cardiovascolari



In occasione del congresso della **Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2019**, sono state presentate le nuove Linee Guida sulle dislipidemie, con alcune novità rispetto alle precedenti raccomandazioni del 2016



alirocumab ed evolocumab



- La **somministrazione** degli iPCSKg avviene mediante iniezione sottocutanea
- La **dose raccomandata** è di 140 mg ogni 2 settimane o 420 mg una volta al mese per evolocumab e di 75 mg o 150 mg ogni 2 settimane o 300 mg una volta al mese per alirocumab
- Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con più di 65 anni



- Lo **studio FOURIER** e lo studio **ODISSEY OUTCOMES** hanno confrontato gli iPCSKg (rispettivamente evolocumab e alirocumab) associati a statine alla dose massima tollerata versus placebo associato a statine alla dose massima tollerata nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, dimostrando una significativa riduzione del LDL-C (- 60% circa) e del rischio composito di eventi cardiovascolari maggiori (-15/-20% circa) nei pazienti trattati con gli iPCSKg
- Entrambi i farmaci, evolocumab e alirocumab, presentano un ottimo profilo di sicurezza. Le reazioni avverse comuni (cioè che interessano >1 soggetto su 100) sono nasofaringite e reazioni nel sito di iniezione. L'unica controindicazione è rappresentata dalla presenza di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti (per esempio, per evolocumab occorre considerare che il cappuccio dell'ago contiene gomma naturale secca, un derivato del lattice)☐



- Gli iPCSKg sono raccomandati in caso di mancato raggiungimento del target di LDL-C nonostante terapia con statine alla dose massima tollerata + ezetimibe **in prevenzione secondaria** nei pazienti a rischio molto alto e **in prevenzione primaria** nei pazienti a rischio molto alto con ipercolesterolemia familiare (FH) associata ad un altro fattore di rischio cardiovascolare maggiore
- Gli iPCSKg possono inoltre essere considerati in prevenzione primaria nei pazienti a rischio molto alto senza FH
- Inoltre, possono essere utilizzati in aggiunta all'ezetimibe nei pazienti che non tollerano le statine

2. Prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica ESC 2021



Nel settembre 2021 sono state presentate al Congresso della European Society of Cardiology le nuove Linee Guida sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica



Il nuovo documento è stato sviluppato da una task force dell'ESC in collaborazione con 12 società scientifiche e con il contributo speciale della European Association of Preventive Cardiology



Tali raccomandazioni introducono il "rischio lifetime" nel processo decisionale e forniscono indicazioni per stimare il rischio nel corso della vita di malattie cardiovascolari nelle persone sane di età inferiore ai 50 anni, nonché i benefici di un intervento esteso sull'intera vita



La task force si è occupata di indicare le strategie più idonee di prevenzione delle malattie cardiovascolari nei diversi gruppi di pazienti trattati frequentemente nella pratica clinica



Il primo passo prevede la stima del rischio ASCVD a 10 anni, seguita dalla considerazione dei modificatori, del rischio nel corso della vita, del beneficio del trattamento e delle preferenze del paziente



Dopo la prima fase, a seconda del profilo di rischio cardiovascolare, il trattamento può essere ulteriormente intensificato

3. Gli obiettivi di trattamento per il colesterolo LDL

Quali sono gli obiettivi di LDL-C per ciascuna categoria di rischio CV totale?

-  Per la prevenzione secondaria in pazienti a rischio molto alto (VHR) si raccomanda una riduzione di LDL-C $\geq 50\%$ rispetto al basale ed un obiettivo di LDL-C di $<1,4$ mmol/L (<55 mg/dL)
-  Per i pazienti con ASCVD che manifestano un secondo evento vascolare entro due anni (non necessariamente dello stesso tipo del primo evento), può essere preso in considerazione un obiettivo LDL-C $<1,0$ mmol/L (<40 mg/dL)
-  In prevenzione primaria nei pazienti con rischio CV molto alto ma senza FH sono raccomandati la riduzione del LDL-C $\geq 50\%$ versus basale e target LDL-C <55 mg/dL
-  In prevenzione primaria nei pazienti con rischio CV molto alto ma senza FH sono raccomandati la riduzione del LDL-C $\geq 50\%$ versus basale e target LDL-C <55 mg/dL



