
I TRATTATI CON PCSK9I IN TOSCANA

Tiziana Sampietro, Francesco Sbrana, Federico Bigazzi, Elisabetta Volpi, Stefania Biagini, Giuseppa Lo Surdo, Beatrice Dal Pino - Fondazione Toscana Gabriele Monasterio

Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Ippazio Cosimo Antonazzo - ARS Toscana

Carlo Piccinini, Aldo P. Maggioni, Antonella Pedrini, Silvia Calabria, Giulia Ronconi, Letizia Dondi, Nello Martini - Fondazione ReS (Ricerca e salute) in collaborazione con CINECA

DOMANDA

Chi sono, e quanti sono, i pazienti trattati con farmaci PCSK9i nei primi 18 mesi di disponibilità di questi farmaci? Quale era la precedente terapia ipolipemizzante? In che modo sono impiegati i PCSK9i?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le iperlipidemie sono il principale fattore di rischio delle manifestazioni precoci dell'aterosclerosi e delle successive complicanze, quali infarto acuto del miocardio, ictus cerebrale e vasculopatia periferica. Per iperlipidemia si intende una qualsiasi condizione clinica nella quale sono presenti nel sangue alterazioni qualitative e/o quantitative dei lipidi e delle lipoproteine; le più comuni di queste sono legate a elevate concentrazioni plasmatiche della colesterolemia LDL (C-LDL). Tutte le più autorevoli linee guida internazionali raccomandano di ridurre il C-LDL circolante al fine di prevenire eventi cardiovascolari (CV) o cerebrovascolari [1].

Al fine di controllare il livello di C-LDL occorre adottare stili di vita sani, che includono attività fisica e alimentazione corretta e, in caso di necessità, mantenere regolarmente una terapia farmacologica con farmaci ipolipemizzanti, in particolare statine ed ezetimibe. Tuttavia, come riportato da diversi studi, e come è emerso dall'analisi presentata nel 2° Rapporto sui farmaci in Toscana, i farmaci ipolipemizzanti sono frequentemente impiegati in modo non conforme alle raccomandazioni, con scarsi livelli di aderenza. La mancata aderenza, in taluni casi, può essere in parte dovuta a una bassa tollerabilità ai farmaci ipolipemizzanti.

Negli ultimi anni, accanto alle classiche terapie ipolipemizzanti, sono stati immessi sul mercato nuovi farmaci, denominati PCSK9 inibitori (PCSK9i). Si tratta di anticorpi monoclonali in grado di inibire la proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9, che gioca un ruolo centrale nel destino metabolico del recettore delle LDL, con conseguente riduzione dei livelli circolanti di questa lipoproteina. Tale meccanismo d'azione è diverso da quello dei precedenti farmaci ipolipemizzanti; ciò rende i PCSK9i un'alternativa terapeutica per quei pazienti che non tollerano le statine o gli altri ipolipemizzanti, nonché per coloro dove la terapia ipolipemizzante non ha consentito il raggiungimento del target di C-LDL.

Sulla base dei risultati di articolati programmi di trial, sono stati approvati da FDA e EMA due farmaci PCSK9i: evolocumab e alirocumab. I risultati di questi trial sono stati confermati da successivi studi, denominati FOURIER [2] e ODYSSEY OUTCOMES [3] di recente pubblicazione. In Italia, la rimborsabilità di questi farmaci è stata regolamentata dalla determina AIFA 172/2017 (GU Serie Generale n. 31 del 07/02/2017) e dalla determina AIFA 256/2017 (GU Serie generale n. 54 del 06/03/2017). Tali disposizioni prevedono che i due farmaci PCSK9i possono essere rimborsati dall'SSN, in accordo a determinati criteri di eleggibilità e stabiliscono che la loro prescrizione a carico dell'SSN deve avvenire, da parte di centri prescrittori identificati dalle singole Regioni, tramite appositi registri elettronici AIFA, istituiti a febbraio 2017 (evolocumab) e a marzo 2017 (alirocumab). I criteri di eleggibilità stabiliti dall'AIFA per questi farmaci prevedono le seguenti categorie di pazienti:

- pazienti di età ≥ 12 e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (solo evolocumab);
- pazienti adulti in prevenzione primaria 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;
- pazienti adulti in prevenzione secondaria di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote 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.

