

**Direzione Regionale:** SALUTE E POLITICHE SOCIALI

**Area:** RISORSE FARMACEUTICHE

## DETERMINAZIONE

N. G10108 del 18/07/2017

Proposta n. 6666 del 11/04/2017

**Oggetto:**

Recepimento delle "Linee di indirizzo per il trattamento della ipercolesterolemia" ai sensi delle Determine AIFA di autorizzazione dei farmaci Evolocumab e Ailirocumab

**Proponente:**

Estensore

CAROCCHI ALESSIA

Responsabile del procedimento

LOMBARDOZZI LORELLA

Responsabile dell' Area

L. LOMBARDOZZI

Direttore Regionale

V. PANELLA

Protocollo Invio

Firma di Concerto

**OGGETTO:** Recepimento delle “Linee di indirizzo per il trattamento della ipercolesterolemia” ai sensi delle Determine AIFA di autorizzazione dei farmaci Evolocumab e Ailirocumab

## **IL DIRETTORE DELLA DIREZIONE REGIONALE SALUTE E POLITICHE SOCIALI**

Su proposta del Dirigente dell’Area Risorse Farmaceutiche;

**VISTA** la legge statutaria 11 novembre 2004, n. 1 “Nuovo Statuto della Regione Lazio”;

**VISTA** la legge regionale n. 6 del 18 febbraio 2002, avente ad oggetto “Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale”, e successive modificazioni;

**VISTO** il regolamento regionale del 16 aprile 2015, n. 3, concernente: "Modifiche al regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale) e successive modificazioni;

**VISTA** la deliberazione di Giunta regionale n. 723 del 14 dicembre 2015 con la quale è stato conferito al dottor Vincenzo Panella l’incarico di Direttore della Direzione regionale “Salute e politiche sociali”;

**VISTA** la nota 13 AIFA che definisce la stratificazione del rischio collegato al relativo target terapeutico di colesterolo LDL da raggiungere;

**CONSIDERATO** che l’elevato livello di colesterolo LDL rappresenta un fattore di rischio cardiovascolari soprattutto nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare o con iperlipidemia familiare omo ed etero zigote;

**VISTA** la autorizzazione all’immissione in commercio dei principi attivi Ailirocumab e Evolocumab;

**VISTA** la rimborsabilità nel servizio SSN secondo i criteri definiti da AIFA nella scheda prescrittiva web-based che rappresenta l’unico strumento prescrittivo;

**VISTA** la necessità di individuare i centri che in una prima fase saranno autorizzati alla prescrizione;

**RITENUTO** necessario individuare i Centri prescrittori e le relative farmacie aziendali quali centri erogatori dei farmaci Ailirocumab e Evolocumab;

**CONSIDERATO** che i nuovi farmaci presentano un costo aggiuntivo ed elevato rispetto alle terapie attualmente in uso;

**RITENUTO** necessario individuare una stima del numero di pazienti indicati al trattamento anche ai fini di una programmazione sanitaria che tenga conto della sostenibilità del SSN;

**RITENUTO** necessario avvalersi del contributo dei clinici esperti della Regione Lazio membri della società scientifica AMCO per l’elaborazione di un documento che ha come obiettivi :

- la valutazione del numero di pazienti candidabili a tali trattamenti ai fini della sostenibilità economica;
- l'analisi del profilo di efficacia e sicurezza dei due nuovi farmaci nella pratica clinica;
- il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva con l'individuazione di specifici indicatori,

al fine di uniformare le procedure d'accesso alle nuove terapie, implementando e monitorando l'appropriatezza prescrittiva;

**RITENUTO** opportuno utilizzare i dati 2016 del sistema informativo ospedaliero regionale (SIO) per l'identificazione dei centri regionali per la prescrizione dei farmaci di cui alla procedura, di seguito elencati:

<b>STRUTTURE</b>
AO S. CAMILLO-FORLANINI
POLICLINICO A. GEMELLI E C.I.C.
AU POLICLINICO TOR VERGATA
AU POLICLINICO UMBERTO I
Ospedale S. MARIA GORETTI Latina
ASL RM1 P.O. S.FILIPPO NERI ASL RM1
ASL RM1 P.O: SANTO SPIRITO ASL RM1
ASL RM2 P.O. SANDRO PERTINI ASL RM2
ASL RM2 P.O. S. EUGENIO
ASL FROSINONE P.O. F SPAZIANI
AO S.GIOVANNI/ADDOLORATA
AO SANT'ANDREA
ASL VITERBO P.O. BELCOLLE
POLICLINICO CASILINO
ASL RM 3 P.O.G.B.GRASSI
ASL RM5 P.O.SAN GIOVANNI EVANGELISTA
ASL RM4 P.O. SAN PAOLO
ASL RIETI P.O.S. CAMILLO DE LELLIS
ASL RM6 P.O. ANZIO-NETTUNO

**CONSIDERATO** che l'uso di questi farmaci è prioritariamente destinato a pazienti con pregresso evento che non abbiano raggiunto il target LDL con terapia standard;

**CONSIDERATO** che le strutture individuate comprendono i Policlinici Universitari, le Aziende Ospedaliere, nonché i poli ospedalieri delle ASL, e presentano un numero di prestazioni di ricovero nelle aree cardiocerebrovascolari tale da assicurare equo accesso alla popolazione assistibile;

