
2. UTILIZZO DEI NUOVI IPOLIPEMIZZANTI IN TOSCANA

*Carlo Piccinini, Aldo P. Maggioni, Antonella Pedrini, Silvia Calabria, Giulia Ronconi, Letizia Dondi, Nello Martini - Fondazione ReS (Ricerca e Salute) partner CINECA
Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Ippazio Cosimo Antonazzo - Agenzia regionale di sanità della Toscana
Tiziana Sampietro, Francesco Sbrana, Beatrice Dal Pino, Elisabetta Volpi, Stefania Biagini, Giuseppa Lo Surdo - Fondazione toscana Gabriele Monasterio*

DOMANDA

Chi sono i pazienti trattati con farmaci PCSK9i (*Protein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor*)? Per quale motivazione clinica sono stati trattati? 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. Le stesse linee guida prevedono il raggiungimento di specifici livelli target di C-LDL, in funzione del profilo di rischio del paziente: nei pazienti con un profilo di rischio basso è sufficiente tenere il C-LDL sotto i livelli di 115 mg/dl, mentre chi è ad elevato rischio deve tenere il livello di C-LDL sotto i 100 mg/dl e, infine, chi è ad altissimo rischio CV dovrebbe tenere il C-LDL sotto 70 mg/dl [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° Report 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 [3] e ODYSSEY OUTCOMES [5] 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 dal SSN, in accordo a determinati criteri di eleggibilità e stabiliscono che la loro prescrizione a carico del 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 da 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

difficoltà 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).

Pur nella consapevolezza che il periodo trascorso dalla disponibilità dei PCSK9i sia 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. Lo scopo di questo studio, quindi, è descrivere l'utilizzo dei farmaci PCSK9i nella popolazione toscana, dal luglio 2017 a giugno 2018, descrivendo le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei soggetti che hanno ricevuto queste terapie, con particolare attenzione alla differenziazione tra l'impiego in prevenzione primaria e secondaria. Inoltre lo studio fornisce risultati preliminari sulle modalità di impiego di PCSK9i in questa prima fase della loro disponibilità.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

1. Gli utilizzatori dei PCSK9i dal 2017: caratteristiche socio demografiche

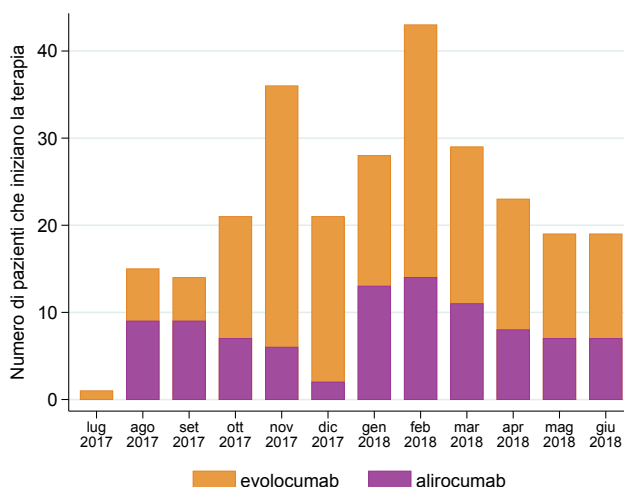
Sono stati individuati tutti i soggetti che da luglio 2017 (pubblicazione della lista dei Centri prescrittori della Regione Toscana) fino a giugno 2018 (fine della disponibilità dei dati) avevano ricevuto una prescrizione di PCSK9i (evolocumab o aliocumab).

Complessivamente, nella Regione Toscana, fino al giugno 2018 la terapia con PCSK9i ha interessato 273 soggetti (7,2 per 100.000 abitanti), di cui 269 (98,5%) avevano dati sufficienti per entrare nel presente studio: 176 (65,4%) trattati con evolocumab e 93 (34,6%) con aliocumab. Se confrontato con le stime dei pazienti ad elevato rischio CV, che dovrebbero rappresentare circa lo 0,6% della popolazione italiana [2], il numero di pazienti attualmente in terapia con PCSK9i nella Regione Toscana, risulta inferiore. 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. 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 (AMG145-20110118 FOURIER e AMG145-20140316), con conseguente inizio della prescrizione a carico SSN di quei pazienti eleggibili al trattamento secondo le limitazioni stabilite da AIFA.