Obiettivi del trattamento per il colesterolo LDL in tutte le categorie di rischio CV

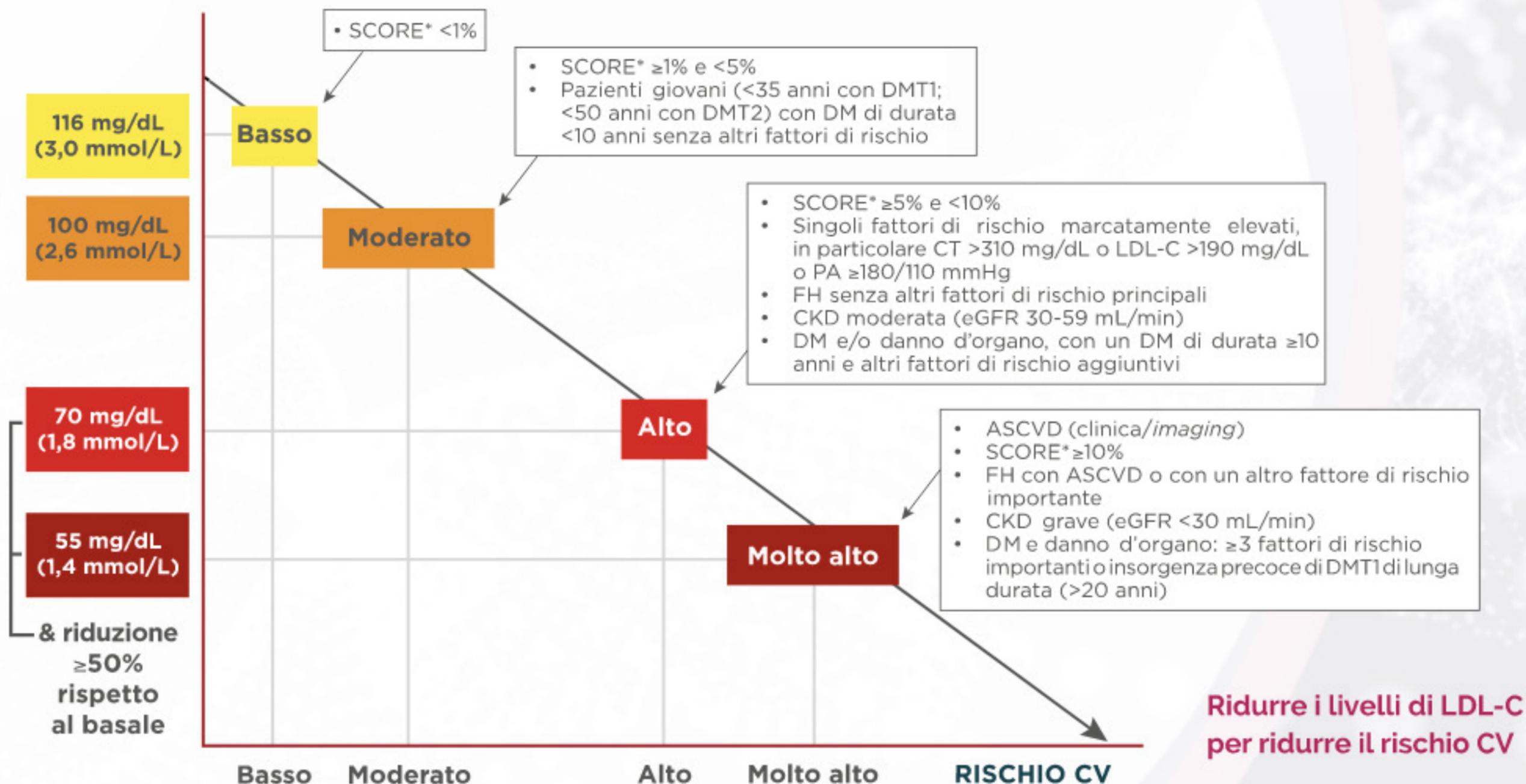


Raccomandazioni sugli obiettivi di trattamento per il colesterolo LDL

Obiettivi del trattamento per il colesterolo LDL in tutte le categorie di rischio CV