**RITENUTO** opportuno, ai fini assistenziali, dare mandato alle Direzioni Generali delle strutture indicate di individuare, per l'abilitazione ai registri AIFA, quattro medici prescrittori per le specializzazioni previste dalla determina di autorizzazione AIFA (cardiologia e medicina interna)

presso ogni singola struttura individuata. Per la struttura Policlinico Umberto I in cui è presente il “Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia dell’Ipercolesterolemia familiare” la Direzione Generale individuerà ulteriori due clinici anche con altre specializzazioni. Tali nominativi dovranno essere comunicati alla Direzione Regionale Salute e Politiche sociali – Area Risorse farmaceutiche;

**VISTO** il documento allegato “Linee di indirizzo per il trattamento della ipercolesterolemia”;

### **DETERMINA**

Per le motivazioni espresse in premessa, che formano parte integrante del presente provvedimento

- di recepire il documento “Linee di indirizzo per il trattamento della ipercolesterolemia” ed il relativo Allegato 1 “Scheda regionale di valutazione, selezione ed accesso prioritario alla terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9”; allegati al presente provvedimento e di cui costituiscono parte integrante;
- di dare mandato alle Direzioni Generali di individuare i nominativi dei medici prescrittori con le modalità sopra espresse e di comunicarli alla Direzione Regionale Salute e Politiche sociali – Area Risorse farmaceutiche;
- di dare mandato a tutte le strutture sanitarie provvedere alla massima diffusione e applicazione del presente documento.

Il presente provvedimento entrerà in vigore dal giorno della sua adozione e sarà reso disponibile sul sito web della Regione Lazio all’indirizzo [www.regione.lazio.it](http://www.regione.lazio.it)

Il Direttore  
Dr. Vincenzo Panella

# Linee di indirizzo per il trattamento della ipercolesterolemia

*Documento redatto da:*

*Dr. Cesare Greco – Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata*

*Dr. Massimo Uguccioni – Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini*

*Dr. Furio Colivicchi – P.O. San Filippo Neri ASL ROMA 1*

*Dr.ssa Lorella Lombardozzi e Dr.ssa Alessandra Mecozzi - Area Risorse Farmaceutiche -  
Direzione Salute e Politiche Sociali REGIONE LAZIO*

## Sommario

Introduzione .....	2
Inibitori della PCSK9.....	4
Epidemiologia dell'ipercolesterolemia nella Regione Lazio .....	6
Stratificazione dei pazienti .....	7
Aderenza alla terapia con statine .....	7
Intolleranza al trattamento con statine .....	8
Posologia e Prezzo acquisto farmaci .....	10
Prescrizione e Centri prescrittori.....	10
Raccomandazioni e Considerazioni finali .....	11
Valutazione della risposta al trattamento.....	13
Indicatori.....	13
Bibliografia.....	14
Allegato 1.....	16

## Introduzione

Il documento si pone come obiettivi la valutazione dell'epidemiologia dell'ipercolesterolemia resistente nella Regione, del profilo di efficacia e sicurezza dei due nuovi farmaci nella pratica clinica e di quanti pazienti potrebbero beneficiare di tali trattamenti ai fini della sostenibilità economica. Si pone inoltre l'obiettivo di definire i Centri Prescrittori e le loro caratteristiche nonché il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva con l'individuazione di specifici indicatori, al fine di uniformare le procedure d'accesso alle nuove terapie, implementando e monitorando l'appropriatezza prescrittiva.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, con la Nota 13, regola e definisce i criteri per l'ammissione dei pazienti alla terapia rimborsabile, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico e, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento.

Solo dopo tre mesi di dieta eseguita in modo corretto, modifica dello stile di vita e aver escluso le dislipidemie dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo) si può valutare l'inizio della terapia farmacologica. L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come la modifica dello stile di vita. E' inoltre raccomandabile, nell'ambito di ciascuna classe di farmaci, la scelta dell'opzione terapeutica meno costosa. Accanto a ciascun target terapeutico la Nota 13 identifica il trattamento di prima scelta per la terapia d'ingresso che deve essere appropriata alla distanza dal target. E' sempre necessario assicurare l'ottimizzazione del dosaggio della statina, prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione. L'impiego di farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un congruo periodo di tempo si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo LDL e/o della riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL o abbia indotto effetti collaterali. Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il migliore trattamento del paziente con l'obiettivo di prevenire gli eventi CV, sarà essenziale il monitoraggio clinico per poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la sua associazione con altri farmaci.

Per i pazienti con dislipidemia aterogena e per quelli con ipertrigliceridemia i farmaci di seconda scelta da somministrare in associazione alle statine sono i fibrati. Tra questi, il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine.

La Nota 13 ha riconsiderato l'associazione tra ezetimibe e statine. Mentre il suo ruolo in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di LDL-C è molto limitato, la sua associazione a una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C (indipendentemente dalla statina utilizzata e dalla sua posologia) del 15%-20%. Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine sia in forma precostituita che estemporanea è utile e rimborsata dal SSN solo nei pazienti nei quali le statine a dose considerata ottimale non consentono di raggiungere il target terapeutico. Nei pazienti che siano intolleranti alle statine è altresì ammessa, a carico del SSN, la monoterapia con ezetimibe.

Il livello di rischio cardiovascolare condiziona il target terapeutico di colesterolo LDL (C-LDL) che deve essere raggiunto ai fini terapeutici.

I pazienti a rischio cardiovascolare molto alto in cui il target terapeutico non sia raggiunto dopo l'utilizzo continuativo per almeno sei mesi di statine ad alta potenza alla dose massima tollerata in associazione ad ezetimibe o con sola ezetimibe in caso di documentata intolleranza alle statine, possono trarre giovamento dall'utilizzo degli anticorpi monoclonali inibitori della PCSK9.