Figura 1

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



Il sesso maschile rappresentava il 71,0% della coorte di trattati con PCSK9i, con un'età media di 59,1 anni. Il maggior numero di trattati si concentra tra i 51-60 anni (30,9%) e i 61-70 anni (31,6%); un solo soggetto presenta 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, e quelli in prevenzione primaria.

Analizzando separatamente i pazienti in prevenzione primaria (80 soggetti) e quelli in prevenzione secondaria (189 soggetti), si nota che il rapporto M:F è più elevato nei pazienti in prevenzione secondaria, così come l'età media. Il livello di istruzione dei pazienti trattati, quando il dato era disponibile, mostra che il 31,2% dei soggetti ha un livello di istruzione medio, seguito dal 26,4% che presenta un livello basso di istruzione (**Tabella 1**).

Nel periodo analizzato, la prima prescrizione del PCSK9i ha riguardato evolocumab nel 65,4% dei casi e alirocumab nel restante 34,6%. Nei pazienti in prevenzione primaria, tuttavia, evolocumab è stato prescritto nel 58,8% dei casi e alirocumab nel 41,3%. Osservando l'azienda sanitaria in cui è avvenuta la prima dispensazione di PCSK9i si evince che più della metà dei pazienti (52,0%) 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 giugno 2018

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Totale
N	80	189	269
Genere			
F	35 (43,8)	43 (22,8)	78 (29,0)
M	45 (56,2)	146 (77,2)	191 (71,0)
Età			
Media	53,3	61,5	59,1
19-40	14 (17,5)	2 (1,1)	16 (5,9)
41-50	17 (21,3)	23 (12,2)	40 (14,9)
51-60	26 (32,5)	57 (30,2)	83 (30,9)
61-70	16 (20,0)	69 (36,5)	85 (31,6)
71-80	7 (8,8)	37 (19,6)	44 (16,4)
81+		1 (0,5)	1 (0,4)
Livello di Istruzione			
Sconosciuto	50 (62,5)	15 (7,9)	65 (24,2)
Basso	10 (12,5)	61 (32,3)	71 (26,4)
Medio	11 (13,8)	73 (38,6)	84 (31,2)
Alto	9 (11,3)	40 (21,2)	49 (18,2)

Tabella 2

La prescrizione dei PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Totale
N	80	189	269
Primo PCSK9i			
Evolocumab	47 (58,8)	129 (68,3)	176 (65,4)
Alirocumab	33 (41,3)	60 (31,7)	93 (34,6)
Anno di inizio terapia			
2017	23 (28,8)	85 (45,0)	108 (40,1)
2018	57 (71,3)	104 (55,0)	161 (59,9)
Area vasta della prima dispensazione			
Centro	20 (25,0)	43 (22,8)	63 (23,4)
Nord-Ovest	37 (46,3)	103 (54,5)	140 (52,0)
Sud-Est	23 (28,8)	43 (22,8)	66 (24,6)

2. Le motivazioni cliniche alla base della scelta di tale terapia

Analizzando i dati amministrativi, il 70,3% dei pazienti trattati con PCSK9i risultava in prevenzione secondaria, e il rimanente 29,7% in prevenzione primaria. Tra i soggetti in prevenzione secondaria, l'evento CV è avvenuto in media 4,8 anni prima di ricevere il trattamento con PCSK9i e per la maggior parte dei pazienti (57,1% dei pazienti in prevenzione secondaria) sono stati individuati 3 o più eventi CV di interesse in tutto il periodo analizzato. Nello specifico, le angine/ischemie croniche hanno rappresentato il 83,1% degli eventi CV, seguite dagli interventi di bypass aorto-coronarico (CABG - *Coronary Artery Bypass Graft surgery*) e di angioplastica coronarica (PCI - *Percutaneous coronary intervention*) che coprivano il 57,7% e, quindi, da Sindrome Coronarica Acuta (SCA, 49,2%), arteriopatia obliterante periferica (PAD, 43,9%) e ictus/TIA (22,8%).

