

# **EPIDEMIOLOGIA DELL'IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA NELLA REGIONE VENETO**

Margherita Andretta



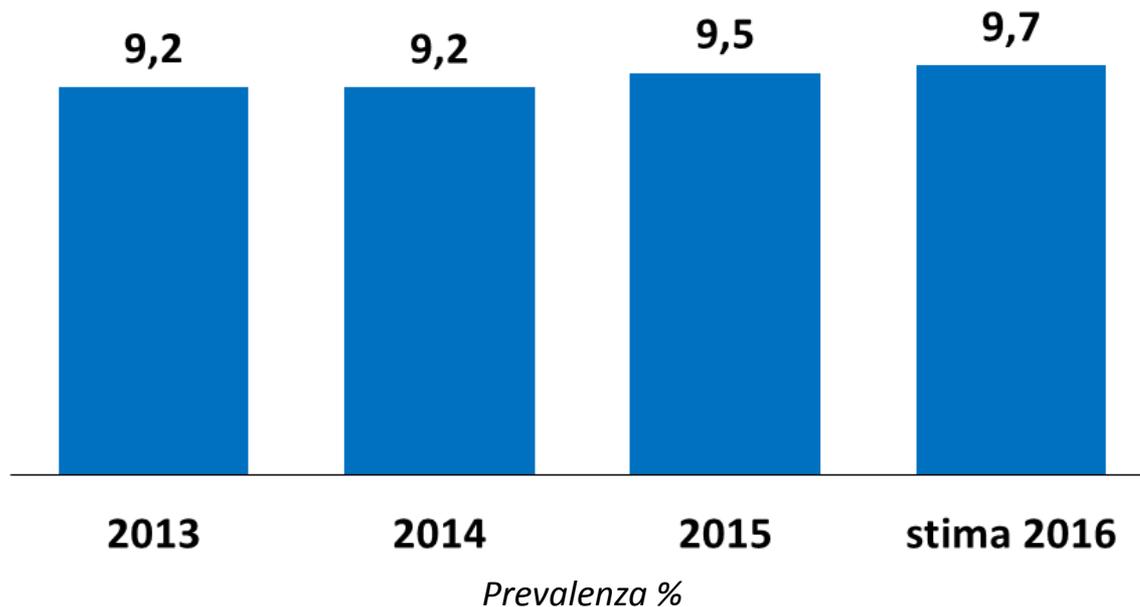
**Venezia, 2 febbraio 2017**

# Prevalenza dell'ipercolesterolemia familiare

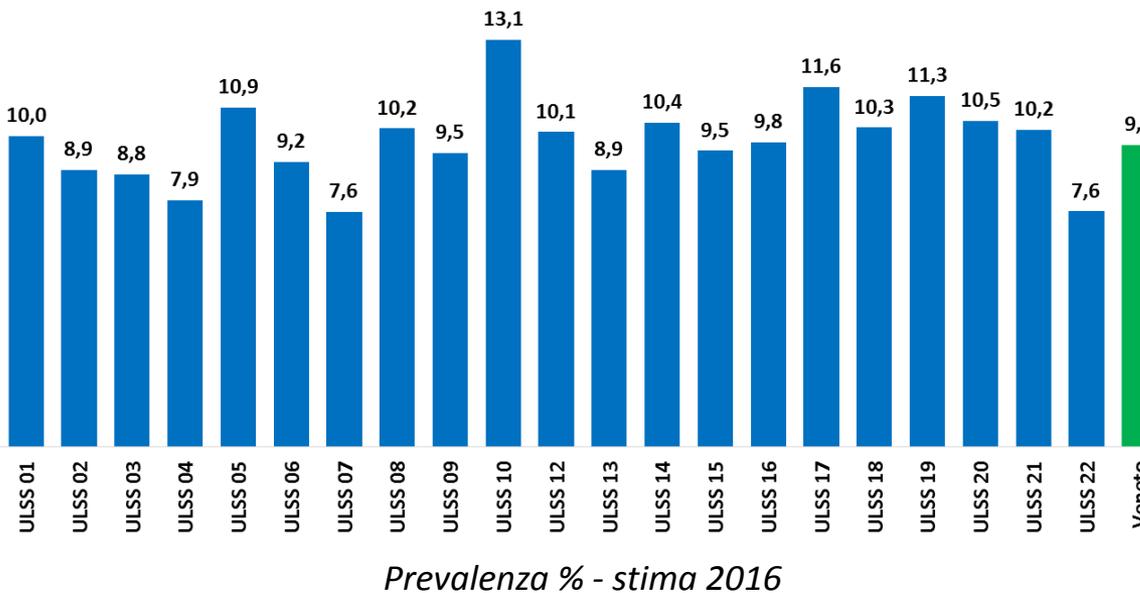
		
<b>1/200-1/500</b>	<b>120.000-300.000</b>	<b>9.800-25.000</b>

Averna M et al. Linee guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare. Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi 2013; Suppl.1.

