

**Documento regionale di indirizzo
sul ruolo
di alirocumab ed evolocumab
nella prevenzione cardiovascolare**

maggio 2017

**A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare
della Regione Emilia-Romagna**

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

<i>Borghi Claudio</i>	<i>Centro aterosclerosi e dislipidemie AOU Bologna</i>
<i>Capelli Oreste</i>	<i>Governo clinico AUSL Modena</i>
<i>Carubbi Francesca</i>	<i>UO Medicina metabolica AOU di Modena</i>
<i>De Palma Rossana</i>	<i>Internista Servizio Ospedali RER</i>
<i>Ermini Giuliano</i>	<i>Medico di Medicina Generale AUSL Bologna</i>
<i>Formoso Giulio</i>	<i>Farmacista Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Galvani Marcello</i>	<i>Cardiologo AUSL Romagna</i>
<i>Ghelfi Mariangela</i>	<i>Farmacista AUSL Modena</i>
<i>Menozi Alberto</i>	<i>Cardiologo AOU di Parma</i>
<i>Marata Anna Maria</i>	<i>Farmacologo clinico Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Navazio Alessandro</i>	<i>Cardiologo AUSL Reggio Emilia</i>
<i>Sapigni Ester</i>	<i>Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Urbinati Stefano</i>	<i>Cardiologo AUSL Bologna</i>
<i>Vigna Giovanni</i>	<i>Centro per lo studio delle dislipidemie e dell'aterosclerosi AOU Ferrara</i>

© Regione Emilia-Romagna 2017

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Cura della Persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare. Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei alirocumab ed evolocumab nella prevenzione cardiovascolare. Maggio 2017.

Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna.

OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

L'Assessorato alla Sanità della Regione Emilia-Romagna, tramite la Commissione Regionale del Farmaco, alla luce dell'immissione sul mercato degli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 ha dato mandato ad un gruppo di lavoro multidisciplinare di stendere un documento che possa definire il posto in terapia di tali farmaci e fornire indicazioni per:

- ottimizzare il trattamento ipolipemizzante con i farmaci attualmente disponibili attraverso la individuazione della strategia terapeutica ottimale;
- individuare le categorie di pazienti per i quali l'utilizzo di questi farmaci può effettivamente rappresentare un valore aggiunto dal punto di vista clinico;
- definire gli indicatori di uso atteso, anche al fine di monitorare l'aderenza alle raccomandazioni prodotte.

INDICE

Scheda riassuntiva sulle modalità prescrittive di alirocumab ed evolocumab	pag. 4
Introduzione ed obiettivi	pag. 5
Quesito 1. Come classificare le iperlipemie?	pag. 6
Quesito 2. Quali i target terapeutici da raggiungere in prevenzione CV primaria e secondaria rispetto ai livelli di rischio CV?	pag. 9
Quesito 3. Come definire l'intolleranza alle statine con particolare riferimento alla tossicità muscolare?	pag. 15
Quesito 4. In quali pazienti alirocumab ed evolocumab devono essere utilizzati in prevenzione primaria?	pag. 19
Quesito 5. In quali pazienti alirocumab ed evolocumab devono essere utilizzati in prevenzione secondaria?	pag. 21
Evolocumab e alirocumab: prove di efficacia e sicurezza in prevenzione primaria e secondaria	pag. 23
Quesito 6. Qual è attualmente il posto in terapia della lomitapide	pag. 27
Bibliografia	pag. 30

	Evolocumab	Alirocumab
Indicazioni registrate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato. ▪ In associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.
Indicazioni a carico del SSN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare omozigote. 	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In prevenzione primaria in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di C-LDL ≥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. ▪ In prevenzione secondaria in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di C-LDL ≥100 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine. 	
Posologia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista: 140mg/2 settimane oppure 420 mg/1 volta al mese. ▪ Ipercolesterolemia familiare omozigote: 420 mg/1 volta al mese. Dopo 12 settimane di trattamento e in assenza di una risposta clinicamente rilevante, è possibile aumentare la frequenza della somministrazione a 420 mg/2 settimane. I pazienti sottoposti ad aferesi possono iniziare il trattamento con 420 mg/2 settimane, facendolo coincidere con lo schema dell'aferesi. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 75 mg, somministrata una volta / 2 settimane. I pazienti che richiedono una riduzione maggiore del C-LDL (>60%) possono iniziare con una dose di 150 mg / 1 volta ogni 2 settimane. <p>La dose di alirocumab può essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente, quali il livello basale di C-LDL; l'obiettivo della terapia e la risposta.</p>
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri specialistici individuati dalle regioni o su prescrizione di cardiologo, internista (RRL). Registro AIFA. Classe A.	
Confezioni disponibili e prezzo	140 mg soluzione iniettabile uso s.c.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ € 217,34 (1 ml - 1 penna preriempita) ▪ € 434,68 (1 ml - 2 penne preriempite) (prezzi ex- factory, IVA esclusa) La negoziazione del farmaco prevede un prezzo/volume.	75 mg soluzione iniettabile uso s.c.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ € 217,00 (1 ml - 1 penna preriempita) ▪ € 434,00 (1 ml - 2 penne preriempite) (prezzi ex- factory, IVA esclusa senza gli sconti nascosti) La negoziazione del farmaco prevede un prezzo/volume.

Tab. 1 Scheda riassuntiva sulle modalità prescrittive di alirocumab ed evolocumab

Introduzione ed obiettivi

Le dislipidemie costituiscono un problema clinico rilevante, poiché gli alti livelli di colesterolo rappresentano un fattore di rischio CV, con un impatto stimato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità del 4,5% della mortalità a livello globale [WHO 2017]. In Italia l'Istituto Superiore di Sanità stima che la prevalenza di ipercolesterolemia nella popolazione adulta superi il 20% [ISS 2017]; il rapporto OSMED 2015 evidenzia come il 4,6% della spesa SSN sui farmaci sia destinata all'acquisto di ipolipemizzanti per la prevenzione cardiovascolare [AIFA 2015].

La recentissima immissione in commercio di evolocumab e alirocumab costituisce una novità potenzialmente rilevante sia dal punto di vista clinico sia considerando l'impatto economico atteso. Questi due farmaci sono anticorpi monoclonali inibitori della PCSK9 (**Pro**protein **C**onvertase **S**ubtilisin/**K**exin type **9**), enzima che determina la degradazione dei recettori cellulari delle LDL. L'inibizione della PCSK9 favorisce la ricaptazione cellulare delle LDL determinando un effetto ipolipemizzante, così come si evidenzia dagli studi.

Questi farmaci sono stati autorizzati a livello centrale europeo (EMA) con le indicazioni riportate in tab. 1.

In Italia questi farmaci, prescrivibili solo da centri specializzati individuati da ciascuna regione, sono sottoposti a registro AIFA per la prescrizione e la loro rimborsabilità è condizionata dall'esistenza di specifici requisiti. Essi si aggiungono alle terapie attualmente disponibili, la cui prescrivibilità in ambito SSN è regolata dalla nota AIFA 13, che considera l'esistenza di trattamenti di primo e di secondo livello in base al rischio cardiovascolare e ai relativi target di LDL che andrebbero raggiunti.

Considerata l'elevata prevalenza delle ipercolesterolemie, l'uso cronico a cui i farmaci ipolipemizzanti sono destinati e il potenziale impatto clinico ed economico di questi nuovi farmaci c'è la necessità di definire, in modo condiviso con i clinici, delle raccomandazioni sul loro posto in terapia sulla base dei dati disponibili dalla letteratura scientifica, che naturalmente rispettino i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA.

Quesito 1

Come classificare le iperlipemie?

DEFINIZIONI

Il gruppo di lavoro concorda di adottare una classificazione semplificata delle dislipidemie che individua 3 tipi principali di profili lipidici:

-ipercolesterolemia pura

-dislipidemia mista

-ipertrigliceridemia pura

A ciascun profilo si associano alcune importanti forme cliniche (vedi Tab.3) fra cui l'ipercolesterolemia poligenica, e l'ipercolesterolemia familiare.

Il G.d.L concorda con la scelta di AIFA di utilizzare il *Dutch score* come strumento per individuare i pazienti in cui la probabilità di un difetto genetico è più o meno elevata. In base a tale score la diagnosi di ipercolesterolemia familiare (FH) è da considerare:

-certa se > 8 punti

-probabile tra 6 e 8

-possibile tra 3 e 5

In presenza di valori fra 6 e 8, il G.d.L. ritiene opportuna l'esecuzione dell'analisi genetica.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Le dislipidemie (o dislipoproteinemie) sono un gruppo di alterazioni che interessano il metabolismo lipidico e che si manifestano con un aumento o una riduzione della concentrazione delle lipoproteine plasmatiche oppure con una loro alterazione qualitativa. Possono essere primarie, in relazione, cioè, ad anomalie metaboliche ereditarie, a influenze ambientali (dieta) o agli effetti combinati di tali fattori, oppure secondarie a diversi stati morbosi, a influenze ormonali, all'assunzione di farmaci (Vedi Tab. 2).