L'analisi delle condizioni cliniche alla base dell'elevato rischio CV ha mostrato che il 53,5% della coorte era affetta da ipercolesterolemia familiare (identificata da registro delle esenzioni), con una quota più elevata tra i soggetti in prevenzione primaria (68,8%), rispetto a quelli in prevenzione secondaria (47,1%). La quota di soggetti con ipercolesterolemia familiare, tuttavia, potrebbe risultare sottostimata in quanto tale informazione è stata ricavata esclusivamente dal registro delle esenzioni e non tiene conto di eventuali diagnosi cliniche che, al momento dell'analisi, non sono esitate nella richiesta della specifica esenzione. Il diabete (identificato tramite diagnosi da ricovero o esenzione, oppure tramite trattamento farmacologico) interessava il 24,5% della coorte di trattati, con una quota superiore nei pazienti in prevenzione secondaria (27,0%), rispetto a quelli in prevenzione primaria (18,2%). Infine, l'insufficienza renale cronica (identificata tramite diagnosi da ricovero o esenzione, o tramite registrazione di procedura di dialisi) riguardava il 4,5% dei trattati con PCSK9i, l'epatite cronica l'1,5% e la pancreatite lo 0,7% (entrambe le patologie identificate da diagnosi di ricovero o esenzione) (**Tabella 3**).

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 con i dati amministrativi non è possibile ottenere informazioni sull'intolleranza alla terapia ipolipemizzante e sul mancato raggiungimento del target di C-LDL. Inoltre, le informazioni contenute nei database amministrativi riguardano tutte le prestazioni e 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.

Tabella 3

Caratteristiche cliniche dei pazienti trattati con PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Totale
	80	189	269
Condizioni di rischio CV*			
Ipercolesterolemia familiare	55 (68,8)	89 (47,1)	144 (53,5)
Diabete	15 (18,8)	51 (27,0)	66 (24,5)
Insufficienza renale cronica	1 (1,3)	11 (5,8)	12 (4,5)
Epatite cronica	1 (1,3)	3 (1,6)	4 (1,5)
Pancreatite	1 (1,3)	1 (0,5)	2 (0,7)
Almeno una delle precedenti	62 (77,5)	122 (64,6)	184 (68,4)
Caratterizzazione della prevenzione secondaria			
<i>Anni dall'ultimo evento CV^</i>			
Media	-	4,8	
0	-	30 (15,9)	
1	-	29 (15,3)	
2	-	22 (11,6)	
3+	-	108 (57,1)	
<i>N eventi CV^</i>			
Media	-	5,9	
1	-	20 (10,6)	
2	-	29 (15,3)	
3+	-	140 (74,1)	
<i>Tipologia di eventi CV^</i>			
SCA		93 (49,2)	
angina/ischemia croniche		157 (83,1)	
ictus/TIA		43 (22,8)	
arteriopatia obliterante periferica (PAD)		83 (43,9)	
CABG/PCI		109 (57,7)	

* informazioni ricavate da ricoveri, esenzioni, prestazioni ambulatoriali o terapie specifiche, registrate fino alla prima prescrizione del PCSK9i (2017-2018)

^ informazioni ricavate da ricoveri, esenzioni, prestazioni ambulatoriali registrate dal 1996 fino alla prima prescrizione del PCSK9i (2017-2018)

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 il 22,7% dei pazienti trattati con PCSK9i non presentava nessuna erogazione di ipolipemizzanti a carico del SSN nei 6 mesi antecedenti la prescrizione di PCSK9i; tale quota era nettamente superiore nei soggetti in prevenzione primaria (36,3%), rispetto a quelli in prevenzione secondaria (16,9%). 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 del SSN. All'interno di questa quota di pazienti potrebbero rientrare anche coloro che assumevano i PCSK9i all'interno dei trial prima di ricevere la prescrizione a carico SSN.