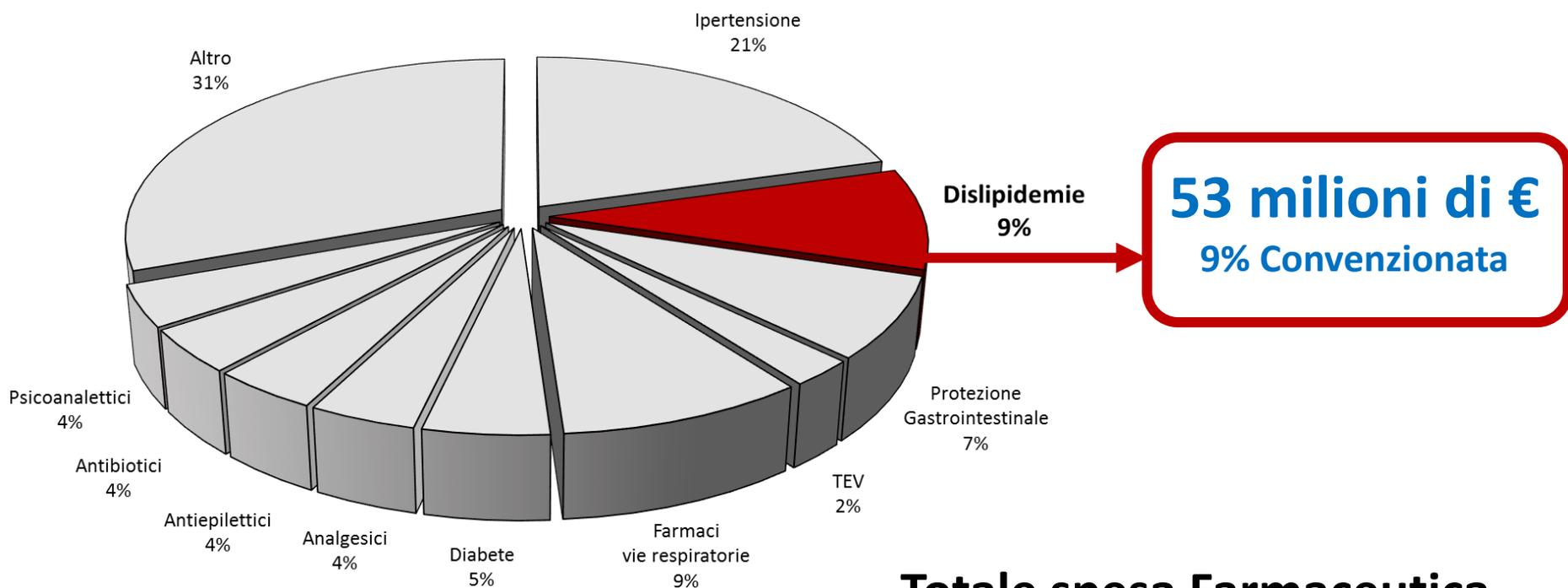
# Prevalenza d'uso dei trattati con statine in Veneto



# Prevalenza per ULSS



# Impatto dell' Area Terapeutica *Dislipidemie* sulla Farmaceutica Convenzionata nel 2015



**53 milioni di €**  
9% Convenzionata

**Totale spesa Farmaceutica  
Convenzionata: 563 milioni di €**

## Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno 3 mesi<sup>o</sup> e ipercolesterolemia poligenica

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
<b>CATEGORIE DI RISCHIO*</b>		<b>Trattamento di 1° livello</b>	<b>Trattamento di 2° livello</b>
Pazienti con rischio medio: - score 2-3%	Colesterolo LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)
Pazienti con rischio moderato: - score 4-5%	Colesterolo LDL < 115	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	
Pazienti con rischio alto: -score >5% <10%	Colesterolo LDL < 100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)  Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione del colesterolo LDL > 50%	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)
Pazienti con rischio molto alto: - score ≥10%	Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**)§  rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)
<b>PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI</b>			
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)		fibrati <sup>^</sup>	

° La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL >70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL.

\* Per i pazienti con livello di rischio basso (score 0-1%) è indicata solamente la modifica dello stile di vita. (\*\*) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.

§ Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (≥40 mg).

^ Il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.

### Nota 13

Fonte: AIFA

# La nota 13

## Prevenzione primaria

La rimborsabilità si intende estesa, in prevenzione primaria, fino agli 80 anni.

Oltre tale età, invece, non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'opportunità del trattamento.

**Studio PROSPER:** nel sottogruppo trattato con statine in prevenzione primaria la mortalità totale tende ad aumentare rispetto al placebo (RR 1,08; IC 95% 0,85-1,37).