La classificazione fenotipica di Fredrickson introdotta nel 1967 e adottata dall'OMS nel 1977, ha rappresentato a lungo il punto di riferimento per la diagnosi e le scelte terapeutiche [Beaumont J.L. 1970]. Pur mantenendo ancora un qualche ruolo, ai fini pratici può essere sostituita da una classificazione semplificata che individua 3 tipi principali di profili lipidici [Catapano A. L. 2010]. Dal punto di vista clinico la prima cosa da

Iperlipidemia	Malattia o condizione
Ipercolesterolemia pura	<ul style="list-style-type: none">▪ colestasi▪ anoressia nervosa▪ ipotiroidismo▪ farmaci (carbamazepina)
Dislipidemia mista	<ul style="list-style-type: none">▪ epatiti▪ ipotiroidismo▪ sdr. nefrosica▪ acromegalia▪ sdr. Cushing▪ farmaci (cortisonici, estro-progestinici, steroidi anabolizzanti)
Ipertrigliceridemia pura	<ul style="list-style-type: none">▪ colelitiasi▪ diabete mellito▪ obesità▪ insufficienza renale cronica/ emodialisi▪ etilismo▪ paraproteinemie▪ malattie autoimmuni▪ pancreatite▪ farmaci (estrogeni/progestinici/ tamoxifene, cortisonici, resine a scambio ionico, isotretinoina, inibitori proteasi (indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir), interferone, asparaginasi, tiazidici, antipsicotici)

Tab. 2 Possibili cause di dislipidemia secondaria

fare di fronte ad un paziente con dislipidemia è quella di escludere le possibili cause secondarie, che vanno trattate per lo più in rapporto alla malattia sottostante.

In questo documento ci occupiamo esclusivamente delle ipercolesterolemie primarie, sia pure (ipercolesterolemia propriamente detta) che combinate (in associazione ad ipertrigliceridemia).

La Tab. 3 associa ai 3 profili lipidici di base alcune importanti forme primarie, ed indica gli intervalli lipidici di riferimento per una loro individuazione.

Tipo di dislipidemia	Valori di riferimento (mg/dL)
Ipercolesterolemia pura	
Ipercolesterolemia poligenica	CT: 250-350
Ipercolesterolemia familiare - forma eterozigote	CT : 275-500
- forma omozigote	CT: > 500
Dislipidemia mista	
Iperlipidemia familiare combinata	TG: 250-750 CT: 250-500
Disbetalipoproteinemia	
Ipertrigliceridemia pura	
Iperchilomicronemia (deficit di lipasi e cofattori)	TG: >1.000
Ipertrigliceridemia familiare	TG: 250-1.000

Tab. 3 Classificazione semplificata delle dislipidemie che riporta, per ciascuno dei profili lipidici di base, le principali forme primarie associate. [Filippi 2010].

CT = colesterolo totale, TG = trigliceridi

Le forme più comuni sono rappresentate dall'ipercolesterolemia poligenica, in cui assetto genetico ed ambiente interagiscono in senso causalmente sfavorevole sui livelli di colesterolemia, e dall'ipercolesterolemia familiare. Quest'ultima è una condizione incomple-

tamente chiarita nella sua genesi, in cui fattori poligenici sembrano responsabili di un incremento tanto dei livelli di colesterolemia quanto dei trigliceridi.

La nota AIFA n. 13 definisce le dislipidemie familiari come "malattie su base genetica caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e spesso da una grave e precoce insorgenza di malattie CV". L'ipercolesterolemia Familiare (Familial Hypercholesterolaemia, FH) è la più frequente tra le cause genetiche di malattia coronarica precoce, in quanto causa l'esposizione per tutta la durata della vita a elevati livelli di colesterolo LDL. È causata da mutazioni nei geni che codificano per le proteine coinvolte nel ciclo metabolico del recettore specifico per le LDL (il recettore stesso; il suo ligando apoB; la proteina PCSK9; proteine adattatrici). La conseguenza di tali difetti è rappresentata dalla riduzione dell'uptake cellulare delle LDL con il conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche del colesterolo LDL.

La diagnosi di ipercolesterolemia familiare

La diagnosi certa di ipercolesterolemia familiare (FH) si basa su cinque criteri fondamentali:

- storia familiare
- storia clinica di malattia coronarica precoce
- esame fisico per xantomi e arco coneale
- presenza di livelli di C-LDL molto elevati in misurazioni ripetute
- presenza di una mutazione in uno dei geni causali [Arca M. 2016].

Sono stati sviluppati alcuni punteggi basati su tali criteri, e quello del Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [Benn M. 2012] è tra i più semplici e di ampio utilizzo. Esso è stato validato in altri paesi ed è in fase di validazione anche in Italia attraverso un pro-

gramma di collaborazione fra la Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA) e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO).

Il G.d.L. concorda con la scelta di AIFA di utilizzare il *Dutch score* come strumento per individuare i pazienti in cui la probabilità di un difetto genetico è più o meno elevata e quindi selezionare quelli meritevoli di un approfondimento mediante l'esecuzione dei test genetici.

La Tab. 4 riporta i punteggi associati a ciascun criterio, la cui somma costituisce il Dutch score. Al punteggio complessivo raggiunto è associata la probabilità della diagnosi di FH, anche questa riportata in tabella. In particolare i valori dello score superiori a 8 sono quelli che indicano con ragionevole sicurezza la presenza di ipercolesterolemia familiare. Quelli compresi tra 6 e 8, che suggeriscono come probabile la diagnosi di FH, lasciano una rilevante incertezza diagnostica per cui può essere opportuna l'analisi genetica.

Elementi da valutare	punti
Storia familiare	
a) Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
b) Parenti di primo grado con colesterolo ≥ 310 mg/dL	1
c) Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2
d) Bambini <18 anni con colesterolo ≥ 230 mg/dL	2
Storia clinica	
a) Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	2
b) Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	
a) Xantoma tendineo	6
b) Arco corneale in un soggetto con < 45 anni	4
Colesterolo LDL:	
> 325 mg/dL	8
251-325 mg/dL	5
191-250 mg/dL	3
155-190 mg/dL	1
Analisi del DNA: mutazione causativa nota dei geni	8
Diagnosi: "certa" se > 8 punti; "probabile" tra 6 e 8; "possibile" tra 3 e 5*; "improbabile" tra 0 e 2	

Tab. 4 Criteri e punteggi per derivare il Dutch Score [Benn M. 2012]

* Il Gruppo di lavoro ritiene inoltre che un punteggio *Dutch score* di 5 in rapporto esclusivo a livelli corrispondentemente elevati di C-LDL (251-325 mg/dl), qualora risulti impossibile una adeguata valutazione dei parenti di primo grado, rappresenti analogamente una possibile indicazione all'analisi genetica.

Quesito 2

Quali i target terapeutici da raggiungere in prevenzione CV primaria e secondaria rispetto ai livelli di rischio CV?

RACCOMANDAZIONE

La nota AIFA 13 riprendendo sostanzialmente le raccomandazioni contenute nella linea-guida della *European Society of Cardiology* ed utilizzando le carte SCORE (riferite esclusivamente ad eventi CV fatali) identifica per la prevenzione primaria 4 livelli di rischio CV:

- medio (inglobato nel moderato dalle LG *European Society of Cardiology*)
- moderato
- alto
- molto alto

Per la prevenzione secondaria il rischio è sempre classificato come molto alto.

Per i pazienti diabetici il rischio viene definito molto alto in presenza di altri fattori di rischio CV o di danno d'organo, mentre viene definito alto in assenza di tali elementi associati.

Ad ogni livello di rischio viene attribuito un valore target di LDL (vedi Tab. 5).

Tale impostazione non viene completamente condivisa dalle LG dell'American Heart Association (2013) che propongono un approccio in cui non viene definito un valore target di LDL al di sotto del quale è necessario scendere, ma piuttosto strategie terapeutiche più o meno aggressive in base al rischio CV e al valore di LDL di partenza.

Sulla base dell'ampia letteratura disponibile ed aderendo alle raccomandazioni delle Linee Guida ESC, il G.d.L. al fine di raggiungere il target terapeutico, propone di individuare per ogni scenario clinico la strategia terapeutica ottimale. Tale strategia dovrà:

- ottimizzare l'uso della statina utilizzata da sola o associata all'ezetimibe, individuando quella più opportuna ed il dosaggio più adeguato al fine di raggiungere l'obiettivo
- favorire l'aderenza al trattamento
- definire i tempi più opportuni di follow-up
- identificare i pazienti realmente intolleranti al trattamento.

Commenti alle singole raccomandazioni

La prescrivibilità di statine ed ezetimibe da soli o associati, di fibrati e di omega3 in ambito SSN è regolata dalla nota AIFA 13, che considera l'esistenza di trattamenti di primo e di secondo livello in base al rischio cardiovascolare calcolato con le carte del rischio europeo SCORE, e ai relativi target di LDL da raggiungere.

La nota AIFA 13 riprende in buona parte le raccomandazioni di trattamento contenute nella linea-guida della *European Society of*

Cardiology [Catapano 2016], anche se differenzia il rischio moderato in due categorie (rischio medio e moderato).