OBIETTIVI DI TRATTAMENTO PER LDL-C



RACCOMANDAZIONI SUGLI OBIETTIVI DI TRATTAMENTO PER IL COLESTEROLO LDL

CATEGORIE DI RISCHIO CV	RIDUZIONE LIVELLI DI LDL-C	OBIETTIVI DI LDL-C	CLASSE	LIVELLO
Nella prevenzione secondaria dei pazienti a rischio molto alto †	≥50% rispetto al basale	+ <55 mg/dL	I	A
Nella prevenzione primaria dei pazienti a rischio molto alto †	≥50% rispetto al basale	+ <55 mg/dL	I	C
Nei pazienti ad alto rischio ‡	≥50% rispetto al basale	+ <70 mg/dL	I	A

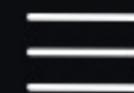
† Rischio molto alto

Soggetti che presentano: ASCVD accertata, clinicamente o inequivocabile mediante imaging; DM con danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia o neuropatia) o almeno 3 fattori di rischio importanti o insorgenza precoce di DMT1 di lunga durata (>20 anni); CKD grave (eGFR <30 mL/min/1,73 m²); uno SCORE calcolato ≥10% per il rischio a 10 anni di malattia CV fatale; FH con ASCVD o con un altro fattore di rischio importante.

‡ Rischio alto

Soggetti che presentano: singoli fattori di rischio marcatamente elevati, in particolare colesterolo totale >8 mmol/L (>310 mg/dL), livelli di LDL-C >4,9 mmol/L (>190 mg/dL) o pressione arteriosa ≥180/110 mmHg; FH senza altri fattori di rischio importanti; DM senza danno d'organo, con durata del DM ≥10 anni o un altro fattore di rischio aggiuntivo; CKD moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²); uno SCORE calcolato ≥5% e <10% per il rischio a 10 anni di malattia CV fatale.

4. Raccomandazioni sulla prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica



Le nuove Linee Guida confermano l'approccio al paziente, a partire dalla **caratterizzazione del rischio cardiovascolare globale e dalla stratificazione in classi di rischio**, a ciascuna delle quali viene assegnato un obiettivo terapeutico in termini di livelli di colesterolo LDL: questi **obiettivi rispettano l'approccio secondo cui più basso è il livello di LDL-C, migliore è la prevenzione CV in questi pazienti ad alto rischio**



Le Linee Guida, inoltre, incorporano le più recenti evidenze dagli studi clinici, **che hanno dimostrato l'efficacia di alcuni farmaci innovativi nel ridurre i livelli di colesterolo LDL a valori inferiori di quelli raggiunti con un trattamento intensivo con statine**



Negli ultimi anni importanti studi clinici hanno dimostrato **l'efficacia delle terapie con anticorpi monoclonali contro PCSK9 nel ridurre i livelli di colesterolo LDL (LDL-C)** a valori inferiori rispetto a quelli raggiungibili con un trattamento intensivo con statine, con conseguente ulteriore **riduzione significativa degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD) e sindrome coronarica acuta (SCA)**



I **soggetti ad alto rischio** dovrebbero essere identificati e gestiti prontamente. I livelli di **LDL-C devono essere ridotti il più possibile** per prevenire le malattie cardiovascolari



I **principali candidati all'uso degli inibitori del PCSK9 nella pratica clinica sono gli individui ad alto rischio con eventi coronarici ricorrenti, malattie cardiovascolari aterosclerotiche clinicamente rilevanti, arteriopatia periferica (PAD) e un punteggio più alto di rischio cardiovascolare globale**



4. Raccomandazioni sulla prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica



L'inquadramento del paziente deve partire dalla stima del rischio cardiovascolare



Ciò non rappresenta solo un'indicazione al medico per la scelta dell'approccio terapeutico più corretto, ma costituisce un **utile strumento nel processo di comunicazione del rischio al paziente**, essenziale per sensibilizzare e consapevolizzare in merito all'importanza degli interventi preventivi