Da tempo viene sottolineato che il rischio di eventi cardiovascolari associati alla popolazione affetta da patologia diabetica è paragonabile a quello dei pazienti con malattia cardiovascolare documentata. Questa equiparazione, che trae origine da studi compiuti alla fine degli anni '90 riguardanti pazienti affetti da cardiopatia ischemica ma quasi esclusivamente senza precedente infarto miocardico<sup>(1)</sup>, è stata affermata per la prima volta dal NCEP nel 2001 e poi ripresa successivamente dalle linee guida internazionali sia pure con alcune importanti differenze. Anche le recenti linee guida dell'ESC sulla prevenzione<sup>(2)</sup> collocano nello stesso sottogruppo ad altissimo rischio i pazienti con malattia cardiovascolare ed i diabetici con danno d'organo o altri fattori di rischio (fumo, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia).

Tuttavia una ampia metanalisi di studi con follow up protratto per molti anni, in cui venivano distinti i pazienti con cardiopatia ischemica senza o con pregresso infarto miocardico<sup>(3)</sup>, i pazienti diabetici senza pregresso infarto miocardico avevano un rischio di eventi cardiovascolari inferiore del 43% rispetto a quelli con pregresso infarto miocardico ma senza diabete mellito. In uno studio basato invece su dati amministrativi relativi ad una popolazione molto ampia ma con follow up più breve<sup>(4)</sup>, al contrario non vi era una differenza significativa di eventi a 5 anni tra i due gruppi.



Una risposta chiarificatrice viene probabilmente dai dati prospettici del registro Kaiser Permanente Northern California, pubblicati nel 2016 <sup>(5)</sup> e relativi ad un milione e mezzo di pazienti seguiti per dieci anni, dal 2002 al 2011. Dopo l'aggiustamento possibile con l'analisi multivariata, il rapporto di rischio rispetto ai pazienti non diabetici e senza cardiopatia ischemica era di 2.8 per la sola cardiopatia ischemica, di 1.7 per il diabete mellito e di 3.9 per i diabetici con cardiopatia ischemica. Lo studio, oltre che negare l'equivalenza prognostica di diabete e cardiopatia ischemica, sottolinea come tra i pazienti con cardiopatia ischemica vi siano sotto gruppi a rischio più alto, come quello dei diabetici.

## **Inibitori della PCSK9**

Gli anticorpi monoclonali alirocumab (Praluent)<sup>(6)</sup> ed evolocumab (Repatha)<sup>(7)</sup> agiscono legandosi con alta affinità e specificità alla proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). La PCSK9 si lega ai recettori per le lipoproteine a bassa densità (low-density lipoprotein receptor, LDLR) sulla superficie degli epatociti, promuovendo la loro degradazione. Gli LDLR sono i principali recettori che eliminano le LDL circolanti e la riduzione dei livelli di LDLR da parte di PCSK9 determina livelli ematici più alti di C-LDL. Pertanto, inibendo il legame di PCSK9 con LDLR, si aumenta il numero di LDLR disponibili per eliminare le LDL e si abbassano i livelli di C-LDL.

La scheda tecnica prevede il loro utilizzo per la cura di:

- Ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta nei pazienti adulti:
  - 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.
- Ipercolesterolemia familiare omozigote negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età, in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti (solo per Repatha).

Si specifica che la scheda di prescrizione AIFA del Registro di Monitoraggio prevede che le indicazioni autorizzate e rimborsate SSN sono:

- In prevenzione familiare in pazienti di età  $\leq 80$  aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dl nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine (vedere successivamente la definizione di intolleranza);
- In prevenzione secondaria in pazienti di età  $\leq 80$  aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C  $\geq 100$  mg/dl nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine (vedi capitolo su Intolleranza alle statine)
- Ipercolesterolemia familiare omozigote in pazienti di età  $\leq 80$  aa (solo per Repatha)

Sia Repatha che Praluent sono classificati come A-PHT.

Studi comparativi tra evolocumab e alirocumab non sono presenti e pertanto non possono essere definite differenze in termini di efficacia, sicurezza e place in therapy nelle tipologie di pazienti considerate.

Sulla base delle evidenze disponibili, evolocumab e alirocumab in associazione alle statine risultano avere un profilo di efficacia e sicurezza simile, dimostrando ciascuno la superiorità vs placebo o ezetimibe nel ridurre i livelli di C-LDL rispetto al basale (riduzioni tra circa il 40% e il 70%).

Considerando la potenziale cronicità del trattamento, il follow-up degli studi è insufficiente a definire il rapporto benefici-rischi di ciascuno dei due farmaci nel lungo termine, soprattutto in riferimento a potenziali eventi avversi di natura neurocognitiva che potrebbero insorgere durante la terapia.

Sebbene la riduzione della concentrazione di C-LDL sia considerata un endpoint surrogato che fortemente correla con la valutazione degli outcome cardiovascolari, è in corso di definizione il ruolo di questi nuovi farmaci nel prevenire tali eventi

Ricordando agli operatori sanitari che i suddetti medicinali sono sottoposti a monitoraggio addizionale, e quindi è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta, si riportano di seguito le precauzioni di impiego e le avvertenze speciali:

- Repatha e Praluent devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione renale grave (definita come eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e epatica grave (Child-Pugh C), non essendo stati condotti studi su tali pazienti.