La linea-guida dell'American Heart Association propone un approccio differente in quanto non considera target di LDL al di sotto dei quali è necessario scendere, ma basa le raccomandazioni principalmente sul livello di rischio cardiovascolare [Stone 2013]. Il livello di LDL rappresenta uno degli elementi di rischio in base ai quali prendere le decisioni terapeutiche

TIPO DI PREVENZIONE	Nota AIFA 13: livello di rischio per eventi CV fatali Carte SCORE	Target LDL (mg/dL)	LG ESC/EAS (2016): livello di rischio per eventi CV fatali Carte SCORE	Target LDL (mg/dL)	LG AHA* (2013): LDL (mg/dL) da considerare per iniziare il trattamento	livello di rischio per eventi CV fatali e NON fatali da considerare
PREVENZ. PRIMARIA	MEDIO (2-3%)	<130				≥7,5% Statine a moderata-alta intensità (racc forte)
	MODERATO (4-5%)	<115	MODERATO (>1% <5%)	<115	≥70 e < 190	≥5% e <7,5% Statine a moderata intensità (racc. debole)
	ALTO (>5% e <10%)	<100	ALTO (≥ 5% e <10%)	<100	≥190	tutti i pz (raccomandata riduzione LDL 50%)
	MOLTO ALTO (≥10%)	<70	MOLTO ALTO (≥ 10%)*	<70		
PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2	ALTO (senza altri fatt. di rischio CV o danno d'organo)	<100	ALTO (senza altri fattori di rischio CV o danno d'organo)	<100	≥70 e < 190	Tutti i pz statine a moderata intensità
	MOLTO ALTO (con altri fatt. di rischio CV o danno d'organo)	<70	MOLTO ALTO (con altri fatt. di rischio CV o danno d'organo)	<70	fra 40 e 75 aa	>7,5% Statine ad alta intensità
PREVENZ. SECONDARIA	MOLTO ALTO (≥ 10%)	<70	MOLTO ALTO (≥ 10%)	<70	Tutti i pz.	qualsiasi

* nei pazienti con valore di LDL compreso tra 70 e 135 mg/dL non trattati, il target terapeutico è una riduzione di almeno il 50%.

Tab. 5. Confronto fra la nota AIFA 13, la linea guida della Società Europea di Cardiologia e la LG dell'American Heart Association rispetto alle classi di rischio ed ai target di colesterolo LDL da raggiungere nella popolazione adulta (> 21 aa).

nei pazienti diabetici e in prevenzione primaria. La Tab. 5 mette a confronto le indicazioni della nota AIFA 13 con le raccomandazioni delle due linee guida citate.

Per quanto riguarda specificamente l'uso dei farmaci inibitori della PCSK9 in rapporto ai target lipidici una descrizione dettagliata degli studi in termine di efficacia e sicurezza è presentata a pagina 24.

Diabete come equivalente ischemico?

Se il diabete sia un equivalente ischemico tale da classificare il trattamento dei pazienti diabetici come prevenzione secondaria, è stato ed è frequentemente dibattuto. Le linee guida sopracitate considerano i pazienti diabetici come una categoria a

parte, di fatto non considerandoli allo stesso livello di rischio dei pazienti con pregressi eventi CV. Anche un recente statement dell'American College of Cardiology, pur sottolineando che il diabete rappresenta uno dei principali fattori di rischio CV, conclude che i miglioramenti nelle misure preventive hanno determinato negli anni una riduzione del rischio di eventi CV nei pazienti diabetici, tale da risultare inferiore al rischio dei pazienti con pregressi eventi CV [Rana 2016]. Per questo motivo, il diabete può essere considerato un fattore predittivo di eventi CV più che un equivalente ischemico e ai pazienti diabetici dovrebbe essere proposto un

approccio terapeutico specifico, che non è necessariamente lo stesso proposto ai pazienti con pregressi eventi CV.

Strategie da applicare per ridurre il C-LDL

Regole generali da adottare in tutti i pazienti:

Tutti i pazienti debbono essere istruiti rispetto alle necessarie modifiche dello stile di vita.

Una dieta opportuna, l'abolizione del fumo, l'attività fisica costante sono elementi irrinunciabili per una corretta prevenzione CV.

Ad ogni controllo va inoltre monitorata l'aderenza alla terapia prescritta. È comunque importante personalizzare la terapia considerando la presenza di comorbidità e terapie concomitanti nel rispetto della nota AIFA 13.

L'associazione statina-fibrato (escluso gemfibrozil) può risultare utile nel trattamento di una concomitante ipertrigliceridemia (in particolare nel soggetto diabetico o con sindrome metabolica), monitorando gli effetti collaterali e la funzione renale. Tale associazione risulta scarsamente efficace nel ridurre il C-LDL.

L'utilizzo di resine a scambio ionico (in Italia è disponibile solo la colestiramina) è una opzione terapeutica proponibile, ma in genere scarsamente tollerata e poco efficace.

L'indicazione alle procedure di lipidoafesi è riservata ai Centri per lo studio delle dislipidemie o con adeguata e comprovata esperienza.

Qual è l'efficacia ipolipemizzante dei vari schemi di trattamento?

Gli inibitori dell'enzima HMGCoA-reduttasi (statine) rappresentano il principale tipo di trattamento sul quale basare la terapia ipolipemizzante. Le statine possono essere suddivise in rapporto alle loro caratteristiche chimico-fisiche (idro o liposolubilità, emivita, ecc...) o in rapporto alla loro potenza farmacologica. Quest'ultima caratteristica, fondamentale nel determinare l'effetto clinico, permette di riconoscere due gruppi sostanziali di molecole: statine a bassa intensità (fluvastatina, lovastatina, pravastatina e simvastatina) e ad elevata intensità di azione (atorvastatina e rosuvastatina).

In rapporto ai dosaggi utilizzati degli stessi farmaci si può identificare un terzo gruppo definito ad intensità moderata (vedi Tab. 7).

L'efficacia clinica massimale delle statine dipende infatti anche dalla posologia impiegata con un incremento della capacità ipolipemizzante del 5-7% per ogni successivo raddoppio della dose somministrata. Inoltre l'intensità ipolipemizzante può essere significativamente incrementata dall'impiego di alcune associazioni farmacologiche (es. statina + ezetimibe: incremento di efficacia di 10-20% rispetto alla sola statina).

In conseguenza di tali evidenze si ritiene che la scelta della statina (in monoterapia o in associazione) nel singolo paziente debba essere commisurata a:

1. obiettivo terapeutico che ci si propone (in termini di riduzione del C-LDL);
2. presenza di condizioni morbose o di altre terapie in grado di condizionare la farmacocinetica di una specifica statina;
3. livello di tolleranza individuale nei confronti di una determinata molecola o elevata probabilità di eventi avversi prevedibili.

Il G.d.L ritiene che dovrebbe essere data la preferenza alle statine complessivamente più efficaci in relazione all'obiettivo clinico da raggiungere e in particolare a quelle dotate di un numero maggiore di evidenze cliniche considerandone anche il rapporto costo/beneficio.

Nel caso che il target C-LDL da raggiungere sia piuttosto distante (necessario il 50% o più di riduzione del C-LDL), specie qualora molto basso (<70 mg/dl), è indicato l'utilizzo di una statina ad alta efficacia con elevata posologia anche associandola ad ezetimibe 10 mg/die.

Nella scelta del trattamento dovranno inoltre essere considerate le possibili interazioni farmacologiche (vedi Tab. 8).

Anti-fungini, anti-batterici e antivirali	Calcio antagonisti	Altro
Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori di proteasi	Verapamil Diltiazem Amlodipina	Ciclosporina Danazol Amiodarone Ranolazina Nefazodone Gemfibrozil

Tab. 8 Farmaci in grado di interagire con le statine.

Come utilizzare al meglio i singoli schemi terapeutici a base di statine

L'ottimizzazione della terapia ipolipemizzante rispetto al target proposto rappresenta un obiettivo di appropriatezza terapeutica da perseguire.

Rispetto a tale obiettivo, sulla base dell'ampia letteratura disponibile e delle Linee Guida ESC, il G.d.L. propone le seguenti misure.

statine ad alta intensità	statine ad intensità moderata	statine ad intensità bassa
<i>La dose giornaliera riduce il C-LDL di circa $\geq 50\%$</i>	<i>La dose giornaliera riduce il C-LDL di circa 30% - 50%</i>	<i>La dose giornaliera riduce il C-LDL di circa $< 30\%$</i>
Atorvastatina 40 - 80 mg Rosuvastatina 20 - 40 mg	Atorvastatina 10 - 20 mg Rosuvastatina 5 - 10 mg Simvastatina 20 - 40 mg Pravastatina 40 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina rilascio prol. 80 mg. Fluvastatina 40 mg bid	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10 - 20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 40 mg
NB L'aggiunta di ezetimibe incrementa gli effetti sopraindicati del 10-20%		

Tab. 7 Riduzione media del C-LDL indotte dalle diverse statine. (2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults JACC 2014).

PREVENZIONE PRIMARIA

Sono da considerarsi in prevenzione primaria i pazienti con ipercolesterolemia senza pregressi eventi cardiovascolari o patologie aterosclerotiche note.

In ottemperanza alla nota AIFA 13 il quadro di rischio cardiovascolare andrà valutato come moderato oppure elevato mediante le carte del rischio (carte SCORE o rischio equivalente secondo le Carte italiane del progetto cuore).