Shepherd J. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30

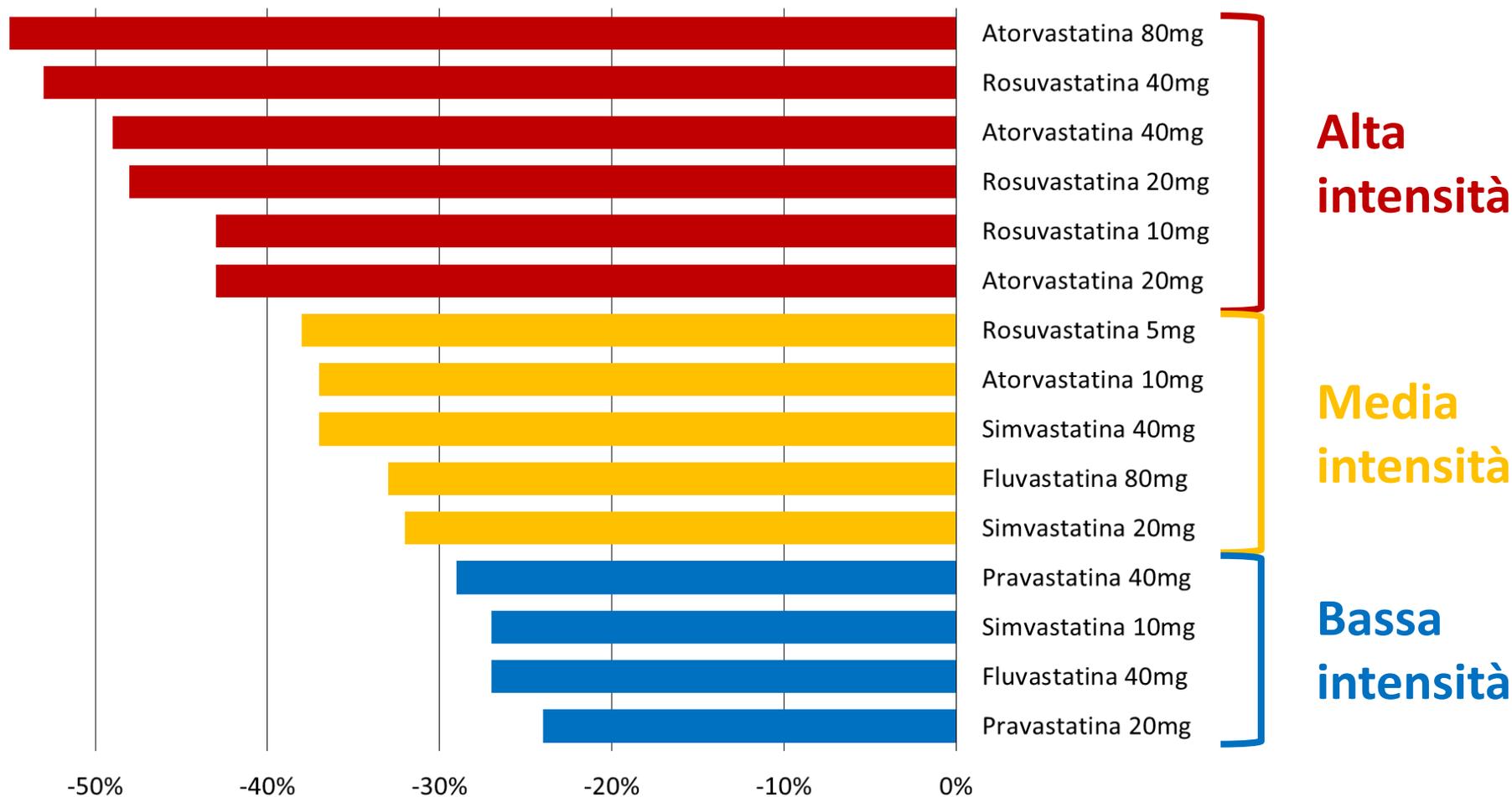
**Studio PROSPER-LONG:**

- mortalità CV: RR=0,95 (0,84-1,08)
- mortalità coronarica: RR= 0,80 (0,68-0,95)
- mortalità per ictus: RR=1,24 (0,96-1,62)
- incidenza di cancro: RR=1,08 (0,96-1,21)
- mortalità per cancro: RR=1,12 (0,96-1,30)

→ 5.188 pazienti  
**Sottogruppo Statine:**  
-54 morti coronariche  
+28 morti per ictus  
+31 morti per cancro

Lloyd SM et al. Long-Term Effects of Statin Treatment in Elderly People: Extended Follow-Up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLOS ONE* 2013 8(9):e72642.

# La riduzione del colesterolo LDL



# Obiettivo C.12.1 - DGR 2072/2015

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 2072 / DGR del 30/12/2015



REGIONE DEL VENETO

OGGETTO:

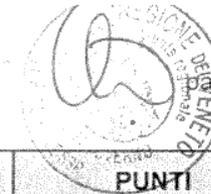
Determinazione degli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende ULSS del Veneto, l'Azienda Ospedaliera di Padova, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e per l'IRCCS "Istituto Oncologico Veneto" per l'anno 2016.

Allegato A Dgr n.