Il 61,3% dei pazienti assumevano almeno un ipolipemizzante orale ad alta potenza (ezetimibe, rosuvastatina o atorvastatina), con percentuali più elevate nei soggetti in prevenzione secondaria (67,7%) rispetto a quelli in prevenzione primaria (46,3%). All'interno di questo gruppo di pazienti, la terapia maggiormente impiegata è stata la combinazione di ezetimibe e statine (71,5%), sia in prevenzione primaria (62,2%), sia in prevenzione secondaria (74,2%). Inoltre, il 78,2% dei pazienti in trattamento con ipolipemizzanti ad alta potenza è risultato persistente alla terapia. Di conseguenza è possibile affermare che questi soggetti, con molta probabilità, rappresentano la quota di pazienti in cui il trattamento con ipolipemizzanti ad alta potenza non ha consentito il raggiungimento del target di C-LDL.

A completare il quadro della precedente terapia ipolipemizzante, il 16,0% degli utilizzatori di PCSK9i (il 17,5% dei pazienti in prevenzione primaria e il 15,3% di quelli in prevenzione secondaria) erano in trattamento con ipolipemizzanti a bassa potenza. All'interno di questo gruppo di pazienti, il 41,9% era in terapia con statine a bassa potenza, il 30,2% con omega-3, il 14,0% con fibrati e il restante 14,0% con combinazioni di ipolipemizzanti a bassa potenza. 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 e, pertanto, impossibilitati a intraprendere una terapia con statine ad alta potenza o ezetimibe. Infine, il 55,8% dei pazienti in trattamento con ipolipemizzanti a bassa potenza presentavano un trattamento persistente, una percentuale inferiore rispetto a quella registrata tra i pazienti in trattamento con ipolipemizzanti ad alta potenza (**Tabella 4**).

4. Le modalità di impiego dei PCSK9i

Allo scopo di descrivere le modalità di impiego dei PCSK9i è stata condotta un'analisi preliminare sulla quota di pazienti utilizzatori di questi farmaci per i quali era disponibile un periodo di osservazione di 6 mesi (sono stati esclusi i pazienti che non avevano tale periodo di osservazione, quelli trasferiti e quelli con un'ospedalizzazione superiore ai 15 giorni). Questa analisi ha riguardato 105 soggetti, 74 utilizzatori di evolocumab e 31 di alirocumab. Solo in 1 caso si è verificato il passaggio da evolocumab ad alirocumab.

Tabella 4

La terapia ipolipemizzante nei 6 mesi prima dell'inizio del PCSK9i nei pazienti trattati nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Totale
Uso ipolipemizzanti nei 180 gg precedenti N	80	189	269
Nessun ipolipemizzante registrato	29 (36,3)	32 (16,9)	61 (22,7)
Almeno un ipolipemizzante ad alta potenza [*]	37 (46,3)	128 (67,7)	165 (61,3)
Solo ipolipemizzanti a bassa potenza [*]	14 (17,5)	29 (15,3)	43 (16,0)
Dettaglio uso ipolipemizzanti ad alta potenza[*]	37	128	165
Uso persistente (No gap > 60 gg)	25 (67,6)	104 (81,3)	129 (78,2)
Uso non persistente (Si gap >60 gg)	12 (32,4)	24 (18,7)	36 (21,8)
<i>Tipologia ipolipemizzanti ad alta potenza</i>			
Ezetimibe + statine	23 (62,2)	95 (74,2)	118 (71,5)
Ezetimibe in monoterapia	7 (18,9)	21 (16,4)	28 (17,0)
Statine ad alta potenza senza ezetimibe	7 (18,9)	12 (9,4)	19 (11,5)
Dettaglio uso ipolipemizzanti a bassa potenza[*]	14	29	43
Uso persistente (No gap > 60 gg)	8 (57,1)	16 (55,2)	24 (55,8)
Uso non persistente (Si gap >60 gg)	6 (42,9)	13 (44,8)	19 (44,2)
<i>Tipologia ipolipemizzanti a bassa potenza</i>			
Statine a bassa potenza in monoterapia	6 (42,9)	12 (41,4)	18 (41,9)
Fibrati in monoterapia	1 (7,1)	5 (17,2)	6 (14,0)
Omega 3 in monoterapia	5 (35,7)	8 (27,6)	13 (30,2)
Ipolipemizzanti a bassa potenza in combinazione	2 (14,3)	4 (13,8)	6 (14,0)