Dopo una fase della durata di almeno 3 mesi di misure non farmacologiche, qualora si riscontrino livelli di C-LDL ≥ 130 mg/dL per i pazienti a rischio moderato e ≥ 100 mg/dL per i pazienti a rischio elevato dovrà essere intrapresa opportuna terapia farmacologica.

La scelta della statina e del relativo dosaggio dovrà essere basata sulla potenza farmacologica della singola statina (vedi Tab. 7) e sulla distanza dei valori basali di C-LDL dal target terapeutico. E' necessario un monitoraggio ed una verifica del raggiungimento del target dopo 3-6 mesi per ottenere in tempi clinicamente certi la riduzione del rischio.

Nei pazienti con C-LDL ≥ 190 mg/dL

Iniziare con:

- un trattamento a intensità moderata, cioè con statine ad alta potenza a dosaggio intermedio (ad es. atorvastatina 20 mg/die o rosuvastatina 10 mg/die).

Se non a target (dopo 3-6 mesi di trattamento):

- controllare l'aderenza alla terapia, poi raddoppiare la dose di statina

(ad es. atorvastatina 40 mg oppure rosuvastatina 20 mg).

Se ancora non a target dopo ulteriori 3-6 mesi di trattamento

- associare ezetimibe 10 mg/die.

In pazienti selezionati che non tollerano l'incremento del dosaggio di statina o nei quali si ritiene che la distanza dal target può essere colmata solo con l'introduzione di ezetimibe si potrà associare quest'ultimo farmaco alla statina come secondo gradino in alternativa/aggiunta all'incremento del dosaggio.

Nelle forme genetiche gravi

- considerare LDL-afèresi.

Nei pazienti con C-LDL < 190 mg/dL

Iniziare con:

- un trattamento a intensità moderata, ma a dosaggio più basso (ad es. atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 20 mg/die pravastatina 20-40 mg/die, fluvastatina 80 mg/die).

Se non a target (dopo 6 mesi di trattamento) passare a:

- un trattamento a intensità moderata, cioè con statine ad alta potenza con dosaggio intermedio (ad es. atorvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg).

Se non a target (dopo 6 mesi di trattamento):

- raddoppiare la dose di statina e/o associare ezetimibe (o colestiramina).

PREVENZIONE SECONDARIA

Vanno considerati in prevenzione secondaria e quindi pazienti a rischio molto elevato (target terapeutico C-LDL ≤ 70 mg/dl) tutti i pazienti con cardiopatia ischemica documentata o già diagnosticata (angina stabile, pregressa sindrome coronarica acuta, interventi di rivascolarizzazione coronarica), ictus ischemico, arteriopatia aterosclerotica periferica.

In considerazione dell'alto rischio CV è necessario un monitoraggio ed una verifica del raggiungimento del target dopo 3 mesi di trattamento.

Dopo una sindrome coronarica acuta

Iniziare con:

- un trattamento ad alta intensità (ad es. atorvastatina 40–80 mg/die).

Se non a target (dopo 3 mesi di trattamento):

- controllare l'aderenza, poi commisurare la dose di statina al target desiderato e/o
- associare ezetimibe.

Nei pazienti già in trattamento con statina ad alta potenza e non a target in occasione di un evento CV vi è indicazione all'associazione con ezetimibe prima della dimissione.

Negli altri pazienti in prevenzione secondaria, in base alla distanza dei valori di C-LDL dal target terapeutico si potrà:

Se distanza dal target < 30%:

- iniziare un trattamento a intensità moderata, commisurando la dose di statine al target desiderato (ad es. atorvastatina 10 mg/die, rosuvastatina 10 mg/die, simvastatina 20 mg/die)

Se distanza dal target >30%:

- iniziare un trattamento ad alta intensità (ad es. atorvastatina 40–80 mg/die o rosuvastatina 20 mg/die).

Se non a target (dopo 3 mesi di trattamento):

- in caso di trattamento a bassa intensità passare ad alta intensità
- se già in atto trattamento ad alta intensità associare ezetimibe.

Nei pazienti con forme genetiche gravi

- considerare la LDL-afèresi.

In pazienti selezionati che non tollerano l'incremento del dosaggio di statina o nei quali si ritiene che la distanza dal target può essere colmata solo con l'introduzione di ezetimibe si potrà associare quest'ultimo farmaco alla statina come secondo gradino in alternativa all'incremento del dosaggio.

Tale fase di ottimizzazione del trattamento ipolipemizzante associando una statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe per un tempo adeguato è richiesta come "conditio sine qua non" per la prescrivibilità a carico del SSN degli iPCSK9 nel registro AIFA.

Quesito 3

Come definire l'intolleranza alle statine con particolare riferimento alla tossicità muscolare?

RACCOMANDAZIONE

Il G.d.L. recependo il documento di consenso della Società Europea dell'Aterosclerosi e un documento di indirizzo di un gruppo internazionale di lipidologi, entrambi i documenti recepiti nel registro AIFA, definisce intollerante alle statine un paziente che soddisfa tutti i seguenti criteri:

- impossibilità a tollerare almeno 2 statine di cui una alla dose iniziale giornaliera (*rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg*) ed una seconda statina ad una qualsiasi dose;
- associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili, oppure associazione con significative alterazioni dei biomarker (CPK >10 volte il limite superiore della norma - LSN -, eseguito in assenza di sforzi muscolari);
- risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarker alla sospensione/riduzione della dose di statina;
- sintomatologia/innalzamento dei biomarker non attribuibile ad altre cause (interazioni farmacologiche o condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine quali ad es. ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica).

Gli eventi avversi a carico della muscolatura scheletrica (SAMS) sono di gran lunga i più frequenti e quelli che più spesso causano la sospensione del trattamento.

Commenti alle singole raccomandazioni

Definizione di intolleranza alle statine

Tale argomento è di grande interesse clinico in quanto l'intolleranza alle statine, in particolare quella dovuta alla presenza di eventi avversi a carico della muscolatura scheletrica (SAMS) rappresenta la causa in assoluto più frequente di non aderenza o di sospensione del trattamento (vedi Tab. 9), anche se tale condizione risulta frequentemente sovrastimata [Botet 2017]. Molto più rari sono gli altri eventi avversi fra cui i più frequenti sono quelli epatici caratterizzati da un aumento delle transaminasi che si verifica solita-

Tab 9. Associazione tra sintomi muscolari e specifici biomarker [Stroes 2015]

LSN = limite superiore della norma

Sintomi	Biomarker	Commenti
Muscolari	CK normale	Indicata con il termine di "mialgia". Può essere collegata all'assunzione di S. anche se il rapporto causale è incerto.
Muscolari	CK > LSN < 4 x LSN CK > 4 < 10 x LSN	Incrementi minori delle CK possono associarsi alla assunzione di statine (S), ma anche all'aumento dell'attività fisica.
Muscolari	CK > 10 x LSN	Spesso definita come miosite o miopatia, nonostante la assenza di biopsia muscolare o diagnosi obbiettiva. Il dolore è tipicamente generalizzato e può associarsi a indolenzimento o debolezza muscolare. Può sottendere una patologia muscolare.
Muscolari	CK > 40 x LSN	Definita rhabdomiolisi se si associa a insufficienza renale e/o mioglobinuria.
Nessuno	CK > LSN < 4 x LSN	Un aumento di CK trovato incidentalmente oltre che alle statine può essere dovuto alla funzione tiroidea o alla recente attività fisica.
Nessuno	CK > 4xLSN	A volte osservata negli RCT, richiede conferma ed è di incerto significato clinico.

Organi/apparati	Effetti collaterali
Apparato gastroenterico	Incremento delle transaminasi >3 volte rispetto ai valori normali (0.5-2% dei pazienti trattati con statine in particolare utilizzando alte dosi di statine). Dispepsia (1-5%) Costipazione (1-5%)
Apparato respiratorio	Aumentato rischio di polmonite interstiziale dello 0.01%. Aumentato rischio di infezioni delle prime vie aeree dell'1%.
Sistema nervoso	Cefalea (2-17%) Vertigini (1-4%) Astenia (1-4%)
Metabolismo	Aumento del rischio relativo di insorgenza di diabete mellito, con 1 nuovo caso di diabete ogni 255 pazienti trattati per 4 anni.
Occhio	Segnalazioni di un possibile aumento del rischio di cataratta.

Tab. 10 Eventi avversi non a carico della muscolatura scheletrica (modificata da Gulizia 2016)

mente dopo 4-12 settimane dall'inizio del trattamento e che è più frequente nei pazienti che assumono alte dosi di statine (vedi Tab. 10).

Ad oggi, tuttavia tale argomento non è sostenuto da solide prove di efficacia, nè da questionari validati per definire i sintomi e la loro entità; è quindi difficile definire un preciso processo diagnostico e le conseguenti azioni terapeutiche. Esistono in letteratura due recenti documenti, un documento di consenso della Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS) [Stroes 2015] ed un documento di consenso da parte di un gruppo internazionale di lipidologi a supporto e completamento del documento di consenso dell'EAS [Banach 2015].

In generale, viene sottolineato come tale intolleranza è generalmente associata allo sviluppo di sintomi in corso di terapia con

statine e loro risoluzione alla sospensione del trattamento.