- Nei pazienti con compromissione epatica moderata è stata osservata una diminuzione dell'effetto per cui deve essere garantito un attento monitoraggio
- Il cappuccio dell'ago della siringa di Repatha contiene un derivato del lattice che può causare reazioni allergiche.
- Con Praluent sono state riferite reazioni allergiche generali, compreso prurito, nonché reazioni allergiche rare e talvolta gravi come ipersensibilità, eczema nummulare, orticaria e vasculite da ipersensibilità.
- Le reazioni avverse a Repatha segnalate più comunemente nel corso degli studi registrativi sono state: nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, mal di schiena, artralgia, influenza, nausea, reazioni al sito d'iniezione, rash cutanei.
- Le reazioni avverse a Praluent segnalate più comunemente nel corso degli studi registrativi sono state: reazioni locali nel sito d'iniezione, segni e sintomi delle alte vie respiratorie, prurito.

## **Epidemiologia dell'ipercolesterolemia nella Regione Lazio**

Dati di letteratura stimano una prevalenza dell'ipercolesterolemia eterozigote familiare (HeFH) in un intervallo compreso tra 1 persona su 200 e 1 persona su 500. Proiettando questo numero sulla popolazione italiana, risulta che circa 174.000 persone in Italia ne sono affette, di cui circa 16.700 nel Lazio <sup>(8)</sup>.

La prevalenza di pazienti non in grado di tollerare una dose efficace di statine si aggira tra il 10% ed il 15% <sup>(9)</sup>, la metà dei quali presenta un rischio alto o molto alto di evento cardiovascolare (CV) fatale a 10 anni mentre il 30% non raggiunge il target terapeutico di colesterolo LDL <sup>(10)</sup>.

Per identificare una parte dei pazienti candidabili al trattamento con anticorpi monoclonali, nonostante un adeguato trattamento ipolipemizzante, è stata utilizzata una valutazione avvalendosi del database sulla Farmaceutica Regionale nel periodo gennaio - settembre 2016 e delle SDO regionali. Sono stati estrapolati in fasi successive gli assistiti univoci in trattamento con statine, di questi sono stati selezionati gli utilizzatori di statine ad alta potenza e alto dosaggio e contemporaneamente di ezetimibe; la loro aderenza al trattamento; la loro età e un pregresso evento CV\*.

Di seguito nella tabella successiva sono riportati i risultati di questa analisi.

## Stratificazione dei pazienti

Assistiti Univoci in trattamento con statine	581.459
Assistiti Univoci in trattamento con statine alta potenza alto dosaggio	81.230
Di cui aderenti (posologia totale >= posologia nel periodo)	38.318
Di cui già in trattamento con Ezetimibe	2.090 (1.890 età ≤ 80 anni)
Di cui aderenti Ezetimibe (posologia totale >= posologia nel periodo)	1.499
Di cui con pregresso evento CV*	867 (788 età ≤ 80 anni)
Di cui in terapia anche con antidiabetici e antiipertensivi	400

\*presenza di almeno un ricovero ospedaliero con diagnosi di malattia ischemica del cuore (codici ICD9 410-414), scompenso cardiaco (codice ICD9: 428), malattia cerebrovascolare (codici ICD9 430-438), malattie delle arterie (codice ICD9 440; 443) o angioplastica coronarica percutanea (PTCA codice ICD9 V4582, codici procedurali 0066, 3609) almeno un ricovero ospedaliero con diagnosi di diabete (codice ICD9 250).  
Nel periodo 2014-15-16

## Aderenza alla terapia con statine

Dalla letteratura risulta che circa il 50% dei pazienti trattati con statine risulta non aderente alla terapia. L'aderenza alla terapia ha un impatto molto importante in termini di diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità per qualsiasi causa <sup>(11)</sup>.

La conseguenza di una scarsa aderenza può determinare sia un mancato raggiungimento degli outcome clinici che uno spreco delle risorse economiche per il sistema sanitario.

L'aderenza deve essere assicurata dal paziente e monitorata dal medico (specialista in collaborazione con il medico di medicina generale) sulla base del controllo dei valori di C-LDL.

## Intolleranza al trattamento con statine

Per gli assistiti che si dimostrano intolleranti o non eleggibili alle statine esistono maggiori incertezze, date le scarse evidenze disponibili e i limiti metodologici degli studi, su le indicazioni a l'uso di evolocumab o di alirocumab in monoterapia o in associazione ad altri farmaci.

La scheda di eleggibilità Repatha e Praluent del Registro di Monitoraggio AIFA definisce l'Intolleranza alle statine nel seguente modo:

- i) 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;*
- ii) associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili oppure associazione con significative alterazioni dei biomarkers (CPK > 10 x ULN, eseguito in assenza di sforzi muscolari);*
- iii) risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarkers alla sospensione/riduzione della dose di statina;*
- iv) sintomatologia/innalzamento dei biomarkers 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)<sup>(12)</sup>*

Dall'analisi della letteratura (vedi bibliografia in fondo) risulta che:

- lo 0,11% dei pazienti ha accusato miosite
- lo 0,016% dei pazienti rabdomiolisi
- dal 5 al 10-15% dei pazienti mialgia.
- 

Il rischio di miopatia può essere minimizzato individuando e monitorando i pazienti più vulnerabili ed evitando possibili interazioni farmacologiche (ciclosporina, tacrolimus, macrolidi, antimicotici azolici, alcuni calcio antagonisti, inibitori delle proteasi dell'HIV).

Nella maggior parte dei pazienti che riportano sintomi muscolari, il livello di CPK risulta normale o lievemente alterato (<4x ULN)<sup>(13)</sup>. La CPK non può di conseguenza essere considerata un parametro esclusivo per identificare i pazienti intolleranti.