La restrizione alla rimborsabilità di questi farmaci si è resa necessaria sia per le evidenze non definitive sulla loro efficacia clinica e sicurezza, sia per l'alto costo di queste terapie. Il costo elevato, associato alla limitata conoscenza dell'impatto reale di questi farmaci, in termini di numerosità dei pazienti potenzialmente eleggibili, ha rappresentato una potenziale barriera all'accesso a queste terapie, generando anche difformità nella gestione del processo prescrittivo nelle diverse Regioni. Tale questione in Toscana è stata affrontata istituendo uno specifico gruppo di lavoro nel luglio 2017 e individuando la lista dei centri prescrittori (BUR Toscana n. 29 del 19 luglio 2018). Dopo una prima analisi presentata all'interno del Rapporto sui farmaci in Toscana del 2018 e recentemente pubblicata [4], che ha riguardato il periodo luglio 2017 – giugno 2018, il presente studio si è posto l'obiettivo di continuare il monitoraggio dell'impiego di questi farmaci analizzando i primi 18 mesi dalla loro disponibilità (luglio 2017 – dicembre 2018). Pur nella consapevolezza che il periodo trascorso dalla disponibilità dei PCSK9i sia ancora limitato, diventa fondamentale conoscere le modalità con cui questi farmaci sono impiegati nella reale pratica clinica; ciò allo scopo di individuare

in maniera tempestiva eventuali usi inappropriati e porre le basi per future analisi sul lungo periodo.

Nella continuazione del monitoraggio, pertanto, vengono descritte le caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei soggetti che hanno ricevuto PCSK9i nel periodo luglio 2017 – giugno 2018, con particolare attenzione alla differenziazione tra l'impiego in prevenzione primaria e secondaria.

Lo studio, inoltre, presenta le modalità di impiego di PCSK9i in questi primi 18 mesi della loro disponibilità.

Infine si rammenta che è in corso lo studio CERTI (Costo efficacia Regione Toscana inibitori PCSK9), volto a valutare anche l'efficacia clinica di questi farmaci in regione Toscana.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Sono stati individuati tutti i soggetti che da luglio 2017 (pubblicazione della lista dei Centri prescrittori della Regione Toscana) fino a dicembre 2018 (fine della disponibilità dei dati) avevano ricevuto una prescrizione di PCSK9i (evolocumab o alirocumab).

Complessivamente, nella Regione Toscana, fino al dicembre 2018 la terapia con PCSK9i ha interessato 409 soggetti: 253 (61,9 %) trattati con evolocumab e 156 (38,1%) con alirocumab. Rispetto al monitoraggio dei primi 12 mesi presentato nel precedente Rapporto, analizzando i primi 18 mesi, si sono aggiunti 140 soggetti in trattamento con questi farmaci.

Come già riscontrato nel primo monitoraggio, anche dopo 18 mesi di disponibilità di questi farmaci, il numero dei pazienti posto in trattamento con PCSK9i, se confrontato con le stime dei pazienti ad elevato rischio CV, che dovrebbero rappresentare circa lo 0,6% della popolazione italiana [5], risulta inferiore all'atteso. Questo potrebbe essere dipeso sia dalle difficoltà riscontrate da alcuni clinici nel completare l'iter necessario alla prescrizione di questi farmaci, sia da una scarsa dimestichezza con questi nuovi farmaci.