Comunque la stima del rischio CV totale fa parte di un continuum



I cut off utilizzati per definire il rischio elevato sono, in parte, sia arbitrari che basati sui livelli di rischio a cui è evidente il beneficio negli studi clinici



Quindi, sia **la distinzione in classi di rischio, che l'indicazione di specifici obiettivi terapeutici**, sono da intendersi a supporto della pratica clinica per facilitare la gestione dei pazienti



Raccomandazioni ESC 2021 sulla base del rischio CV in sottopopolazioni di pazienti

Raccomandazioni ESC 2021 sulla base del rischio CV in sottopopolazioni di pazienti



**PAZIENTE CON
ASCVD ACCERTATA**

Nei pazienti con ASCVD accertata, è raccomandato un trattamento ipolipemizzante con un target ultimo di LDL-C <55 mg/dL e una riduzione di LDL-C $\geq 50\%$ rispetto al basale

I



**PAZIENTE CON
DM2 A RISCHIO
ALTO O MOLTO
ALTO**

Nei pazienti con DM di tipo 2 a rischio molto alto (es. con ASCVD accertata e/o TOD grave), è raccomandata una terapia ipolipemizzante intensiva, che determini in definitiva una riduzione $\geq 50\%$ dell'LDL-C e un LDL-C <55 mg/dL

I

Nei pazienti con DM di tipo 2 di età >40 anni ad alto rischio, è raccomandato un trattamento ipolipemizzante con una riduzione ultima di LDL-C $\geq 50\%$ e un LDL-C <70 mg/dL

I



**PAZIENTE
APPARENTEMENTE
SANO < 70 ANNI A
RISCHIO ALTO O MOLTO
ALTO**

Un target finale di LDL-C <55 mg/dL e una riduzione di LDL-C $\geq 50\%$ rispetto al basale dovrebbero essere presi in considerazione nelle persone apparentemente sane* di età <70 anni a rischio molto alto

IIa

Un target finale di LDL-C <70 mg/dL e una riduzione di LDL-C $\geq 50\%$ rispetto al basale dovrebbero essere presi in considerazione nelle persone apparentemente sane* di età <70 anni ad alto rischio

IIa

*Persone che non presentano ASCVD accertata, diabete mellito o comorbidità gravi.

4. Raccomandazioni sulla prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica



PER RIDURRE EFFICACEMENTE LDL-C ED EVENTI CV: iPCSK9 IN AGGIUNTA A STATINA + EZETIMIBE

Riduzione farmacologica del colesterolo LDL

È raccomandata la prescrizione di una statina ad alta intensità fino alla dose massima tollerata per raggiungere gli obiettivi di trattamento prefissati per quel determinato livello di rischio

Se i *target* non vengono raggiunti con la dose massima tollerata di una statina, è raccomandata la combinazione con ezetimibe

In **PREVENZIONE PRIMARIA** nei pazienti a rischio molto alto, ma senza FH, se il target di LDL-C non è stato raggiunto con statina alla dose massima tollerata ed ezetimibe, una terapia di combinazione che includa un **inibitore della PCSK9 può essere presa in considerazione**

In **PREVENZIONE SECONDARIA** nei pazienti che non hanno raggiunto il loro *target* con una statina alla dose massima tollerata ed ezetimibe, **è raccomandata una terapia di combinazione che includa un inibitore della PCSK9**

Nei **pazienti con FH** a rischio molto alto (ossia con ASCVD o con un altro fattore di rischio maggiore) che non hanno raggiunto il loro obiettivo con la dose massima tollerata di una statina ed ezetimibe, **è raccomandata la combinazione con un inibitore della PCSK9**

Classe Livello

I	A
I	B
IIb	C
I	A
I	C





CLASSI DI RACCOMANDAZIONI

CLASSE I - Esistono evidenze e/o accordo generale su benefici, utilità ed efficacia di un dato trattamento o procedura.

È raccomandato o è indicato

CLASSE II - Esistono evidenze contrastanti e/o una divergenza di opinioni sull'utilità o sull'efficacia di un dato trattamento o procedura.

IIa → il peso delle evidenze/opinioni è a favore dell'utilità/efficacia.

Dovrebbe essere preso in considerazione

IIb → l'utilità/efficacia non sono ben definite da evidenze/opinioni.