2072

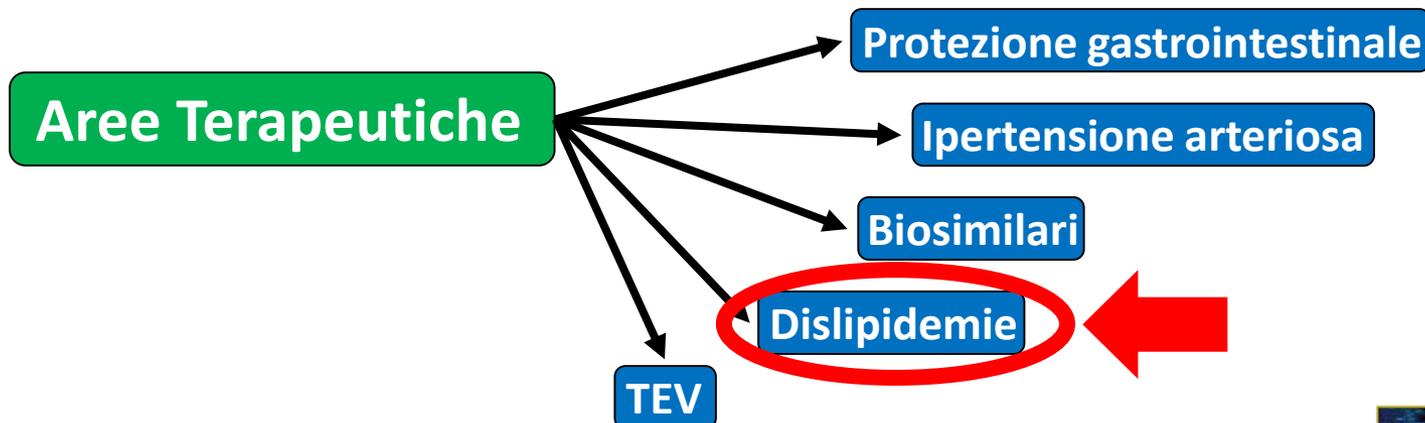
del

30 DIC.2015

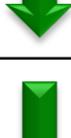


6/11

ID	OBIETTIVO/INDICATORE	SOGLIA 2016	NOTE	PUNTI		
				ULSS	AO	IOV
C.12	Indicatori di Appropriatezza Prescrittiva			3,00	2,00	2,00
C.12.1	Aderenza agli Indicatori di appropriatezza prescrittiva ad elevato impatto economico della Regione Veneto	Si		3,00	2,00	2,00



REGIONE DEL VENETO  
COORDINAMENTO REGIONALE UNICO  
SUL FARMACO

AREA	N.	Indicatori di appropriatezza - STATINE	Valore 2015	Valore Tendenziale	Variazione Spesa (mil €)
Dislipidemie	A3.1	Percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine a bassa potenza	37	90	 -15,5
	A3.2	Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine ad alta potenza	68	90	 +2,3
	A.3.2.1	Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete avviati al trattamento con statine ad alta potenza ancora coperte da brevetto che non provengono da statine ad alta potenza a brevetto scaduto per almeno 6 mesi	93	0	 -1,2
	A3.3	Percentuale di pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento	5,2	2	 -0,2
	A3.4	Percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento	50	60	 +2,9
	A3.5	Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine.	59	70	 +3,0
	A3.6	Percentuale di pazienti ultra-ottantenni senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine	78	60	 -1,1

**Variazione spesa farmaceutica = -10 milioni**

**62%**

Prev. PRIMARIA con  
statine ad ALTA potenza

**32%**

Prev. SECONDARIA o  
DIABETE con statine a  
BASSA potenza

**93%**

Prev. SECONDARIA o DIABETE  
AVVIATI direttamente con  
statine ad ALTA POTENZA A  
BREVETTO NON SCADUTO

2015



**Più di 400.000 trattati con statine:**

- 77% prev. primaria
- 23% in prev. secondaria o diabete

**5,2%**

**OCCASIONALI al  
trattamento**  
*<20% copertura terap.*

**50%**

**ADERENTI al trattamento**  
*>80% copertura terap.*

**41%**

Pazienti con EVENTO CV  
o DIABETE, **NON** trattati  
con STATINE

**78%**

**ULTRAOTTANTENNI**  
trattati con STATINE in  
prev. PRIMARIA





# DOCUMENTO DI HTA

## PROPOSTA PER UN ACCESSO CONTROLLATO AL MERCATO DEI NUOVI ANTICORPI MONOCLONALI PER LA CURA DELL'IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA

Documento redatto dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci per la cura dell'ipercolesterolemia e della dislipidemia e licenziato nelle sedute del 19.05.2016 e 28.07.2016 dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013



REGIONE DEL VENETO

COORDINAMENTO REGIONALE UNICO  
SUL FARMACO

CRUF - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

## GRUPPO DI LAVORO SUI FARMACI PER LA CURA DELL'IPERCOLESTEROLEMIA E DELLA DISLIPIDEMIA

Chiara Alberti – Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Margherita Andretta – Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20 Verona

Claudio Bilato – Cardiologia, Azienda ULSS 5 Arzignano

Maurizio Cancian – MMG, Azienda ULSS 7 Pieve di Soligo

Luca Degli Esposti – Presidente, Clicon S.r.l.