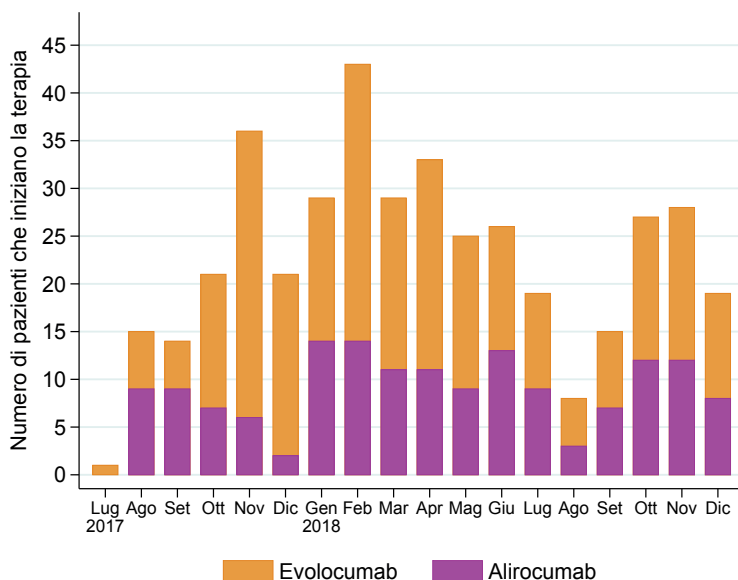
Analizzando il trend di inizio terapia con PCSK9i (**Figura 1**), si osserva un crescente aumento dei pazienti trattati da luglio 2017 fino ai primi mesi del 2018, per poi registrare un calo e una stabilizzazione dei soggetti posti in terapia nei mesi successivi, con un calo marcato nel mese di agosto, considerato fisiologico nelle analisi dei trend prescrittivi. I picchi osservati nei mesi di novembre 2017 e di febbraio 2018 corrispondono alla conclusione di alcuni trial clinici dei PCSK9i a cui alcune strutture della Regione Toscana partecipavano (AMG145-20110271, AMG145-20120138, AMG145-20120332 e AMG145-20140316), con conseguente inizio della prescrizione a carico SSN di quei pazienti eleggibili al trattamento secondo le limitazioni stabilite dall'AIFA.

Il sesso maschile rappresentava il 71,4% della coorte di trattati con PCSK9i, con un'età media di 60 anni. Il maggior numero di trattati si concentra tra i 51-60 anni e i 61-70 anni; due soli soggetti presentano un'età superiore a 80 anni, limite di età imposto per la rimborsabilità nel registro AIFA.

Tramite l'analisi di un ampio periodo antecedente la prescrizione di PCSK9i (a partire dal 1996, primo anno in cui era disponibile il dato delle SDO fino alla prima prescrizione del PCSK9i) è stato possibile ricercare (mediante appositi codici di diagnosi e/o prestazioni specialistiche e ambulatoriali) l'eventuale presenza di eventi CV, al fine di identificare i soggetti in prevenzione secondaria (294 soggetti), e quelli in prevenzione primaria (115 soggetti).

Figura 1

Trend temporale dell'inizio della terapia con PCSK9i (evolocumab e alirocumab) nella Regione Toscana dal luglio 2017 al dicembre 2018



Analizzando separatamente i pazienti in prevenzione primaria e quelli in prevenzione secondaria, si nota che il rapporto M:F è più elevato nei pazienti in prevenzione secondaria, così come l'età media (**Tabella 1**).

Osservando l'azienda sanitaria in cui è avvenuta la prima dispensazione di PCSK9i, si evince che più della metà dei pazienti (40,8%) ha ricevuto il farmaco da strutture dell'area vasta Nord-ovest della Regione, mentre la restante parte è equamente suddivisa tra le strutture delle aree vaste Centro e Sud-est (**Tabella 2**).

Tabella 1**Caratteristiche socio-demografiche dei pazienti trattati con PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a dicembre 2018**

			Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria
N			115	294
Socio-demografiche	F		49 (42,6)	68 (23,1)
	Età media		54,5	62,4
	Classe d'età	19-40	16 (13,9)	2 (0,7)
		41-50	25 (21,7)	31 (10,5)
		51-60	37 (32,2)	87 (29,6)
		61-70	25 (21,7)	106 (36,1)
		71-80	12 (10,4)	66 (22,4)
		81+		2 (0,7)
	Istruzione	Sconosciuto	62 (53,9)	25 (8,5)
		Basso	16 (13,9)	70 (23,8)
		Medio	22 (19,1)	114 (38,8)
		Alto	15 (13,0)	85 (28,9)
Luogo dispensazione		Centro	38 (33,0)	89 (30,3)
		Nord-ovest	43 (37,4)	124 (42,2)
		Sud-est	31 (27,0)	66 (22,4)
		AOU Siena	3 (2,6)	6 (2,0)
		Altro		9 (3,1)
Primo iPCSK9		Alirocumab	50 (43,5)	106 (36,1)
		Evolocumab	65 (56,5)	188 (63,9)
Anno di inizio terapia	2017	2017	23 (20,0)	85 (28,9)
	2018	2018	92 (80,0)	209 (71,1)

Le motivazioni cliniche alla base della scelta di tale terapia

Analizzando i dati amministrativi, il 71,9% dei pazienti trattati con PCSK9i risultava in prevenzione secondaria e tra essi l'evento CV è avvenuto in media 4,7 anni prima di ricevere il trattamento con PCSK9i e per la maggior parte dei pazienti (71,1% dei pazienti in prevenzione secondaria) sono stati individuati 3 o più eventi CV di interesse in tutto il periodo analizzato.