Potrebbe essere preso in considerazione

CLASSE III - Esistono evidenze o accordo generale sulla non utilità/efficacia di un dato trattamento o procedura e, in alcuni casi, sulla loro possibile pericolosità.

Non è raccomandato

LIVELLI DI EVIDENZA

LIVELLO DI EVIDENZA A

Dati provenienti da più studi clinici randomizzati o metanalisi

LIVELLO DI EVIDENZA B

Dati provenienti da un singolo studio clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati

LIVELLO DI EVIDENZA C

Consensus di opinioni di esperti e/o piccoli studi, studi retrospettivi, registri



4. Raccomandazioni sulla prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica



Riduzione farmacologica del colesterolo LDL

INTENSIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO: L'APPROCCIO A STEP

Raccomandazione	Classe	Livello
Un approccio a step di intensificazione del trattamento è raccomandato sia per le persone apparentemente sane a rischio CV alto o molto alto sia nei pazienti con ASCVD accertata e/o DM, tenendo in considerazione il rischio CV, il beneficio del trattamento, i fattori modificanti il rischio, le comorbidità e le preferenze del paziente	1	C

INTENSITÀ DEL TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE

Trattamento	Riduzione media di LDL-C
Statina a moderata intensità	circa 30%
Statina ad alta intensità	circa 50%
Statina ad alta intensità + ezetimibe	circa 65%
Inibitore della PCSK9	circa 60%
Inibitore della PCSK9 + statina ad alta intensità	circa 75%
Inibitore della PCSK9 + statina ad alta intensità più ezetimibe	circa 85%

5. Sindromi coronariche acute (SCA) e PCSK9i



Nelle sindromi coronariche acute (SCA), l'aggiunta degli iPCSK9 è raccomandata nei pazienti **naive** per statine al momento dell'evento acuto in caso di mancato raggiungimento del target di LDL-C dopo **4-6 settimane di terapia** con statine alla dose massima tollerata + ezetimibe



Inoltre, gli **iPCSK9** dovrebbero essere considerati nei pazienti con livelli di LDL-C non a target al momento dell'evento acuto nonostante già in terapia con statine alla dose massima tollerata + ezetimibe, **iniziandoli precocemente subito dopo l'evento acuto, possibilmente durante il ricovero**



L'importanza dell'aggiunta precoce di un iPCSK9 dopo un evento di SCA

L'importanza dell'aggiunta precoce di un iPCSK9 dopo un evento di SCA



Evento SCA

Classe	Livello	Raccomandazione
IIA	C	Nei pazienti che presentano una SCA e con livelli di LDL-C non a target seppure già in terapia con statine alla massima dose tollerata ed ezetimibe, l'aggiunta precoce di un PCSK9-i dopo l'evento (se possibile, durante l'ospedalizzazione per l'evento di SCA) dovrebbe essere considerata

Classe	Livello	Raccomandazione
I	B	Se il target di LDL-C non viene raggiunto dopo 4-6 settimane con la massima dose tollerata di statina ed ezetimibe, l'aggiunta di un PCSK9-i è raccomandata



5. Sindromi coronariche acute (SCA) e iPCSK9



Raccomandazioni sugli obiettivi di trattamento nei pazienti con un secondo evento vascolare entro 2 anni

RIDUZIONE PIÙ INTENSIVA DEI LIVELLI DI LDL-C NEI PAZIENTI CON UN SECONDO EVENTO VASCOLARE ENTRO 2 ANNI

Categorie di rischio CV	Classe	Livello
Per i pazienti con ASCVD che presentano un secondo evento vascolare entro 2 anni (non necessariamente dello stesso tipo del primo evento) mentre stanno assumendo una terapia statinica alla dose massima tollerata, è da tenere in considerazione un obiettivo di LDL-C <40 mg/dL	IIb	B

6. Indicazioni terapeutiche degli iPCSK9



IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA E DISLIPIDEMIA MISTA

IPERCOLESTEROLEMIA (alirocumab e evolocumab) Nei pazienti adulti con **ipercolesterolemia primaria (familiarità eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista**, in aggiunta alla dieta:

- in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti *oppure*
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti



MALATTIA CARDIOVASCOLARE ATEROSCLEROTICA ACCERTATA (ASCVD) (alirocumab ed evolocumab) Nei pazienti adulti con **malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata** per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di LDL-C, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:

- in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti *oppure*
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso delle statine è controindicato



IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE (evolocumab) In associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 10 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote

7. Criteri di eleggibilità per iPCSK9



1

PREVENZIONE
PRIMARIA

In **pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL**, nonostante terapia **da almeno 6 mesi** con statina ad alta potenza **alla massima dose tollerata + ezetimibe** oppure con dimostrata **intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe**

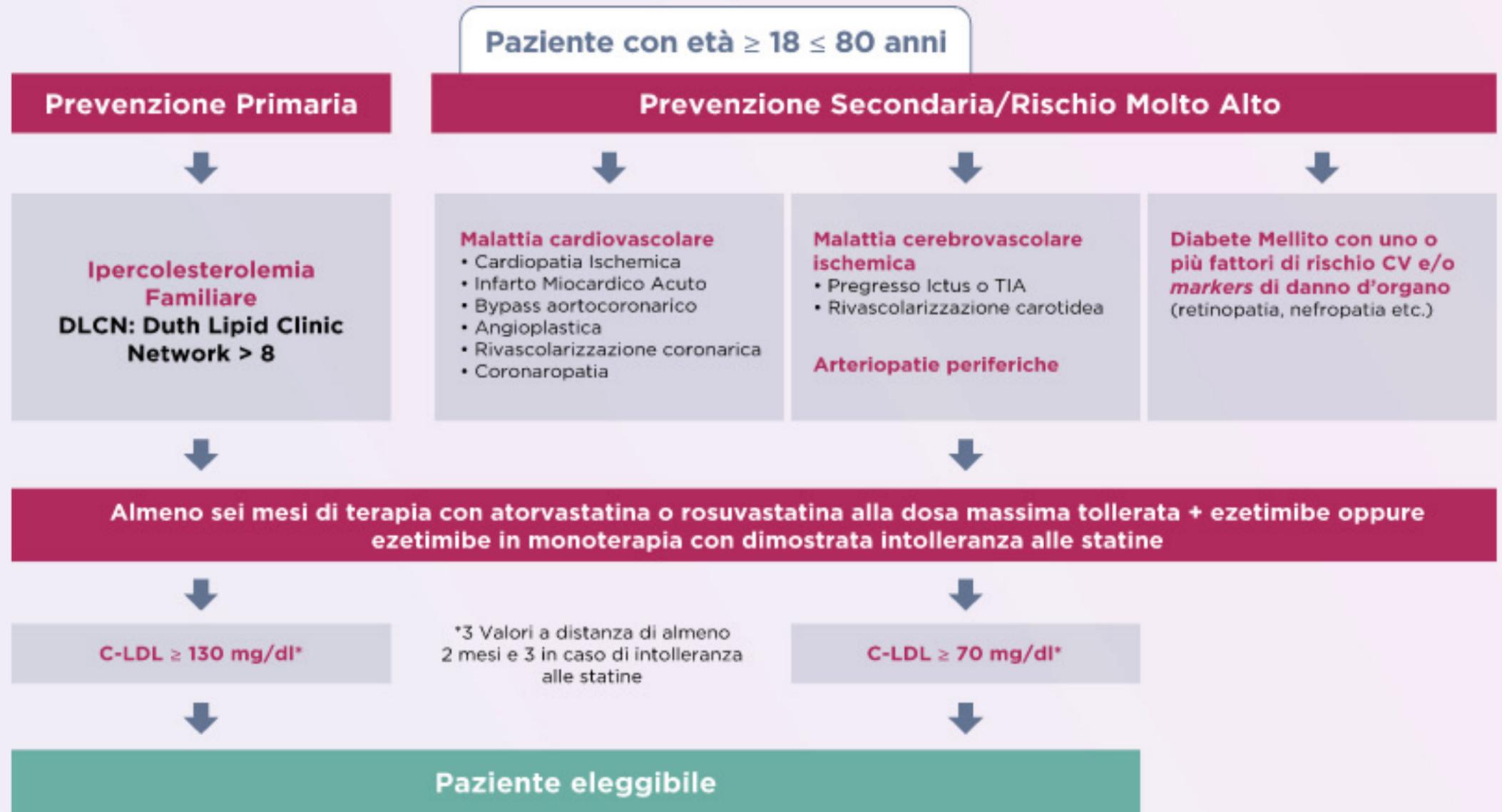
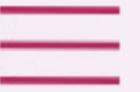
2