Viene quindi suggerito che nella identificazione dei pazienti intolleranti alle statine si debba tener conto dei sintomi muscolari e delle loro caratteristiche, il livello delle CPK e la relazione fra questi e l'uso delle statine e la presenza di eventuali fattori di rischio, considerando anche la loro sospensione ed il re-challenge.

È dall'integrazione di tali elementi che si può arrivare alla diagnosi clinica di intolleranza alle statine.

Le Tab. 9 e 11 e la Fig. 1 possono rappresentare un valido aiuto nella identificazione dei pazienti. Dovrebbero inoltre essere considerate le cause legate all'interazione delle statine con altri farmaci.

È infine necessario distinguere l'intolleranza totale (a qualsiasi statina e a qualsiasi dose) da quella parziale (possibilità di tollerare solo alcune statine e/o alcune dosi).

Tutti questi elementi sono stati considerati da AIFA per la compilazione del registro indispensabile per la prescrizione dei farmaci iPCSK9.

Più specificamente, come recepito anche dal registro AIFA si definisce intollerante alle statine un paziente che soddisfa tutti i seguenti criteri:

- impossibilità a tollerare almeno 2 statine di cui una alla dose iniziale (rosuvastatina 5 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die, fluvastatina 40 mg/die) ed

una seconda statina ad una qualsiasi dose;

- b. associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili, oppure associazione con significative alterazioni dei biomarker (CPK > 10 volte ULN, eseguito in assenza di sforzi muscolari);
- c. risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarker alla sospensione/riduzione della dose di statina;
- d. sintomatologia/innalzamento dei biomarker non attribuibile ad altre cause (interazioni farmacologiche o condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine quali ad es. ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica) [Banach 2015].

Il G.d.L per agevolare al massimo il raggiungimento dell'obiettivo clinico nei pazienti intolleranti o con ridotta tolleranza alle statine propone i seguenti suggerimenti:

PREVENZIONE PRIMARIA

Paziente intollerante ad una o più statine:

Washout e screening/eliminazione dei fattori favorenti l'intolleranza (vedi Tab. 10)

Dopo 4 settimane, se benessere:

- *retest* con fluvastatina 80 mg o pravastatina;
- se già dimostrata intolleranza a fluvastatina e pravastatina eseguire *retest* con rosuvastatina, partendo da dosaggi anche

non-convenzionali (5 mg a dì alterni);

Follow-up

- Incremento della dose ogni 1-2 settimane in base alla tollerabilità (rosuvastatina 5 mg /die poi 10 mg e se necessarie e tollerate anche dosi maggiori).

Fattori da considerare	Commenti
Antropometrici	Età > 80aa (attenzione se > 75aa)
	Sesso femminile
	Basso BMI
	Origine asiatica
patologia associata	Infezione acuta
	ipotiroidismo
	Insuff renale (grado 3-4-5) o insuff. epatica
	Ostruzione delle vie biliari
	Trapianto d'organo
	Trauma grave
	HIV
	Diabete mellito Ipovitaminosi D
chirurgia	Chirurgia maggiore
dati anamnestici	Storia di innalzamenti delle CPK > 10 LSN
	Anamnesi di pregressi dolori muscolari di natura non definita
	Difetti/infiammazioni muscolari/neuromuscolari
	Pregressa tossicità muscolare da statine o altri ipolipemizzanti
dati genetici	Fattori genetici che codificano polimorfismi per citocromo P450, isoenzimi, ecc.
altro	Alto livello di attività fisica
	Uso eccessivo di succhi di pompelmo o di mirtillo rosso
	Eccessivo uso di alcool
	Uso di droghe (cocaina, anfetamine, eroina)

Tab. 11 Fattori di rischio favorenti i sintomi muscolari associati all'uso delle statine. (Mod. da Mancini 2013)

- associare ezetimibe 10 mg/die e rivalutare dopo ulteriori 2 mesi i valori di C-LDL raggiunti.

PREVENZIONE SECONDARIA

Intolleranza nell'immediato post-infarto

Washout e screening/eliminazione fattori favorevoli l'intolleranza (vedi Tab. 10);

- iniziare ezetimibe 10 mg/die.*

Dopo 2-4 settimane, se benessere:

- *retest* con rosuvastatina, partendo da dosaggi anche non convenzionali (5 mg a di alterni)
- 2^a scelta: *retest* con fluvastatina 80 mg o pravastatina 40 mg.

Follow-up

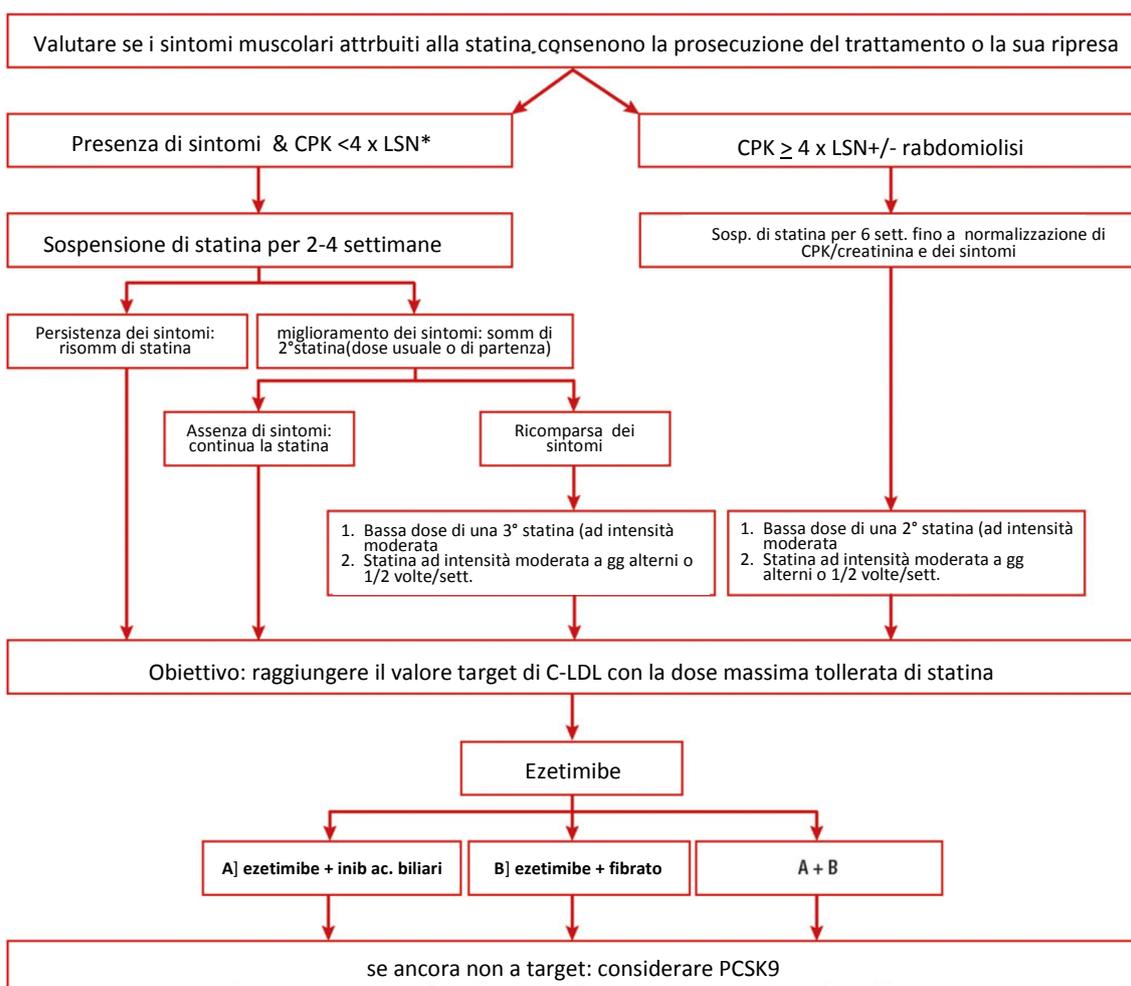
- Incremento della dose ogni 1-2 settimane in base alla tollerabilità (rosuvastatina 5 mg al dì poi 10 mg e se necessarie e tollerate anche dosi maggiori più; prava 40 mg).

Intolleranza nel paziente con coronaropatia cronica

Seguire le stesse regole suggerite per la fase acuta applicando per washout e screening/eliminazione dei fattori favorevoli l'intolleranza e follow-up tempi più dilazionati.

Considerare LDL-afesi (specialmente nelle forme genetiche gravi).

* l'uso di nutraceutici a base di monocolina k da soli o associati all'ezetimibe non è a carico del SSN.



* LSN limite superiore del range normale

Fig.1 Flow-chart per la gestione dei pazienti con sintomi muscolari associati all'uso delle statine [Stroes 2015]

Quesito 4

In quali pazienti alirocumab ed evolocumab devono essere utilizzati in prevenzione primaria?