L'analisi delle condizioni cliniche alla base dell'elevato rischio CV ha mostrato che il 40,5% dei pazienti in prevenzione secondaria e il 61,7% di quelli in prevenzione primaria era affetto da ipercolesterolemia familiare (identificata solo dal registro delle esenzioni con possibile sottostima del dato), mentre il 24,8% dei pazienti in

Tabella 2**La prescrizione dei PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a dicembre 2018**

			Alirocumab	Evolocumab
N			156	253
Socio Demografiche	F		43 (27,6)	74 (29,2)
	Età media		59,5	60,6
	Classe d'età	19-40	6 (3,8)	12 (4,7)
		41-50	26 (16,7)	30 (11,9)
		51-60	49 (31,4)	75 (29,6)
		61-70	48 (30,8)	83 (32,8)
		71-80	27 (17,3)	51 (20,2)
		81+		2 (0,8)
		Sconosciuto	39 (25,0)	48 (19,0)
	Istruzione	Basso	31 (19,9)	55 (21,7)
		Medio	49 (31,4)	87 (34,4)
		Alto	37 (23,7)	63 (24,9)
		Centro	61 (39,1)	66 (26,1)
	Luogo dispensazione	Nord-Ovest	53 (34,0)	114 (45,1)
		Sud-Est	31 (19,9)	66 (26,1)
		AOU Siena	7 (4,5)	2 (0,8)
		Altro	4 (2,6)	5 (2,0)
In prevenzione secondaria		No	50 (32,1)	65 (25,7)
		Sì	106 (67,9)	188 (74,3)
Anno di inizio terapia	2017	2017	33 (21,2)	75 (29,6)
	2018	2018	123 (78,8)	178 (70,4)

prevenzione secondaria e il 19,1% di quelli in prevenzione primaria era affetto da diabete mellito (diagnosi identificata tramite diagnosi da ricovero o esenzione, oppure tramite trattamento farmacologico) (**Tabella 3**).

La precedente terapia ipolipemizzante

Considerando le limitazioni previste per la rimborsabilità dei PCSK9i, un'attenzione particolare è stata riservata allo studio della precedente terapia ipolipemizzante. Occorre sottolineare che dai dati amministrativi non è possibile ottenere informazioni sull'intolleranza alla terapia ipolipemizzante e sul mancato raggiungimento del target di C-LDL. Tuttavia queste informazioni sono desumibili da studi specifici condotti su un gruppo di pazienti trattati all'interno di uno specifico centro delle Toscana [6]. Inoltre, le informazioni contenute nei database amministrativi riguardano tutte le prestazioni e

Tabella 3

Caratteristiche cliniche e terapeutiche (6 mesi precedenti il PCSK9i) dei pazienti trattati con PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a dicembre 2018

		Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria
N		115	294
Primo iPCSK9	Alirocumab	50 (43,5)	106 (36,1)
	Evolocumab	65 (56,5)	188 (63,9)
Comorbidità	Ipercolesterolemia familiare	71 (61,7)	119 (40,5)
	Diabete	22 (19,1)	73 (24,8)
	Insufficienza renale cronica	1 (0,9)	20 (6,8)
	Epatite cronica	2 (1,7)	10 (3,4)
	Pancreatite	1 (0,9)	1 (0,3)
	Almeno una delle precedenti	84 (73,0)	177 (60,2)
Anni dall'ultimo evento CV	Media	-	4,7
	0	-	59 (20,1)
	1	-	40 (13,6)
	2	-	34 (11,6)
	3+	-	161 (54,8)
	Nessun evento	115 (100,0)	
Eventi CV	Numero medio	-	5,6
	0	115 (100,0)	
	1	-	32 (10,9)
	2	-	53 (18,0)
	3+	-	209 (71,1)
	SCA	-	145 (49,3)
	Angina/ischemie croniche	-	245 (83,3)
	Ictus/TIA	-	64 (21,8)
	PCI/CABG	-	130 (44,2)
	Arteriopatia obliterante periferica	-	164 (55,8)
Uso antilipemizzanti nei 180 gg precedenti	Nessuna terapia	41 (35,7)	50 (17,0)
	Monoterapia sequestranti acidi biliari		1 (0,3)
	Monoterapia omega 3	4 (3,5)	9 (3,1)
	Monoterapia fibrati	1 (0,9)	4 (1,4)
	Monoterapia statine bassa potenza	11 (9,6)	17 (5,8)
	Combinazione, non intenso	2 (1,7)	6 (2,0)
	Uso intenso, statine HI senza ezetimibe	9 (7,8)	16 (5,4)
	Uso intenso, ezetimibe in combinazione con statine MLI	17 (14,8)	55 (18,7)
	Uso intenso, ezetimibe in combinazione con statine HI	15 (13,0)	69 (23,5)
	Uso intenso, ezetimibe in monoterapia	15 (13,0)	67 (22,8)
	Persistenza a una terapia non intensa	10 (8,7)	22 (7,5)
	Persistenza a una terapia intensa	34 (29,6)	162 (55,1)