^{*}Ipolipemizzanti ad alta potenza: atorvastatina, rosuvastatina ed ezetimibe

^{*}Ipolipemizzanti a bassa potenza: statine (ad eccezione di atorvastatina e rosuvastatina), fibrati e omega-3

La posologia dei PCSK9i prevede che il trattamento con questi farmaci sia continuativo con somministrazioni che, nella maggior parte dei casi, dovrebbero avvenire ogni 2 settimane (possibilità di 1 volta al mese per il dosaggio elevato di evolocumab); inoltre la sola scheda tecnica dell'alirocumab riporta che la dose può essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente e al livello di C-LDL che si intende raggiungere. A ciò va aggiunto che nella Regione Toscana è in corso un'analisi volta a valutare schemi di dosaggio di PCSK9i con intervalli tra le somministrazioni più ampi, con lo scopo di verificare se tali schemi possano ugualmente consentire il raggiungimento del target di C-LDL e ridurre contestualmente i costi per il SSN [4]. Di conseguenza diventa importante analizzare anche la continuità del trattamento. Da questa analisi è emerso che il 74,3% dei pazienti hanno ricevuto dispensazioni continue nei primi 6 mesi di terapia e risultano ancora in trattamento. Mentre, il 21,0% (23,0% tra quelli in trattamento con evolocumab e il 16,1% di quelli in trattamento con alirocumab) ha

ricevuto dispensazioni discontinue (con intervalli tra una prescrizione e l'altra superiori a 30 giorni). Quest'ultimo dato potrebbe, in parte, individuare la quota di soggetti che ricevono PCSK9i a dosaggi più bassi. Infine, 1 paziente in trattamento con evolocumab ha interrotto la terapia dopo la prima prescrizione e 4 pazienti (2 con evolocumab e 2 con alirocumab) hanno interrotto la terapia sebbene prima avessero ricevuto prescrizioni continuative.

Come per gli altri ipolipemizzanti, anche per i PCSK9i è di fondamentale importanza mantenere un trattamento continuativo per raggiungere il target di C-LDL. Valutando l'aderenza alla terapia con PCSK9i, in termini di proporzione di giorni coperti (*Proportion of Days Covered* -PDC) nei 6 mesi di osservazione, è emerso che il 79% dei pazienti è aderente al trattamento (PDC $\geq 75\%$) e, nello specifico, il 57,1% ha una copertura dal 75 al 99%, mentre il 21,0% una copertura del 100% e oltre. Il restante 21,0% dei pazienti, invece, è risultato non aderente (copertura $< 75\%$). La quota di mancata aderenza è stata lievemente superiore nei pazienti in prevenzione secondaria (22,6%), rispetto a quelli in prevenzione primaria (20,3%). Anche in questo caso la quota di pazienti risultati con una copertura inferiore all'atteso potrebbe dipendere dalla sperimentazione in atto sugli schemi di dosaggio.

Per completare il quadro della terapia ipolipemizzante assunta dai pazienti in terapia con PCSK9i, all'interno del sottogruppo di pazienti che hanno assunto il farmaco in maniera continuativa per i primi 6 mesi e che sono ancora in trattamento, sono stati analizzati anche gli eventuali altri ipolipemizzanti ricevuti. Quest'analisi ha rilevato che, in concomitanza al trattamento con PCSK9i, il 50,5% dei pazienti non assumeva nessun altro ipolipemizzante, mentre il 34,3% aveva assunto almeno un ipolipemizzante ad alta potenza (in 20 casi una terapia a base di ezetimibe associata a statine) e il 15,2% solo ipolipemizzanti a bassa potenza (in 11 casi una monoterapia con omega-3). Tuttavia, è importante notare che in tutti i casi analizzati il trattamento concomitante non è risultato persistente (**Tabella 5**).