Elisabetta Di Lenardo - Farmacia, Azienda Ospedaliera di Padova

Paolo Pauletto - Medicina Interna, Azienda ULSS 9 Treviso

Giovanna Scroccaro – Settore Farmaceutico-Protetica-Dispositivi Medici, Regione del Veneto

Alberto Zambon – Clinica Medica I, Azienda Ospedaliera di Padova

Maria Grazia Zenti – Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona



### SEGRETERIA DEL GRUPPO DI LAVORO

Anna Michela Menti, Matteo Polini, Giorgio Costa – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

### HANNO COLLABORATO ALLA STESURA

Chiara Poggiani, Valentina Oberosler – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

Umberto De Conto – MMG, Azienda ULSS 9 Treviso

## Obiettivo del documento

Il documento **non si pone l'obiettivo di definire i criteri per il rimborso dei farmaci che spettano esclusivamente all' AIFA** ma si limita a:

1. Valutare l'epidemiologia dell'ipercolesterolemia primaria nel contesto regionale.
2. Analizzare le evidenze di efficacia e sicurezza dei due nuovi farmaci individuando i pazienti che potrebbero beneficiare di tali trattamenti.
3. Analizzare le caratteristiche che dovrebbero possedere i centri prescrittori di tali farmaci.
4. Individuare degli indicatori di monitoraggio per l'appropriatezza prescrittiva.



# Quesiti

**Quesito 1:** Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, esistono differenze di efficacia e sicurezza tra evolocumab ed alirocumab?

**Quesito 2:** Che caratteristiche dovrebbero avere i pazienti che potranno beneficiare delle nuove terapie?

**Quesito 3:** Quali criteri dovrebbero essere richiesti nel PT Attivo/PT web based?

**Quesito 4:** Che caratteristiche dovrebbero avere i centri autorizzati alla prescrizione dei nuovi farmaci?

**Quesito 5:** Quali indicatori di monitoraggio per l'appropriatezza prescrittiva?



# Che caratteristiche dovrebbero avere i pazienti che potranno beneficiare delle nuove terapie?

## Raccomandazione

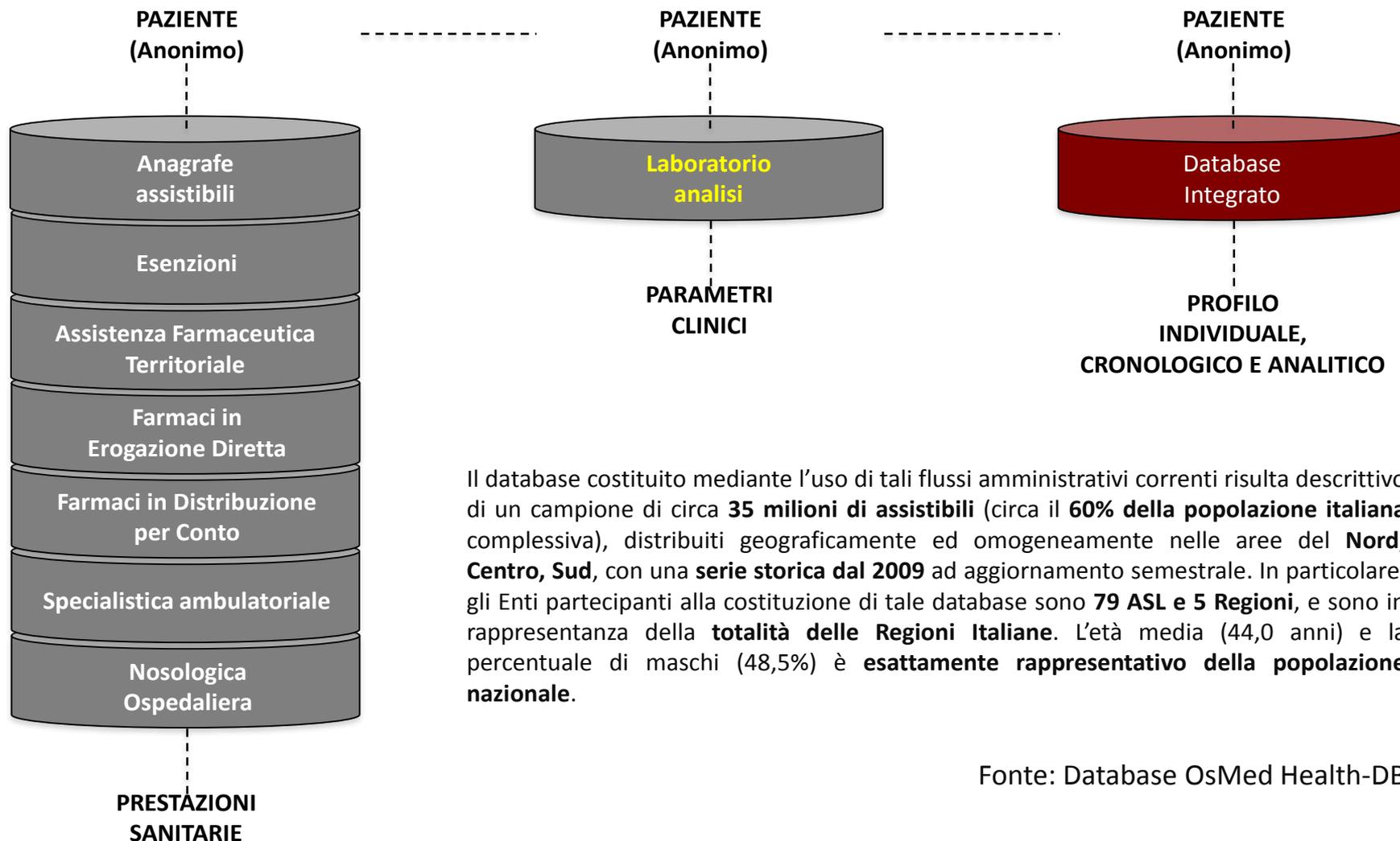
I pazienti che potranno beneficiare delle nuove terapie dovrebbero essere affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote a rischio cardiovascolare alto o molto alto o da ipercolesterolemia non familiare a rischio cardiovascolare molto alto con **valori di C-LDL che si discostano di almeno il 30% dal valore target** nonostante:

- a) **un trattamento di I linea alla più alta dose tollerata di statina** per un periodo di almeno 6 mesi ricorrendo ad una statina ad alta potenza (atorvastatina  $\geq 40$  mg o rosuvastatina  $\geq 20$  mg) nel caso in cui non si raggiungesse il target terapeutico o fosse richiesto un abbassamento  $\geq 50\%$  per raggiungere il valore di C-LDL target;
- b) l'associazione della **statina ad alta dose con ezetimibe come terapia di II linea** o, in caso di intolleranza o controindicazione alle statine, l'impiego di ezetimibe in monoterapia;
- c) l'**aderenza al trattamento somministrato** per un periodo continuativo di almeno 6 mesi.

**Livello evidenze: I**

**Forza della raccomandazione: A**

## **Data linkage** di flussi amministrativi correnti e del laboratorio analisi delle **ASL** e **Regioni** per la creazione di un *database* longitudinale di popolazione



Il database costituito mediante l'uso di tali flussi amministrativi correnti risulta descrittivo di un campione di circa **35 milioni di assistibili** (circa il **60% della popolazione italiana** complessiva), distribuiti geograficamente ed omogeneamente nelle aree del **Nord, Centro, Sud**, con una **serie storica dal 2009** ad aggiornamento semestrale. In particolare, gli Enti partecipanti alla costituzione di tale database sono **79 ASL e 5 Regioni**, e sono in rappresentanza della **totalità delle Regioni Italiane**. L'età media (44,0 anni) e la percentuale di maschi (48,5%) è **esattamente rappresentativo della popolazione nazionale**.

Fonte: Database OsMed Health-DB



# Epidemiologia dell'ipercolesterolemia primaria (1 di 6)

Popolazione Regione Veneto  
**4.926.547 assistibili**



**Trattati con terapia ipolipemizzante:** almeno una prescrizione di Inibitori della HMG CoA reductasi (codici ATC C10AA) o Inibitori della HMG CoA reductasi in associazione a con altre sostanze e modificatrici di lipidi (codici ATC C10BA) nei 6 mesi precedenti la data di inclusione.



Popolazione in trattamento con statine  
**422.973 (8,6%)**



# Epidemiologia dell'ipercolesterolemia primaria (2 di 6)

Popolazione Regione Veneto  
**4.926.547 assistibili**

Popolazione in trattamento con statine  
**422.973 (8,6%)**



**Potenza al trattamento:** il trattamento viene classificato come ad alta potenza per le seguenti molecole e dosaggi: Atorvastatina 40 mg e 80 mg, Rosuvastatina 20 mg e 40 mg, Simvastatina + Ezetimibe in associazione preconstituita a qualsiasi dosaggio



In trattamento con statine ad alta potenza  
**65.192 (1,3%)**



# Epidemiologia dell'ipercolesterolemia primaria (3 di 6)

Popolazione Regione Veneto  
**4.926.547 assistibili**

Popolazione in trattamento con statine  
**422.973 (8,6%)**

In trattamento con statine ad alta potenza  
**65.192 (1,3%)**



**Associazione di Ezetimibe:** utilizzo di Simvastatina + Ezetimibe o Ezetimibe (ATC C10AX09)



In trattamento con statine ad alta potenza ed ezetimibe  
**18.653 (0,4%)**



# Epidemiologia dell'ipercolesterolemia primaria (4 di 6)

Popolazione Regione Veneto: **4.926.547 assistibili**

Popolazione in trattamento con statine

**422.973 (8,6%)**

In trattamento con statine ad alta potenza

**65.192 (1,3%)**

In trattamento con statine ad alta potenza ed ezetimibe

**18.653 (0,4%)**



**Aderenti al trattamento:** pazienti con una copertura terapeutica uguale o superiore all'80% del periodo di 6 mesi precedenti la data indice (periodo di osservazione)



Aderenti al trattamento con statine ad alta potenza ed ezetimibe

**7.765 (0,2%)**



# Epidemiologia dell'ipercolesterolemia primaria (5 di 6)

Popolazione Regione Veneto: **4.926.547** assistibili

Popolazione in trattamento con statine: **422.973 (8,6%)**

In trattamento con statine ad alta potenza :  
**65.192 (1,3%)**

In trattamento con statine ad alta potenza ed  
ezetimibe: **18.653 (0,4%)**

Aderenti al trattamento con statine ad alta potenza  
ed ezetimibe: **7.765 (0,2%)**