Molti pazienti possono risultare intolleranti verso alcune statine sebbene non risultino intolleranti ad altre.

L'intolleranza all'uso di statine deve quindi tenere in considerazione vari parametri quali la sintomatologia, il livello della CPK e gli effetti determinati dallo switch verso statine diverse<sup>(14)</sup>.

Secondo il documento di Consenso della Società Europea di Aterosclerosi, un paziente ad alto rischio cardiovascolare che presenta mialgia:

- a. Può continuare la terapia con statina se il livello di CPK  $<4x$  ULN;
- b. Deve sospendere per almeno un mese il trattamento con statina se il livello di CPK  $\geq 4x$  ULN.

Se a seguito della sospensione il livello della CPK diminuisce, si può somministrare una statina alternativa o la medesima statina a un dosaggio più basso monitorando la CPK. Se il livello di CPK ritorna elevato, si deve tentare la somministrazione di una terza statina a basso dosaggio dopo un periodo di wash-out di almeno 1 mese<sup>(13)</sup>. Solo dopo il terzo tentativo il paziente può essere considerato intollerante al trattamento con statine.

Tenuto conto delle incertezze nel giungere in molti casi ad una diagnosi certa di intolleranza alle statine, un approccio semplificato all'individuazione e caratterizzazione di tale condizione può essere di grande aiuto nella gestione clinica del paziente. Pertanto, si ritiene che il sospetto di intolleranza alle statine deve basarsi sulla natura della sintomatologia muscolare, sulla presenza di un aumento della CPK e sull'associazione temporale con l'uso della statina, la sua interruzione e la ripresa della terapia (*rechallenge*).

Si individuano le seguenti definizioni<sup>(15)</sup>:

1. "intolleranza muscolare alle statine": il paziente presenta sintomi muscolari clinicamente rilevanti, associati ad un aumento della CPK, che recedono dopo la sospensione della statina e ricorrono dopo *rechallenge*;
2. "intolleranza completa" nel caso in cui le reazioni avverse si manifestano con tutte le statine a qualsiasi dosaggio;
3. "intolleranza incompleta" se il paziente è in grado di tollerare dosi ridotte di una o più statine.

È indispensabile precisare che il percorso diagnostico e terapeutico del singolo paziente con intolleranza alle statine deve essere completamente e precisamente documentato. In particolare, la procedura di *rechallenge* deve essere adeguatamente verificata ed ogni variazione terapeutica opportunamente registrata. Solo queste accortezze possono garantire la massima appropriatezza e la massima trasparenza nell'impiego delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale.

## **Posologia e Prezzo acquisto farmaci**

Costo Repatha 2 penne da 140 mg: € 392,30 (IVA esclusa); 431,53 (IVA inclusa)

Nell'indicazione ipercolesterolemia familiare e dislipidemia la posologia sarà esclusivamente 140 mg ogni due settimane, riservando la dose di 420 mg una volta al mese solo per l'indicazione ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).

La Richiesta Farmaco (RF) non deve essere superiore a tre mesi

Spesa terapia/anno: € 5.609,89 IVA inclusa

Spesa terapia/anno HoFH: € 7.767,54 IVA inclusa

Prevista una riduzione del prezzo quando su base nazionale si è superata la spesa di 25 milioni €

Costo Praluent 1 penna da 75 o 150 mg: 181,94 (IVA esclusa); 200,13 (IVA inclusa)

Nell'indicazione ipercolesterolemia familiare e dislipidemia la posologia è 75 o 150 mg ogni due settimane.

La Richiesta Farmaco (RF) non deve essere superiore a tre mesi.

Spesa terapia/anno: € 5.203,48 IVA inclusa

## **Prescrizione e Centri prescrittori**

Visto che i farmaci in oggetto si rivolgono prevalentemente a pazienti che hanno avuto un evento cardiovascolare, si ritiene opportuno, in una prima fase, definire i centri prescrittori, così come previsto dalla Determina AIFA, tenendo conto dell'expertise e dei volumi di ricovero per IMA, PTCA, e Ictus ischemico nonché dell'attività ospedaliera nella patologia di pertinenza, della presenza di ambulatori e di laboratori diagnostici dedicati.

I centri prescrittori individuati sono, in fase di prima applicazione, i Policlinici universitari, le aziende ospedaliere e, vista la complessità dei percorsi diagnostici e prescrittivi nonché la numerosità della popolazione assistita i poli ospedalieri delle ASL.

Gli specialisti individuati da AIFA alla prescrizione sono il cardiologo e l'internista. Le Direzioni generali dei centri di riferimento regionali individueranno gli specialisti cardiologi ed internisti operanti nei reparti di cardiologia e di medicina in cui insistono ambulatori dedicati per la dislipidemia. Per ogni centro di riferimento potranno essere individuati al massimo due reparti.

Gli specialisti in cardiologia e medicina interna, dipendenti o convenzionati con il SSR, non afferenti ai centri, nonché i Medici di Medicina Generale i cui assistiti presentino i requisiti e la necessità di essere trattati con gli anticorpi monoclonali dovranno indirizzarli ai Centri Prescrittori previa valutazione del paziente e compilazione della scheda clinica (**Allegato 1**) al presente documento attraverso un sistema di rete che garantisca le stesse opportunità di cura per tutti gli assistiti eleggibili ai trattamenti indipendentemente dal fatto che siano direttamente seguiti da un centro prescrittore od inviati da altra struttura sanitaria della Regione. A tal fine è indispensabile la gestione coordinata e la creazione di percorsi aziendali di raccordo tra centri prescrittori e le altre strutture.