le dispensazioni a carico SSN, e pertanto non riescono a tracciare eventuali impieghi dei farmaci nell'ambito dei trial, dove il costo del farmaco è sostenuto da altri soggetti. Pur nella consapevolezza di questi limiti, è stato possibile studiare le modalità di impiego dei farmaci ipolipemizzanti nei 6 mesi antecedenti la prescrizione di PCSK9i, al fine di descrivere sia le molecole impiegate, sia la persistenza al trattamento.

Per quel che riguarda la persistenza, considerando che tutte le terapie ipolipemizzanti orali disponibili prima dell'arrivo dei PCSK9i andrebbero assunte in maniera cronica con somministrazione giornaliera, si è stabilito di considerare come persistenti i soggetti senza un intervallo superiore a 60 giorni tra la fine delle giornate di terapia di una dispensazione e la data della dispensazione successiva.

L'analisi ha evidenziato che tra i trattati con PCSK9i il 35,7% dei pazienti in prevenzione primaria e il 17,0% di quelli in prevenzione secondaria non presentava nessuna erogazione di ipolipemizzanti a carico dell'SSN nei 6 mesi antecedenti la prescrizione di PCSK9i. Questo gruppo di pazienti potrebbe includere quei pazienti che non assumevano le statine per problemi di intolleranza o che, per motivi diversi, hanno acquistato statine al di fuori dell'SSN e vi potrebbero rientrare anche i pazienti che assumevano i PCSK9i all'interno dei trial prima di ricevere la prescrizione a carico SSN.

Il 64,3% dei pazienti assumeva ezetimibe da solo o in associazione alla terapia con statine ed è opportuno notare che tra i pazienti in terapia con statine a bassa potenza potrebbero rientrare anche quei soggetti in terapia con la massima dose tollerata di statine e, pertanto, impossibilitati a intraprendere una terapia con statine ad alta potenza o ezetimibe (**Tabella 3**).

Le modalità di impiego dei PCSK9i

Il pattern prescrittivo dei PCSK9i è stato analizzato nei primi 6 mesi di trattamento per 402 su 409 nuovi utilizzatori di questi farmaci, poiché 7 soggetti sono stati persi durante il follow-up. Oltre l'80% dei pazienti era aderente alla terapia (cioè con un PDC $\geq$ 75%), con risultati simili per evolocumab e alirocumab. Per quanto riguarda la persistenza, il 71% degli utilizzatori di PCSK9i è risultato persistente durante l'intero follow-up. Il trattamento è stato interrotto immediatamente dopo la prima prescrizione dal 4,4% dei soggetti che avevano iniziato la terapia con evolocumab e dal 3,3% di quelli che avevano iniziato la terapia con alirocumab. Inoltre, in percentuali più elevate è stata riscontrata una discontinuità delle prescrizioni considerando i dosaggi standard, probabilmente giustificabile con l'impostazione di terapie con dosaggi personalizzati [7]. Infine, l'analisi ha rilevato che oltre il 98% dei pazienti in terapia con PCSK9 non assumeva altre terapie ipolipemizzanti in associazione a questi farmaci (**Tabella 4**).