RACCOMANDAZIONE

Gli inibitori PCSK9 potranno essere utilizzati in **prevenzione primaria** a carico del SSN nei seguenti scenari clinici:

- *pazienti di età ≥ 12 anni e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (solo evolocumab).*
 - *pazienti di età ≥ 18 anni e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)*
 - in cui sono state escluse cause secondarie di ipercolesterolemia
 - che presentano un Dutch Lipid Score >8
 - in cui si è dimostrata la presenza di livelli di C-LDL > 130 mg/dL in almeno 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi,
 - che hanno assunto per almeno 6 mesi, in maniera regolare e continuativa, un trattamento ipolipemizzante costituito da una statina ad alta potenza (atorvastatina 40/80 mg/die o rosuvastatina 20/40 mg/die) associata ad ezetimibe (vedi raccomandazioni al quesito 2) senza raggiungere il target
- Oppure*
- che presentano una intolleranza alle statine, definita secondo quanto richiesto dal registro AIFA e applicando l'algoritmo definito in Fig. 1.

Il G.d.L. ritiene che, nella prevenzione primaria CV, evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello in particolare in presenza di un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni molto alto (carte SCORE $\geq 10\%$) e dopo aver accertato in ripetute misurazioni una distanza rilevante dal valore di C-LDL previsto di 130 mg/dL.

INDICATORI

- % pz. in trattamento con un iPCSK9 cui sia stato prescritta, continuativamente nei 6 mesi precedenti l'inizio del farmaco, una statina ad alta intensità + ezetimibe* o la sola ezetimibe. Obiettivo per il 2017: $>95\%$
- % pz. in trattamento con un iPCSK9 sul totale di pz. con età ≤ 80 aa in trattamento continuativo con una statina ad alta intensità + ezetimibe* o la sola ezetimibe (dato di incidenza). Obiettivo per il 2017: $\leq 20\%$.

* l'associazione preconstituita di ezetimibe+simvastatina è esclusa dal calcolo del denominatore in quanto i dosaggi di simvastatina che contiene non sono considerati ad alta intensità.

Commento alle singole raccomandazioni

Evolocumab e alirocumab sono farmaci che si sono dimostrati molto efficaci nella riduzione del C-LDL, per i quali non è stato però ancora dimostrato un impatto in termini di riduzione

degli eventi cardiovascolari **in prevenzione primaria**. Il profilo di efficacia, sicurezza e costo opportunità relativo all'uso in prevenzione primaria di questi farmaci richiede dunque la disponibilità di ulteriori dati per

poter essere meglio definito.

Evolocumab è l'unico tra i due farmaci ad avere l'indicazione per l'ipercolesterolemia familiare omozigote. L'AIFA ha stabilito la rimborsabilità per questa indicazione nei pazienti ≤ 80 anni. Tali pazienti sono quelli per i quali questi farmaci possono effettivamente costituire un valore aggiunto in quanto spesso privi di alternative terapeutiche in grado di evitare l'aferesi; una riduzione delle LDL del 15-30% significa in questi casi una loro riduzione in termini assoluti, consistente e che può ridurre sensibilmente il rischio CV.

Per quanto riguarda le indicazioni comuni ai due farmaci, in prevenzione primaria, l'AIFA ha stabilito che entrambi sono rimborsabili dal SSN se sono presenti tutti i seguenti criteri:

- età ≤ 80 aa
- ipercolesterolemia familiare eterozigote
- livelli di C-LDL ≥ 130 mg/dL nonostante una terapia da almeno 6 mesi con una statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure la presenza di dimostrata intolleranza alle statine.

Il gruppo di lavoro ritiene che evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello nella prevenzione primaria CV per le seguenti considerazioni:

- mancano dati sulla riduzione di eventi cardiovascolari in prevenzione primaria;
- mancano dati di sicurezza a lungo termine

in prevenzione primaria (per la maggior parte dei pazienti inclusi negli studi, i dati disponibili prevedono un'osservazione entro i 2 anni), considerando che tali farmaci sono destinati ad un uso cronico;

- nei paesi in cui tali farmaci sono attualmente rimborsati i criteri definiti per il loro utilizzo sono diversi, (in particolare in base ai livelli C-LDL di partenza). In alcuni paesi quali Regno Unito e Svezia sono più stringenti di quelli adottati in Italia.

Il G.d.L. ribadisce l'importanza di selezionare i candidati al trattamento rispetto ai criteri definiti nel registro AIFA e secondo le modalità raccomandate nel quesito 2 e 3 di questo documento.

Ritiene inoltre che se tali criteri sono soddisfatti e in ripetute misurazioni viene dimostrata una distanza rilevante dal valore di C-LDL previsto di 130 mg/dL, l'utilizzo degli inibitori della PCSK9 dovrebbe essere considerato, in particolare in presenza di un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni molto alto (carte SCORE $\geq 10\%$).

In fine, considerando la carenza di dati di sicurezza a lungo termine, il gruppo di lavoro ritiene che evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello.

Quesito 5

In quali pazienti alirocumab ed evolocumab devono essere utilizzati in prevenzione secondaria?

RACCOMANDAZIONE

Gli inibitori PCSK9 potranno essere utilizzati in **prevenzione secondaria** nei seguenti scenari clinici:

- *pazienti di età ≥ 12 anni e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (solo evolocumab).*
- *pazienti di età ≥ 18 anni e ≤ 80 anni con:*
 - *ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)*
 - *Ipercolesterolemia non familiare*
 - *dislipidemia mista*
- *in cui si è dimostrata la presenza di livelli di C-LDL ≥ 100 mg/dL in almeno 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi*
 - ◆ *che hanno assunto per almeno 6 mesi, in maniera regolare e continuativa, un trattamento ipolipemizzante costituito da una statina ad alta potenza (atorvastatina 40/80 mg/die o rosuvastatina 20/40 mg/die) associata ad ezetimibe (vedi raccomandazioni al quesito 2) senza raggiungere il target*

Oppure
 - ◆ *presentano una intolleranza alle statine, definita secondo quanto richiesto dal registro AIFA e applicando l'algoritmo definito in Fig. 1.*

Il G.d.L. ritiene che, nella prevenzione secondaria CV, evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello dopo aver accertato in ripetute misurazioni una distanza rilevante dal valore di LDL previsto di 100 mg/dL.

INDICATORI

- % pz. in trattamento con un iPCSK9 cui sia stato prescritta, continuativamente nei 6 mesi precedenti l'inizio del farmaco, una statina ad alta intensità + ezetimibe* o la sola ezetimibe. Obiettivo per il 2017: >95%
- % pz. in trattamento con un iPCSK9 sul totale di pz. con età ≤ 80 aa in trattamento continuativo con una statina ad alta intensità + ezetimibe* o la sola ezetimibe (dato di incidenza). Obiettivo per il 2017: $\leq 20\%$.

* l'associazione preconstituita di ezetimibe+simvastatina è esclusa dal calcolo del denominatore in quanto i dosaggi di simvastatina che contiene non sono considerati ad alta intensità

Commento alle singole raccomandazioni

Per quanto riguarda i pazienti in prevenzione secondaria, sia per evolocumab che per alirocumab l'AIFA ha stabilito come **criteri di rimborsabilità:**

- età ≤ 80 aa
- con ipercolesterolemia familiare etero-

zigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C ≥ 100 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.

A differenza della prevenzione primaria, è dunque consentita la rimborsabilità anche per i pazienti con ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista.

In prevenzione secondaria al momento, solo evolocumab ha dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari in un esito composito (ma non la mortalità totale o cardiovascolare —vedi descrizione dello studio a pag. 23).

Così come già affermato per la prevenzione primaria, anche per i pazienti in prevenzione secondaria il G.d.L. ribadisce l'importanza di selezionare i candidati al trattamento rispetto ai criteri definiti nel registro AIFA e secondo le modalità raccomandate nel quesito 2 e 3 di questo documento.

Ritiene inoltre che se tali criteri sono soddisfatti e in ripetute misurazioni viene dimostrata una distanza rilevante dal valore di C-LDL previsto di 100 mg/dL, l'utilizzo degli inibitori della PCSK9 dovrebbe essere considerato.

In fine, data la carenza di dati di sicurezza a lungo termine, il gruppo di lavoro ritiene che evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello.

Evolocumab e alirocumab: prove di efficacia e sicurezza in prevenzione primaria e secondaria

Evolocumab: prove di efficacia e sicurezza

Il programma di ricerca su evolocumab è stato articolato su diversi RCT [EMA 2015 EPAR evolocumab] che hanno valutato pazienti con le seguenti caratteristiche (vedi tabella 12 e 13):

- in prevenzione primaria o secondaria;
- con ipercolesterolemia familiare e non familiare, o solo familiare eterozigote, o solo omozigote;
- con diversi livelli di rischio cardiovascolare;
- con diversi livelli di C-LDL al baseline (media: da 92 a 194 mg/dL);
- in aggiunta a una terapia con statine alle massime dosi con o senza ezetimibe oppure su pazienti intolleranti alle statine.