La dispensazione sarà effettuata dalla Farmacia del Centro prescrittore utilizzando i Registri di Monitoraggio AIFA web-based con riscontro dell'Eleggibilità dell'assistito e della Richiesta Farmaco.

In relazione al farmaco monoclonale evoculumab nell'indicazione al trattamento delle dislipidemie familiari omozigoti, la prescrizione potrà essere effettuata dai centri di riferimento per tale patologia di cui al DCA U00387/2015 e s.m.i. ove siano presenti specialisti in medicina interna, nel rispetto delle indicazioni del Registro AIFA.

## Raccomandazioni e Considerazioni finali

Alla luce dell'analisi degli studi registrativi, si condividono le seguenti raccomandazioni:

- Le statine rimangono la terapia di prima scelta in quanto hanno dimostrato di ridurre del 21% il rischio annuale di eventi vascolari maggiori e del 24% il rischio annuale di eventi coronarici maggiori per ogni abbassamento di 40 mg/dl di C-LDL<sup>(16)</sup>. La riduzione attesa di C-LDL dipende dalla potenza della statina somministrata e si attesta approssimativamente tra il 30-50% per una statina a moderata potenza e  $\geq 50\%$  per una statina ad alta potenza<sup>(17)</sup>.
- L'ezetimibe è il farmaco di seconda scelta da impiegare in associazione alle statine nel caso in cui non si riesca a raggiungere il target lipidico nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto. L'uso in monoterapia è rimborsato per i pazienti con



intolleranza o con controindicazioni all'uso di statine. Nello studio IMPROVE-IT<sup>(18)</sup> condotto in 18.444 pazienti con sindrome coronarica acuta, ezetimibe in associazione a simvastatina ha dimostrato di ridurre i livelli di colesterolo LDL di un'ulteriore 17% rispetto alla sola simvastatina, evidenziando dopo 7 anni dall'inizio dello studio una riduzione del rischio assoluto di mortalità per cause cardiovascolari, eventi coronarici maggiori e ictus non fatale (endpoint composito) pari al 2% (HR 0,936; IC 95%, 0,89-0,99, p= 0.016).

- E' riconosciuto che stesse dosi della medesima statina possono produrre differenti effetti in termini di diminuzione di C-LDL, così come stessi livelli di C-LDL possono essere raggiunti con durate di trattamento diverse<sup>(19,20)</sup>. Queste diversità sembrano poter essere attribuibili a polimorfismi genetici con meccanismi ancora poco chiari<sup>(21)</sup>. Il trattamento deve pertanto essere attuato alla massima dose tollerata di statina verificandone l'aderenza e i tempi di assunzione e ottimizzando altresì la dieta e lo stile di vita<sup>(22)</sup>.

In merito all'introduzione in terapia degli inibitori della PCSK9, in considerazione di quanto espresso e valutato in premessa e dovendo garantire la sostenibilità economica del sistema, viene considerato un livello di priorità dei trattamenti che viene attribuito in base al rischio clinico.

Quindi in una prima fase e in un contesto di risorse limitate si ritiene perseguibile assegnare i trattamenti a maggior costo ai pazienti a più alto rischio rappresentati dagli assistiti con pregresso infarto miocardico ed ipercolesterolemia non adeguatamente controllata dalla terapia, nonché ai pazienti eleggibili affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote nei quali evolocumab rappresenta un miglior rapporto costo/opportunità e nella ipercolesterolemia familiare eterozigote.

## Valutazione della risposta al trattamento

A seguito della prescrizione dei nuovi anticorpi monoclonali il medico specialista prescrittore è tenuto a verificare, ad ogni visita di controllo trimestrale, la risposta al trattamento in termini di abbassamento di C-LDL raggiunto. Nel caso in cui:

- il valore del C-LDL alla rivalutazione del sesto mese si sia ridotto di oltre il 30% rispetto al basale (valore registrato alla prima prescrizione), il paziente si considera responder al trattamento e la prescrizione può proseguire;
- il valore del C-LDL alla rivalutazione non si sia ridotto di oltre il 30% rispetto al basale (valore registrato alla prima prescrizione), il paziente dovrà essere rivalutato alla successiva visita di follow-up o comunque non dopo 6 mesi e informato della possibilità di non poter proseguire il trattamento per parziale o mancata risposta terapeutica. Se dopo questi ulteriori 6 mesi il valore del C-LDL alla rivalutazione non fosse inferiore al 30% rispetto al basale, si ritiene che proseguire il trattamento non sia costo-efficace.

## Indicatori

Per monitorare l'appropriatezza prescrittiva vengono individuati i seguenti indicatori:

➤ **Indicatore 1**

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che alla prima visita di follow-up non raggiungono una riduzione di C-LDL di almeno il 30% rispetto al basale (pazienti che non rispondono alla terapia o non aderenti).

➤ **Indicatore 2**

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che ad una visita di follow-up presentano un valore di C-LDL superiore di 30 mg/dl rispetto al dosaggio osservato alla visita precedente (eventuali pazienti che verosimilmente hanno modificato la terapia prescritta).