**Controllati (LDL-C):** pazienti a target LDL; per i pazienti in prevenzione secondaria il target terapeutico viene fissato a 70 mg/dl; per i pazienti con diabete a 100 mg/dl; per tutti gli altri assistibili, il target viene fissato a 130 mg/dl.



di cui non controllati

**1.592 (0,03%)**



# Epidemiologia dell'ipercolesterolemia primaria (6 di 6)

Popolazione Regione Veneto: **4.926.547** assistibili

Popolazione in trattamento con statine: **422.973 (8,6%)**

In trattamento con statine ad alta potenza: **65.192 (1,3%)**

In trattamento con statine ad alta potenza ed ezetimibe: **18.653 (0,4%)**

Aderenti al trattamento con statine ad alta potenza ed ezetimibe: **7.765 (0,2%)**

di cui non controllati: **1.592 (0,03%)**



**Distanza dal Target (DDT):** è stata calcolata come (valore attuale LDL - valore target LDL)/ valore target LDL.



con DDT  $\geq$  30%

**462 (0,01%)**



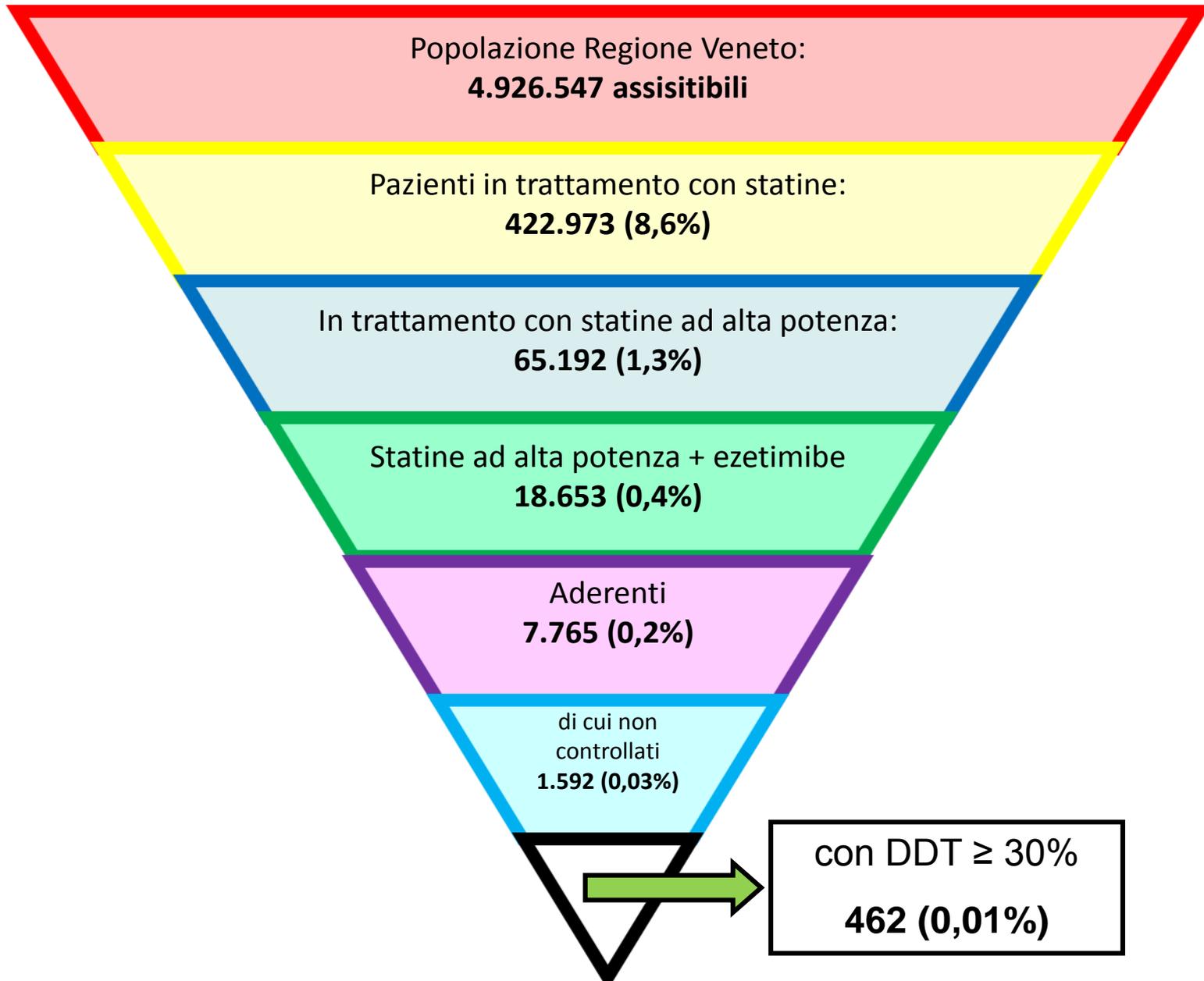
# Distanza dal target terapeutico $\geq 30\%$