Questi RCT hanno valutato efficacia e sicurezza di evolocumab al dosaggio di 140 mg una volta ogni 2 settimane, oppure al dosaggio di 420 mg una volta al mese. La maggior parte di questi studi erano a breve termine (12 settimane). È tuttavia disponibile un ampio RCT vs placebo, di durata mediana di 26 mesi, che ha coinvolto più di 27.000 pazienti in prevenzione CV secondaria stabili con nota vasculopatia coronarica o periferica (dei quali oltre l'80% con un pregresso infarto miocardico). Lo studio ha valutato l'efficacia del farmaco nella riduzione di esiti cardiovascolari [Sabatine 2017]. Sono inoltre disponibili un RCT vs placebo che ha coinvolto

circa 1.000 pazienti, con follow-up di 52 settimane, che ha valutato l'efficacia del farmaco nella riduzione del C-LDL [Blom 2014], e uno studio di estensione nel quale sono stati arruolati pazienti che avevano partecipato a uno degli studi registrativi di fase 3 (dati al momento disponibili a 52 settimane) [Sabatine 2015]; quest'ultimo studio presenta anche un'analisi esplorativa sulla riduzione degli eventi CV.

Evolocumab ha mostrato di ridurre il C-LDL in modo statisticamente significativo e clinicamente rilevante in tutti gli RCT, (tra il 55% e il 75% rispetto ai gruppi di controllo), indipendentemente dai livelli al baseline e dalle altre caratteristiche delle popolazioni trattate. Solo nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote si è osservata una riduzione percentualmente inferiore del C-LDL (dal 15% al 32% rispetto al controllo), in base alla condizione clinica dei pazienti e alla necessità di essere sottoposto ad aferesi.

I dati disponibili sulla riduzione del C-LDL dall'ampio studio FOURIER [Sabatine 2017] indicano come, dopo 48 settimane e partendo da un valore medio di C-LDL di 92 mg/dL, l'associazione di evolocumab ad una terapia a base di statine di media o elevata intensità ha determinato una riduzione del colesterolo LDL del 59% dopo 48 settimane con un valore mediano di C-LDL di 30 mg/dl nel braccio evolocumab; in particolare:

- 87% aveva raggiunto un valore di C-LDL \leq 70 mg/dL;
- 67% aveva raggiunto un valore di C-LDL \leq 40 mg/dL;
- 42% aveva raggiunto un valore di C-LDL \leq 25 mg/dL.

Per quanto riguarda la riduzione degli eventi clinici, l'aggiunta di evolocumab alla terapia standard è associata a una riduzione dell'esito primario dello studio (l'esito composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus, ricovero per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica) dell'1,5% dopo 26 mesi di follow-up (11,3% nel gruppo placebo vs 9,8% nel gruppo evolocumab), che passa al 2% dopo 36 mesi di follow-up (14,6% vs 12,6%). Anche la riduzione assoluta dell'esito secondario (composito di morte CV, infarto miocardio e ictus) con evolocumab è stata pari all'1,5% dopo 26 mesi di follow-up (7,4% vs 5,9%) e del 2% dopo 36 mesi (7,9% versus 9,9%). Tutte queste differenze sono statisticamente significative.

Non si è invece osservata una riduzione statisticamente significativa della mortalità (cardiovascolare o totale), né dei ricoveri per angina instabile. L'incidenza di infarto e ictus non fatale e degli interventi di rivascolarizzazione coronarica è invece risultata significativamente inferiore in termini assoluti rispettivamente dell'1,2%, 0,4% e 1,5% dopo 26 mesi di follow-up.

Per quanto riguarda i diversi sottogruppi di pazienti in base ai valori di C-LDL al baseline, la riduzione dell'esito primario è stata osservata nei pazienti con C-LDL al

baseline tra 70 e 80 mg/dL e tra 80 e 92 mg/dL.

Per quanto riguarda più in generale il profilo di sicurezza di evolocumab, i pazienti esposti al farmaco erano prevalentemente affetti da iperlipidemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) e dislipidemia mista; i dati di sicurezza nei pazienti con ipercolesterolemia omozigote sono molto più limitati vista la rarità della condizione. Evolocumab ha evidenziato un profilo di sicurezza simile al controllo. Le reazioni avverse riportate più frequentemente negli studi registrativi sono state: nasofaringite (4,8%), infezione delle vie respiratorie superiori (3,2%), dolore lombare (3,1%), artralgie (2,2%), influenza (2,3%) e nausea (2,1%). Eventi avversi correlati ai disturbi muscolo scheletrici non sono stati frequenti. Un simile profilo di sicurezza si è osservato anche nella popolazione affetta da ipercolesterolemia omozigote.

Se si considera il trattamento a lungo termine (26 mesi) nei pazienti in prevenzione secondaria [Sabatine 2017], la frequenza degli eventi avversi è risultata sovrapponibile nei gruppi a confronto. Lo studio non ha evidenziato rischi per i pazienti che hanno raggiunto livelli particolarmente bassi di C-LDL (il 42% dei pazienti ha raggiunto valori al di sotto di 25 mg/dL) anche se il follow-up, con una durata mediana di 26 mesi, non può essere considerato sufficientemente lungo per escludere problemi di sicurezza nel lungo termine, anche in considerazione del fatto che il trattamento in studio potrà essere assunto per molti anni.

In generale, i dati a breve e medio termine attualmente disponibili non evidenziano che livelli particolarmente bassi di colesterolo totale e C-LDL possano comportare rischi per la salute e che esista una soglia al di sotto della quale una ulteriore riduzione possa risultare dannosa, come si è invece documentato per i livelli di altri fattori di rischio (es. glicemia e pressione arteriosa).

In ogni caso, non sono ancora disponibili dati di lungo periodo su pazienti che raggiungono e mantengono livelli molto bassi di C-LDL (20-30 mg/dL) che consentano di definire in modo ragionevolmente certo un bilancio rischio/beneficio per tale scenario clinico.

Per tali ragioni occorre particolare cautela ed un attento monitoraggio nell'uso clinico prolungato di tali farmaci.

Alirocumab: prove di efficacia e sicurezza

Anche il programma di ricerca su alirocumab è stato articolato su diversi RCT (programma ODYSSEY—vedi tabella 14 e 15) che hanno valutato popolazioni miste, in particolare: [EMA 2015 EPAR alirocumab]

- in prevenzione primaria o secondaria (complessivamente, il 64% con malattia coronarica di cui il 34,3% con pregresso infarto e il 45,1% già sottoposto a procedure di rivascolarizzazione);
- con ipercolesterolemia familiare (eterozigote) e non familiare;
- prevalentemente con rischio cardiovascolare molto elevato o elevato (solo in uno studio i 103 pazienti ar-

ruolati avevano un rischio moderato e in un altro studio dei 314 pazienti arruolati solo il 14% aveva rischio moderato;

- con diversi livelli di C-LDL al baseline (da 102 a 198 mg/dL; media 141 mg/dL);
- in aggiunta a una terapia con statine alle massime dosi con o senza ezetimibe oppure su pazienti intolleranti alle statine.

Questi RCT hanno valutato efficacia e sicurezza di alirocumab al dosaggio di 75 o 150 mg una volta ogni 2 settimane. Gli studi avevano una durata da 24 a 104 settimane. Complessivamente, 5.296 pazienti hanno partecipato a studi di fase 3.

Alirocumab ha mostrato di ridurre il C-LDL (esito principale di efficacia in questi studi) dal 39% al 62% nel confronto vs placebo in cui si valutava l'efficacia di alirocumab aggiunto alla massima terapia ipolipemizzante tollerata, e dal 24% al 36% negli studi vs ezetimibe in aggiunta alla massima terapia tollerata con statine o con altri ipolipemizzanti (in caso di intolleranza alle statine).

Per quanto riguarda l'impatto su eventi CV si attendono i risultati dello studio ODYSSEY-OUTCOMES, che ha l'obiettivo primario di valutare tali esiti e che saranno disponibili nel corso del 2018.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, alirocumab ha evidenziato un profilo di sicurezza simile al controllo: hanno presentato eventi avversi il 75,8% dei pazienti che hanno assunto alirocumab vs

il 76,4% di coloro che hanno assunto placebo; negli studi controllati vs ezetimibe, il 70,3% vs il 68,1% dei pazienti che hanno assunto ezetimibe. Le reazioni avverse riportate più frequentemente negli studi vs placebo sono state: nasofaringite (11,3% dei pazienti); reazioni al sito di iniezione (6,7%), infezioni delle alte vie respiratorie (6,1%), influenza (5,7%), mal di testa (4,8%), e artralgia (4,0%), con percentuali simili al placebo. Negli studi vs ezetimibe le reazioni avverse più frequenti sono state mialgia (6,7% vs 7,6% nei gruppi ezetimibe), infezioni delle alte vie respiratorie (5,9% vs 6,0%), e nasofaringite (5,4% vs 5,7%).

Per quanto riguarda la sicurezza legata al consistente abbassamento del C-LDL con alirocumab, vale quanto scritto prima in generale per evolocumab: i dati a breve e medio termine attualmente disponibili

non evidenziano che livelli particolarmente bassi di colesterolo totale e C-LDL possano comportare rischi per la salute e che esista una soglia al di sotto della quale una ulteriore riduzione possa risultare dannosa, come si è invece documentato per i livelli di altri fattori di rischio (es. glicemia e pressione arteriosa).

In ogni caso, non sono ancora disponibili dati di lungo periodo su pazienti che raggiungono e mantengono livelli molto bassi di C-LDL (20-30 mg/dL) che consentano di definire in modo ragionevolmente certo un bilancio rischio/beneficio per tale scenario clinico.

Per tali ragioni occorre particolare cautela ed un attento monitoraggio nell'uso clinico prolungato di tali farmaci.