## Bibliografia

- 1) Haffner SM et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229
- 2) Piepoli M 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *Eur Heart J* 2016;37:2315
- 3) Bulugahapitiya U et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis *Diabet Med* 2009;2009;26:142
- 4) Schramm TK et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117:1945
- 5) Rana et al. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. *J Gen Intern Med* 2016;31:387
- 6) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Praluent
- 7) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Rephata
- 8) Aversa M, et al. Linee guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013; Suppl. 1.
- 9) Banach et al. Statin-Intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015; 1: 1-23.
- 10) Mampuya WM ,et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland clinic experience. *Am Heart J* 2013; 166: 597-603.
- 11) Chowdhury R et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940-8.
- 12) Banach et al. Statin-Intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015; 1: 1-23.
- 13) Stroes ES et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European atherosclerosis society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *European Heart J* 2015; 36: 1012-22.
- 14) Cornier MA and Eckel RH. Non-traditional dosing of statins in statin-intolerant patients – Is it worth a try? *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 475.
- 15) Position Paper AMCO 2017 : percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine
- 16) CTT Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and woman: meta-analysis of individual data from 174000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-405.
- 17) Stone NJ et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160: 339-43
- 18) Cannon CP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *NEJM* 2015; 372: 2387-97.
- 19) Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1057-66.

- 20) Reiner Z et al. EUROASPIRE III study group. Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: findings from the EUROASPIRE III survey. *Atherosclerosis* 2013; 231: 300-7.
- 21) Jacobson TA et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J of Clin Lipidol* 2015; 9: S1-S122.
- 22) Cartabellotta A et al. Linee guida per la valutazione del rischio cardiovascolare e la terapia ipocolesterolemizzante. *Evidence* 2015; 7: e1000106.

Nota 13 AIFA.

Documento HTA Regione Veneto: Proposta per un accesso controllato al mercato dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria; luglio 2016.

Copia

## Allegato 1

Scheda regionale di valutazione, selezione ed accesso prioritario alla terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9.

Paziente

Nome \_\_\_\_\_

Cognome \_\_\_\_\_

Nato a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_

CF \_\_\_\_\_

Residente a \_\_\_\_\_

Via \_\_\_\_\_

ASL \_\_\_\_\_

### Valutazione preliminare

	SI	NO
Il paziente ha più di 80 anni		
Il paziente ha insufficienza renale con filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/min		
Il paziente la cirrosi epatica (classe di Child-Pugh B o C).		

***La risposta affermativa anche ad una sola delle domande sopra riportate rende il paziente non eleggibile per la terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9.***

### Prevenzione secondaria

Sono eleggibili alla terapia i pazienti affetti dalle condizioni cliniche sotto riportate **portatori di severa ipercolesterolemia resistente al trattamento convenzionale di prima e seconda linea (statine ad alta efficacia in combinazione con ezetimibe) – completare la sezione 1 -, oppure con documentata ed accertata intolleranza al trattamento con statine – completare la sezione 2:**

*Cardiopatia ischemica (Pregresso IMA, malattia coronarica documentata, pregressa angioplastica o by-pass aorto-coronarico) e/o Malattia Cerebrovascolare (pregresso ictus ischemico, TIA o rivascolarizzazione carotidea) e/o Arteriopatia Periferica e/o Diabete Mellito con complicazioni maggiori (insufficienza renale, retinopatia).*

**Precisare quanto segue:**

	SI	NO
Pregresso infarto miocardico acuto o sindrome coronarica acuta Riportare la data dell'evento _____		
Pregressa angioplastica coronarica o by-pass aorto-coronarico Riportare la data dell'intervento _____		
Pregresso ictus ischemico, TIA Riportare la data dell'evento _____		
Pregressa rivascolarizzazione carotidea (stenting o TEA) o arteriosa periferica (stenting o by-pass) Riportare la data dell'intervento _____		

**In caso di ipercolesterolemia resistente compilare sezione 1 \_\_\_\_\_**

**In caso di intolleranza alle statine compilare la sezione 2 \_\_\_\_\_**

**Sezione 1** - Criteri di eleggibilità in regime di prevenzione secondaria per pazienti con severa ipercolesterolemia resistente alla terapia convenzionale di prima e seconda linea

**Debbono essere presenti tutte le seguenti condizioni**

	SI	NO
Il paziente ha meno di 80 anni		
Il paziente è affetto Cardiopatia ischemica (Pregresso IMA, malattia coronarica documentata, pregressa angioplastica o by-pass aorto-coronarico) e/o Malattia Cerebrovascolare (pregresso ictus ischemico, TIA o rivascolarizzazione carotidea) e/o Arteriopatia Periferica e/o Diabete Mellito con complicazioni (insufficienza renale, retinopatia).		
Il paziente è in terapia con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata (atrovastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) in associazione con ezetimibe <b><u>da almeno 6 mesi</u></b>		
Il paziente risulta assumere il trattamento in maniera regolare e continuativa <b><u>da almeno 6 mesi</u></b>		
Il paziente presenta un colesterolo LDL-C superiore 100 mg/dL <b><u>in tre controlli effettuati nell'arco di 6 mesi in corso di terapia con statina ad alta efficacia ed ezetimibe.</u></b>		

La risposta negativa anche ad una sola delle domande sopra riportate rende il paziente non eleggibile per la terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9.

In caso di risposta positiva a tutte le domande sopra riportate il paziente è eleggibile per la terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9.