PREVENZIONE
SECONDARIA

In **pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C ≥ 70 mg/dL**, nonostante terapia **da almeno 6 mesi con statina** ad alta potenza alla massima dose tollerata **+ ezetimibe** oppure dopo una sola rilevazione di LDL-C in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata **intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe**



8. Criteri di rimborsabilità da parte degli SSN di iPCSK9



Conclusioni



- L'obiettivo delle Linee Guida è **facilitare il processo decisionale** degli operatori sanitari nella loro **pratica quotidiana**
- **Le nuove Linee Guida**, in linea con le versioni precedenti, **supportano la valutazione multifattoriale del rischio CV**
- Non esiste più una "ipotesi LDL-C", ma "fatti" accertati che l'aumento dei valori di colesterolo LDL (LDL-C) è causalmente correlato all'ASCVD e che **abbassare il più possibile le LDL e altre lipoproteine contenenti ApoB riduce gli eventi CV**
- Le Linee Guida propongono per **i pazienti ad alto e altissimo rischio un'intensificazione degli obiettivi del trattamento** per ottenere la massima riduzione di LDL-C possibile
- Confermano con forza il ruolo chiave di LDL-C e altre apolipoproteine ricche di colesterolo (Apo) nell'iniziare il processo aterosclerotico
- Sottolineano la **necessità di intensificazione «aggressiva» del trattamento ipolipemizzante, proponendo target lipidici molto ambiziosi sulla base del profilo di rischio del paziente**
- iPCSKg aumentano il loro grado di evidenza nella **gestione dei pazienti con rischio CV molto elevato**
- Forte enfasi viene data **sull'urgenza di trattare i pazienti con SCA**

L'approvazione delle autorità regolatorie sulle nuove soglie LDL-C per l'utilizzo degli iPCSKg è un traguardo importante: accoglie le richieste di ANMCO e SIC ed è un caso unico al mondo, volto a permettere a un maggior numero di pazienti di raggiungere gli obiettivi terapeutici previsti nelle LG ESC/EAS 2019





1. Dufour R. et al.; J Clin Lipidol 2019; 13 (1): 138-147.
2. Hovingh G.K. et al.; J Clin Lipidol 2018; 12 (6): 1463-1470.
3. Roth E.M. et al.; Clin Ther 2015; 37 (9): 1945-1954.e6.
4. Schwartz G.G. et al.; N Engl J Med 2018; 379 (22): 2097-2107.
5. Mach F. et al.; Eur Heart J 2020; 41 (1): 111-188.
6. Cai R. et al.; PLoS One 2014; 9 (8): e104922.
7. Schwartz G.G. et al.; Circulation 2021; 143 (11): 1109-1122.
8. Steg P.G. et al.; Circulation 2019; 140 (2): 103-112.
9. Visseren F.L.J. et al.; Eur Heart J 2021; 42 (34): 3227-3337.
10. Grundy SM et al. 2018 J Am Coll Cardiol. 2019. 73: e285-e350.
11. Determina n. 435/2022- GU n.138 del 15-06-2022 Rinegoiazione del medicinale per uso umano «Repatha», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537.
12. Scheda_registro_REPATHA_evolocumab_modifica_valori_C-LDL_16.06.2022
13. Determina n. 434/2022- GU n.138 del 15-06-2022-Rinegoiazione del medicinale per uso umano «Praluent», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537.
14. Scheda_Registro_PRALUENT_alirocumab_modifica_valori_C-LDL_16.06.2022
15. Nota 13 determina AIFA n. 1432/2019 del 27 settembre 2019, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 238 del 10 ottobre 2019



M MEDCARE

[Torna all'indice dei contenuti](#)

www.medcare.it