Studio	n. pz	Durata (sett)	Inclusione pz in base a LDL e terapie background	Fattori rischio CV	Media LDL baseline	Riduzione LDL	Riduzione esiti CV
Fourier	27564	113	LDL \geq 70 mg/dl se in terapia con statine ad alta o moderata intensità	81% IMA 19% ictus non emorragico	92	59% vs terapia standard	-1,5% (morte CV +IMA +ictus +ricovero CV + rivascolar)
Osler 1-2 (estensione di RCT fase 2-3)	4465	52	Pz inclusi nei precedenti RCT di fase 2-3	20% CHD 45% rischio >10% a 10 aa	120 (IQR 97-149)	58% vs terapia standard	ND
Laplace 2	1896	12	LDL \geq 80 mg/dl se in terapia intensiva con statine allo screening; \geq 100 se in terapia non intensiva \geq 150 senza statine	23% CHD	109 (SD 41)	63-75% vs placebo (+ statina); 41-43% vs ezetimibe	ND
Descartes	901	52	LDL \geq 75 mg/dl in terapia con statine \pm ezetimibe (in base a rischio CV). 111 pz non avevano terapia di background	15% CHD 26% alto rischio (ATP3)	104 (SD 22)	57% vs placebo (\pm statina)	ND
Rutherford 2	329	12	Ipercolesterolemia familiare eterozigote. LDL >100 (in terapia con statine \pm ezetimibe)	31% CHD	159 (SD 42)	59-61% vs placebo (+ terapia background)	ND
Gauss 2	307	12	Pz intolleranti alle statine con LDL > 100 (17-20% ricevevano comunque una statina - tot 33% con terapia background)	58% rischio > 20% a 10 anni	193 (SD 64)	37-39% vs ezetimibe	ND

Tab. 12. Evolocumab: sintesi delle caratteristiche e dei risultati dei principali RCT di fase 3 [adattata da EMA EPAR evolocumab]

Studio	n. pz	Durata (sett)	Inclusione pz in base a LDL e terapie background	Fattori rischio CV	Media LDL baseline	Riduzione LDL
Tesla	50	12	Pz con LDL > 130 mg/dl (in trattamento). 100% in terapia con statine, 92% con ezetimibe	43% CHD	347	31% vs placebo (+ terapia standard)
Taussig	46 (omozigote)	5 anni (in corso) Risultati parziali a 24 sett	LDL > 100 mg/dl in pz non in aferesi		320 (considerando anche 56 pz con ipercolesterolemia familiare eterozigote grave)	-23% (-19,5% in pz in aferesi, -24,5% in pz non in aferesi)

Tab. 13. Evolocumab: studi su pazienti con iperlipidemia familiare omozigote [adattata da EMA EPAR evolocumab]

Studio	n. pz	Durata (sett)	Popolazione studiata	Con fattori rischio CV	Media LDL baseline	Riduzione LDL
FH I	485	52	Pz con ipercolesterolemia familiare eterozigote non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante	51%	145	56%
FH II	248	52	Pz con ipercolesterolemia familiare eterozigote non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante	39%	134	59%
High-FH	103	52	Pz con ipercolesterolemia familiare eterozigote con LDL > 160 mg/dL nonostante terapia ipolipemizzante	57%	198	39%
Long-term	2338	52	Pz ipercolesterolemici a rischio CV elevato non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante	91%	122	61%
Combo I	314	52	Pz ipercolesterolemici a rischio CV elevato non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante	99%	102	43%

Tabella 14. Alirocumab: RCT di fase 3 vs placebo (pz non adeguatamente controllati da terapia corrente) [adattata da EMA EPAR alirocumab]

Studio	n. pz	Durata (sett)	Popolazione studiata	Controllo	Con fattori rischio CV	Media LDL baseline	Riduzione LDL
Combo II	720	52	Pz ipercolesterolemici a rischio CV elevato non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante	Ezetimibe 10 mg/die	100%	107	31%
Alternative	313	24	Pz con ipercolesterolemia primaria intolleranti alle statine (ad alte dosi)	Ezetimibe 10 mg/die Atorvastatina 20 mg/die	100%	191	30%
Mono	103	24	Pz con ipercolesterolemia	Ezetimibe 10 mg/die	99%	40	32%
Options I	205	24	Pz non controllati da atorvastatina	Atorvastatina 20 o 40 mg/die Switch a rosuvastatina	100%	105	24-31%
Options II	204	24	Pz non controllati da rosuvastatina	Rosuvastatina 10 o 20 mg/die	100%	111	25-36%

Tabella 15. Alirocumab: RCT di fase 3 vs controllo attivo [adattata da EMA EPAR alirocumab]

RACCOMANDAZIONE

Lomitapide rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il farmaco, studiato in un numero limitato di soggetti, in considerazione del suo costo estremamente elevato, rispetto a evolocumab, dovrebbe essere considerato come un'opzione di seconda scelta in aggiunta a una terapia di base con una statina associata ad ezetimibe quando evolocumab non può essere utilizzato, risulta scarsamente efficace o non è tollerato.

Commento alle singole raccomandazioni

L'efficacia e la sicurezza di lomitapide nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote sono state valutate in uno studio a braccio singolo di fase 3, della durata di 78 settimane, che ha coinvolto 29 pazienti (di cui 18 in aferesi) con età media di 30 anni [EMA 2013 EPAR lomitapide]. Nonostante i pazienti fossero sottoposti a terapia ipolipemizzante di base ai massimi dosaggi tollerati (la maggior parte con statine + ezetimibe 93% e 76% rispettivamente) il valore medio misurato di C-LDL al baseline era di 336 mg/dL (IC 95% 293-380). Dei 29 pazienti inclusi, 23 hanno completato lo studio. La maggior parte dei pazienti ha assunto lomitapide ai dosaggi di 20, 40 e 60 mg/die (rispettivamente il 21%, 24%

e 34%) mentre il 10% ha mantenuto il dosaggio minimo (5 mg). Il valore medio di C-LDL al follow-up di 26 settimane è risultato di 190 mg/dL (IC 95% 150-229). Per i 23 soggetti che hanno completato lo studio, il valore medio di C-LDL è risultato di 168 mg/dL a 26 settimane e di 211 mg/dL a 78 settimane.

Per quanto riguarda la sicurezza, il 93% ha avuto effetti collaterali (a giudizio dei ricercatori, per l'86% legati all'uso del farmaco). In 3 dei pazienti che hanno sospeso il farmaco (10%) tali effetti collaterali sono stati giudicati come gravi.

Si stanno raccogliendo dati aggiuntivi di efficacia e sicurezza da piccoli studi di coorte nei singoli paesi e dati del registro internazionale predisposto dalla Ditta produttrice del farmaco.

Bibliografia

- ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults *JACC* 2014; 63: 2889-934
- AIFA 2015. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2015
- Arca M. Nuove terapie ipolipemizzanti per i pazienti con ipercolesterolemia familiare. Position Paper della Società Italiana per lo studio della Arteriosclerosi. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2016; 7 (1): 45-65. http://www.sisa.it/upload/GIA_2016_Suppl2_PositionPaperSISA.pdf
- Banach M et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015; 11, 1: 1–23
- Beaumont JL et Al. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias., in *Bull World Health Organ*, vol. 43, 6, 1970, 891-915, PMID 4930042
- Benn M et Al. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3956–3964.
- Blom DJ et al. A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *NEJM* 2014;370:1809-1819
- Boekholdt SM, et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events. *JACC* 2014; 64: 485 – 94
- Botet JP, Rubles Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. *Lancet* 2017; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31163-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31163-7)
- Cannon CP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *NEJM* 2015;372:2387-2397
- Catapano AL, Ference BA La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in medicina generale. *SITeCS. Atherosclerosis Update. Supplemento n. 1, 2010*; <http://www.sitecs.it/>
- Catapano AL, Ference BA. IMPROVE-IT and genetics reaffirm the causal role of LDL in Cardiovascular Disease. *Atherosclerosis* 2015;241:498e501
- Catapano AL et al. For the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *The Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999-3058.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81
- EMA 2013 EPAR lomitapide. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002578/WC500148551.pdf
- EMA 2015. EPAR evolocumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf
- EMA 2015. EPAR alirocumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf
- Filippi A et al. La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in Medicina Generale. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2010;3:41-8
- Gulizia MM et al. Position paper ANMCO: Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine. *G Ital Cardiol* 2016;17:447-455
- ISS 2017. Colesterolo e ipercolesterolemia. Aspetti epidemiologici. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/colesterolo/epid.asp>
- Jansen H, Samani NJ, Schunkert H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *European Heart Journal* 2014;35:1917–24
- Mancini GB et Al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013;29:1553–

1568.

- Rana JS (2016). Is Diabetes Really a CHD Risk Equivalent? <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/04/12/13/40/is-diabetes-really-a-chd-risk-equivalent>
- Sabatine MS et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. NEJM 2015; 372:1500-1509
- Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. NEJM 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
- Sniderman A, et al. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. Journal of Clinical Lipidology 2012;6:303–9
- Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. Circulation. 2013;01.cir.0000437738.63853.7a
- Stroes ES et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015; 36:1012–1022.
- WHO 2017. Global Health Observatory (GHO) data. Raised cholesterol. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/