Tabella 4**Le modalità di impiego dei PCSK9i nei pazienti trattati nella Regione Toscana da luglio 2017 a dicembre 2018**

		Evolocumab	Alirocumab	
N		251	151	
Uso inibitori PCSK9	Continuità d'uso	Discontinuità subito dopo il primo record	11 (4,4)	5 (3,3)
		Almeno due prescrizioni con discontinuità	46 (18,3)	26 (17,2)
		Più di una prescrizione, in continuità, ma discontinuità prima di Giugno 2018	14 (5,6)	12 (7,9)
		Nnessuna discontinuità prima di Giugno 2018	180 (71,7)	108 (71,5)
	Aderenza (PDC)	100+	77 (30,7)	56 (37,1)
		75-99	128 (51,0)	68 (45,0)
		<75	46 (18,3)	27 (17,9)
	Switch		2 (0,8)	0 (0,0)
	Altri ipolipemizzanti concomitanti al PCSK9i	Nessuna terapia	247 (98,4)	149 (98,7)
		Monoterapia statine bassa potenza		1 (0,7)
Uso intenso, statine HI senza ezetimibe		1 (0,4)		
Uso intenso, ezetimibe in combinazione con statine MLI		1 (0,4)	1 (0,7)	
Uso intenso, ezetimibe in monoterapia		2 (0,8)		

Risulterà interessante indagare l'impiego di questi farmaci su un periodo più lungo. Infatti, rimangono ancora aperte alcune questioni circa le corrette modalità di impiego sia dei PCSK9i sia delle altre terapie ipolipemizzanti disponibili (statine e ezetimibe). Inoltre, su un periodo più lungo, grazie anche allo studio CERTI che attualmente vede arruolati 123 dei soggetti in trattamento con PCSK9i, sarà possibile indagare anche eventuali esiti di efficacia e sicurezza di questi farmaci, al fine di individuare la quota di pazienti considerati non rispondenti alla terapia e quindi definire meglio il posizionamento in terapia di questi farmaci, nell'ottica di della sostenibilità economica dell'SSN.

RISPOSTA

Durante i primi 18 mesi di disponibilità di questi farmaci il numero di pazienti in trattamento è risultato contenuto e nel periodo analizzato per la prima volta in questo rapporto (ultimi mesi del 2018) l'aggiunta di nuovi pazienti al trattamento non ha subito accelerazioni né decelerazioni rispetto al periodo precedente. Il 35,7% dei pazienti in prevenzione primaria e il 17,0% di quelli in prevenzione secondaria non presentava nessuna erogazione di ipolipemizzanti a carico dell'SSN nei 6 mesi antecedenti la prescrizione di PCSK9i. Nei primi 6 mesi di terapia oltre l'80% dei pazienti è risultato aderente, sia con evolocumab che con alirocumab. Il 71% degli utilizzatori di PCSK9i è risultato persistente durante l'intero follow-up. Il trattamento è stato interrotto immediatamente dopo la prima prescrizione dal 4,4% dei soggetti che avevano iniziato la terapia con evolocumab e dal 3,3% di quelli che avevo iniziato la terapia con alirocumab. Oltre il 98% dei pazienti in terapia con PCSK9i non assumeva altre terapie ipolipemizzanti in associazione a questi farmaci.

Riferimenti bibliografici

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. [Epub ahead of print]
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.
3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 7.
4. C Piccinni, IC Antonazzo, AP Maggioni, A Pedrini, S Calabria, G Ronconi, L Dondi, N Martini, G Roberto, T Sampietro, F Sbrana, B Dal Pino, F Bigazzi, G Lo Surdo, E Volpi, S Biagini, R Gini. PCSK9 inhibitors' new users: analysis of prescription patterns and patients' characteristics from an Italian real-world study" *Clinical Drug Investigation 2019* [Epub ahead of print]
5. Maggioni AP, Calabria S, Rossi E, et al. Use of lipid lowering drugs in patients at very high risk of cardiovascular events: An analysis on nearly 3,000,000 Italian subjects of the ARNO Observatory. *Int J Cardiol*. 2017 Nov 1;246:62-67.
6. Sbrana F, Dal Pino B, Bigazzi F, Ripoli A, Volpi E, Fogliaro MP, Lo Surdo G, Pianelli M, Luciani R, Biagini S, Sampietro T. A large Italian cohort on PCSK9-inhibitors. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; DOI: 10.1177/2047487319888059 [Epub ahead of print]
7. Sampietro T, Bigazzi F, Sbrana F, et al. Personalized regimen for PCSK9 inhibitors: a therapeutic option which maintains efficacy and reduces costs, *Journal of Clinical Lipidology* (2018), doi: 10.1016/j.jacl.2018.06.002