***Si certifica, pertanto, che il paziente presenta ipercolesterolemia severa resistente al trattamento convenzionale di prima e seconda linea (statine ad alta efficacia in combinazione con ezetimibe)***

Firma \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

**Sezione 2 - Criteri di eleggibilità in regime di prevenzione secondaria per pazienti con severa ipercolesterolemia ed intolleranza alle statine**  
**Debbono essere presenti tutte le seguenti condizioni**

	SI	NO
Il paziente ha meno di 80 anni		
Il paziente è affetto Cardiopatia ischemica (Pregresso IMA, malattia coronarica documentata, pregressa angioplastica o by-pass aorto-coronarico) e/o Malattia Cerebrovascolare (pregresso ictus ischemico, TIA o rivascolarizzazione carotidea) e/o Arteriopatia Periferica e/o Diabete Mellito con complicazioni (insufficienza renale, retinopatia).		
Il paziente ha presentato <ul style="list-style-type: none"> <li>a) uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine, confermati, documentati e non tollerabili, come miosite (presenza di mialgie associate ad elevazione marcata dei valori di CPK &gt;10 volte rispetto ai valori normali) o raddomiolisi (mialgie associate ad elevazione del CPK &gt;40 volte rispetto ai valori normali, mioglobinuria ed insufficienza renale acuta) oppure</li> <li>b) intolleranza caratterizzata da dolore muscolare od altra sintomatologia invalidante insieme ad incremento dei biomarkers con CPK &gt; 4 volte i valori normali in assenza di sforzi muscolari</li> </ul>		
La sintomatologia e l'innalzamento dei biomarkers non è 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)		
Il paziente ha presentato risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarkers alla sospensione, oppure alla riduzione della dose di statina.		
Il paziente <b>non ha tollerato ulteriori prescrizioni con almeno 2 diverse statine</b> (molecola lipofila vs molecola idrofila e/o con diverso metabolismo CYP3A4 o CYP2C9) 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.		
Il paziente è in trattamento con Ezetimibe in maniera regolare e continuativa <b>da almeno 6 mesi.</b>		
Il paziente presenta un colesterolo LDL-C superiore 100 mg/dL <b>in tre controlli effettuati nell'arco di 6 mesi in corso di terapia con ezetimibe.</b>		

La risposta negativa anche ad una sola delle domande sopra riportate rende il paziente non eleggibile per la terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9.

In caso di risposta positiva a tutte le domande sopra riportate il paziente è eleggibile per la terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9.

**Si certifica, pertanto, che il paziente presenta documentata e certa intolleranza alle statine.**

**Firma** \_\_\_\_\_

**Data** \_\_\_\_\_



### Prevenzione primaria

Sono eleggibili alla terapia i pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare, con “Dutch Lipid Clinic Score” superiore ad 8, ***portatori di severa ipercolesterolemia resistente al trattamento convenzionale di prima e seconda linea (statine ad alta efficacia in combinazione con ezetimibe) – completare la sezione 1 -, oppure con documentata ed accertata intolleranza al trattamento con statine – completare la sezione 2:***

**In caso di ipercolesterolemia resistente compilare sezione 3** \_\_\_\_\_

**In caso di intolleranza alle statine compilare la sezione 4** \_\_\_\_\_

Copia

**Sezione 3** - Criteri di eleggibilità in regime di prevenzione primaria per pazienti con ipercolesterolemia familiare resistente alla terapia convenzionale di prima e seconda linea

**Debbono essere presenti tutte le seguenti condizioni**

	SI	NO
Il paziente ha meno di 80 anni		
Il paziente presenta ipercolesterolemia familiare con Dutch Score superiore ad 8.		
Il paziente è in terapia con statina ad alta efficacia (atrovastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) in associazione con ezetimibe <b>da almeno 6 mesi</b>		
Il paziente presenta un colesterolo LDL-C superiore 130 mg/dL <b><u>in tre controlli effettuati nell'arco di 6 mesi in corso di terapia con statina ad alta efficacia ed ezetimibe.</u></b>		

La risposta negativa anche ad una sola delle domande sopra riportate rende il paziente non eleggibile per la terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9.

In caso di risposta positiva a tutte le domande sopra riportate il paziente è eleggibile per la terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9.

***Si certifica, pertanto, che il paziente presenta ipercolesterolemia familiare severa e resistente al trattamento convenzionale di prima e seconda linea (statine ad alta efficacia in combinazione con ezetimibe)***

Firma \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

#### **Sezione 4 - Criteri di eleggibilità in regime di prevenzione primaria per pazienti con ipercolesterolemia familiare ed intolleranza alle statine**

**Debbono essere presenti tutte le seguenti condizioni**

	SI	NO
Il paziente ha meno di 80 anni		
Il paziente presenta ipercolesterolemia familiare con Dutch Score superiore ad 8.		
Il paziente ha presentato uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine, confermati, documentati e non tollerabili (dolore muscolare od altra sintomatologia invalidante di rilievo), oppure ha mostrato significative alterazioni dei biomarkers (CPK > 10 volte i valori normali in assenza di sforzi muscolari);		
La sintomatologia e l'innalzamento dei biomarkers non è 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)		
Il paziente ha presentato risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarkers alla sospensione, oppure alla riduzione della dose di statina.		
Il paziente <b>non ha tollerato almeno 2 diverse statine</b> 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.		
Il paziente è in trattamento con Ezetimibe <b>da almeno 6 mesi.</b>		
Il paziente presenta un colesterolo LDL-C superiore 130 mg/dL <b>in tre controlli effettuati nell'arco di 6 mesi in corso di terapia con ezetimibe.</b>		

La risposta negativa anche ad una sola delle domande sopra riportate rende il paziente non eleggibile per la terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9.

In caso di risposta positiva a tutte le domande sopra riportate il paziente è eleggibile per la terapia con anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9. ***Si certifica, pertanto, che il paziente presenta ipercolesterolemia familiare, associata a documentata e certa intolleranza alle statine.***

**Firma** \_\_\_\_\_

**Data** \_\_\_\_\_