Ulteriori sviluppi

Questa analisi rappresenta un primo studio sul reale impiego dei PCSK9i e 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 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, sempre nell'ottica di garantire la sostenibilità economica del SSN.

Tabella 5

Modalità di impiego dei farmaci PCSK9i nei primi 6 mesi di terapia dei pazienti trattati nella Regione Toscana da luglio 2017 a dicembre 2017

	Inizio terapia nel 2017		
	Evolocumab 74	Alirocumab 31	Totale 105
Aderenza (PDC)			
100+	14 (18,9)	9 (29,0)	23 (21,9)
75-99	45 (60,8)	15 (48,4)	60 (57,1)
<75	15 (20,3)	7 (22,6)	22 (21,0)
Switch	1 (1,4)		1 (1,0)
Continuità d'uso			
Prescrizioni continue e proseguimento terapia	54 (73,0)	24 (77,4)	78 (74,3)
Prescrizioni discontinue e proseguimento terapia (con gap >30 gg)	17 (23,0)	5 (16,1)	22 (21,0)
Prescrizioni continue fino a interruzione terapia	2 (2,7)	2 (6,5)	4 (3,8)
Interruzione terapia dopo la prima prescrizione	1 (1,4)		1 (1,0)
Uso altri ipolipemizzanti concomitanti a PCSK9i			
Tipologia ipolipemizzanti			
Nessuna erogazione registrata	39 (52,7)	14 (45,2)	53 (50,5)
Almeno un ipolipemizzante ad alta potenza*	26 (35,1)	10 (32,3)	36 (34,3)
Solo ipolipemizzanti a bassa potenza^	9 (12,2)	7 (22,6)	16 (15,2)
Dettaglio uso ipolipemizzanti ad alta potenza*	26	10	36
Uso persistente (No gap > 60 gg)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uso non persistente (Si gap >60 gg)	26 (100,0)	10 (100,0)	36 (100,0)
Tipologia ipolipemizzanti ad alta potenza			
Ezetimibe in monoterapia	4 (15,4)	4 (40,0)	8 (22,2)
Ezetimibe + statine	15 (57,7)	5 (50,0)	20 (55,6)
Statine ad alta potenza senza ezetimibe	7 (26,9)	1 (10,0)	8 (22,2)
Dettaglio uso ipolipemizzanti a bassa potenza^	9	7	16
Uso persistente (No gap > 60 gg)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uso non persistente (Si gap >60 gg)	9 (100,0)	7 (100,0)	105 (100,0)
Tipologia ipolipemizzanti a bassa potenza			
Statine a bassa potenza in monoterapia	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (18,8)
Fibrati in monoterapia	1 (11,1)	1 (14,3)	2 (12,5)
Omega 3 in monoterapia	6 (66,7)	5 (71,4)	11 (68,8)

*Ipolipemizzanti ad alta potenza: atorvastatina, rosuvastatina ed ezetimibe

^Ipolipemizzanti a bassa potenza: statine (ad eccezione di atorvastatina e rosuvastatina), fibrati e omega-3

RISPOSTA

Nel primo anno di disponibilità a carico SSN dei farmaci PCSK9i, nella regione Toscana risultano aver intrapreso queste terapie 273 pazienti (269 analizzabili); un numero inferiore alle stime dei pazienti considerati ad elevato rischio cardiovascolare [2]. Questa prima analisi ha evidenziato che si tratta prevalentemente di soggetti in prevenzione secondaria, di sesso maschile e con un'età media di 59 anni. La maggior parte di pazienti risultava in trattamento persistente con ezetimibe e statine ad alta potenza. Tuttavia, erano presenti anche pazienti senza alcun trattamento ipolipemizzante, probabilmente pazienti intolleranti alle statine o proveniente da trial appena conclusi, e pazienti in terapia con ipolipemizzanti a bassa potenza, probabilmente in trattamento con la massima dose tollerata di statine.

Referenze

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058
2. 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.
3. 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.
4. 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
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 7.