... events occurred with similar frequency in the PCSK9 and control groups, although neurotoxicity, injection-site reactions, myalgia, and other adverse events were reported more frequently in the PCSK9 group.<sup>371,372</sup> In a *post-hoc* analysis of the ODYSSEY 4 TERM trial, the rate of major adverse cardiovascular events was lower with the PCSK9 inhibitor (HR 0.52; 95% CI 0.31–0.84) compared with placebo (HR 0.52; 95% CI 0.31–0.84). A similar effect was reported by the ODYSSEY 4 (HR 0.47; 95% CI 0.28–0.78,

ASCVD patients who are on maximally-tolerated statin therapy with LDL-C of 70–99 mg/dL. Until the results of those trials are available, a conservative approach would be to use PCSK9 inhibitors primarily in: 1) patients with ASCVD who have LDL-C  $\geq 100$  mg/dL (non-HDL-C  $\geq 130$  mg/dL) while on maximally-tolerated statin ( $\pm$ ezetimibe) therapy; and 2) heterozygous FH patients without ASCVD who have LDL-C  $\geq 130$  mg/dL (non-HDL-C  $\geq 160$  mg/dL) while on maximally-tolerated statin ( $\pm$ ezetimibe) therapy. The risks of this new class appear

Jacobson TA et al. *Journal of Clinical Lipidology* (2015) 9, S1-S122.

In attesa della pubblicazione dei risultati sulla riduzione degli eventi cardiovascolari associati all'utilizzo degli inibitori della PCSK9, **uno scostamento minimo del 30% rispetto al target lipidico permette di identificare in maniera sostenibile i pazienti che maggiormente beneficeranno della riduzione assoluta del colesterolo LDL** determinata dalle nuove strategie terapeutiche.





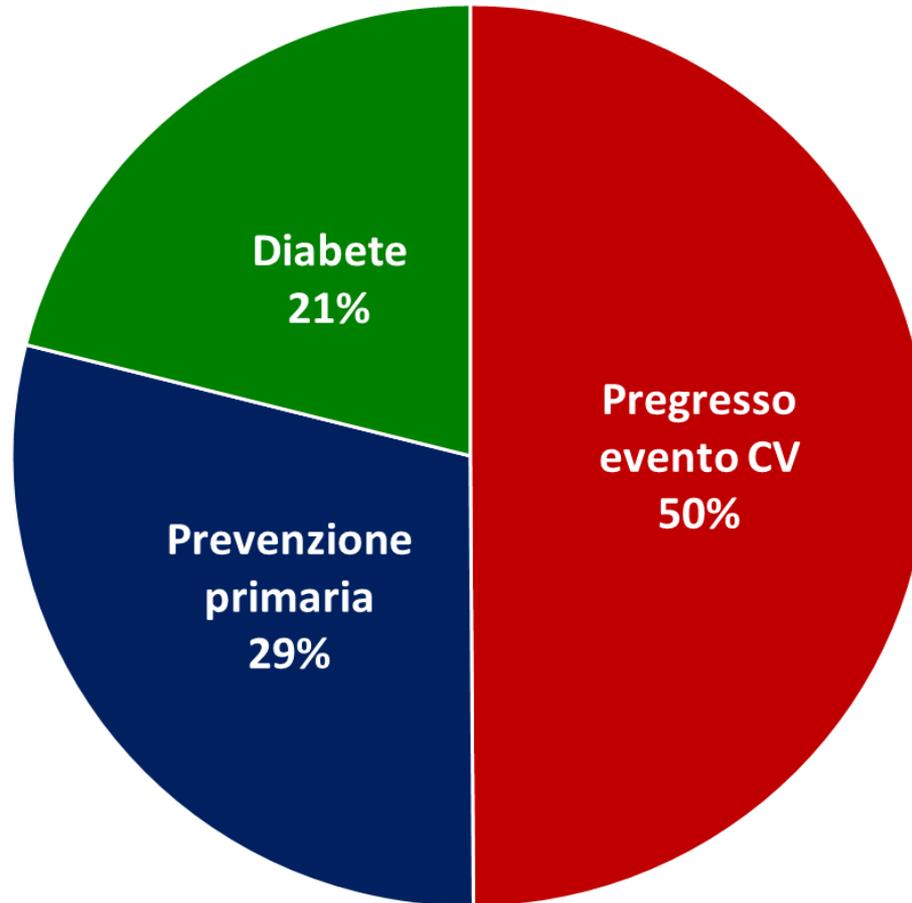
## Stratificazione dei pazienti non a target lipidico per distanza dal target (DDT) e fattori di rischio cardiovascolare (CV)

DDT	Totale		Pregresso evento CV		Diabete		Prevenzione primaria	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-9%	449	28,2	85	19,5	171	34,3	194	29,6
10-19%	377	23,7	73	16,7	121	24,3	182	27,7
20-29%	304	19,1	48	11,0	109	21,9	146	22,3
<b>&gt; 30%</b>	<b>462</b>	<b>29,0</b>	<b>230</b>	<b>52,8</b>	<b>97</b>	<b>19,5</b>	<b>134</b>	<b>20,4</b>
<b>Total</b>	<b>1.592</b>	<b>100,0</b>	<b>436</b>	<b>100,0</b>	<b>498</b>	<b>100,0</b>	<b>656</b>	<b>100,0</b>

Jacobson TA et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. Journal of Clinical Lipidology (2015) 9, S1-S122.

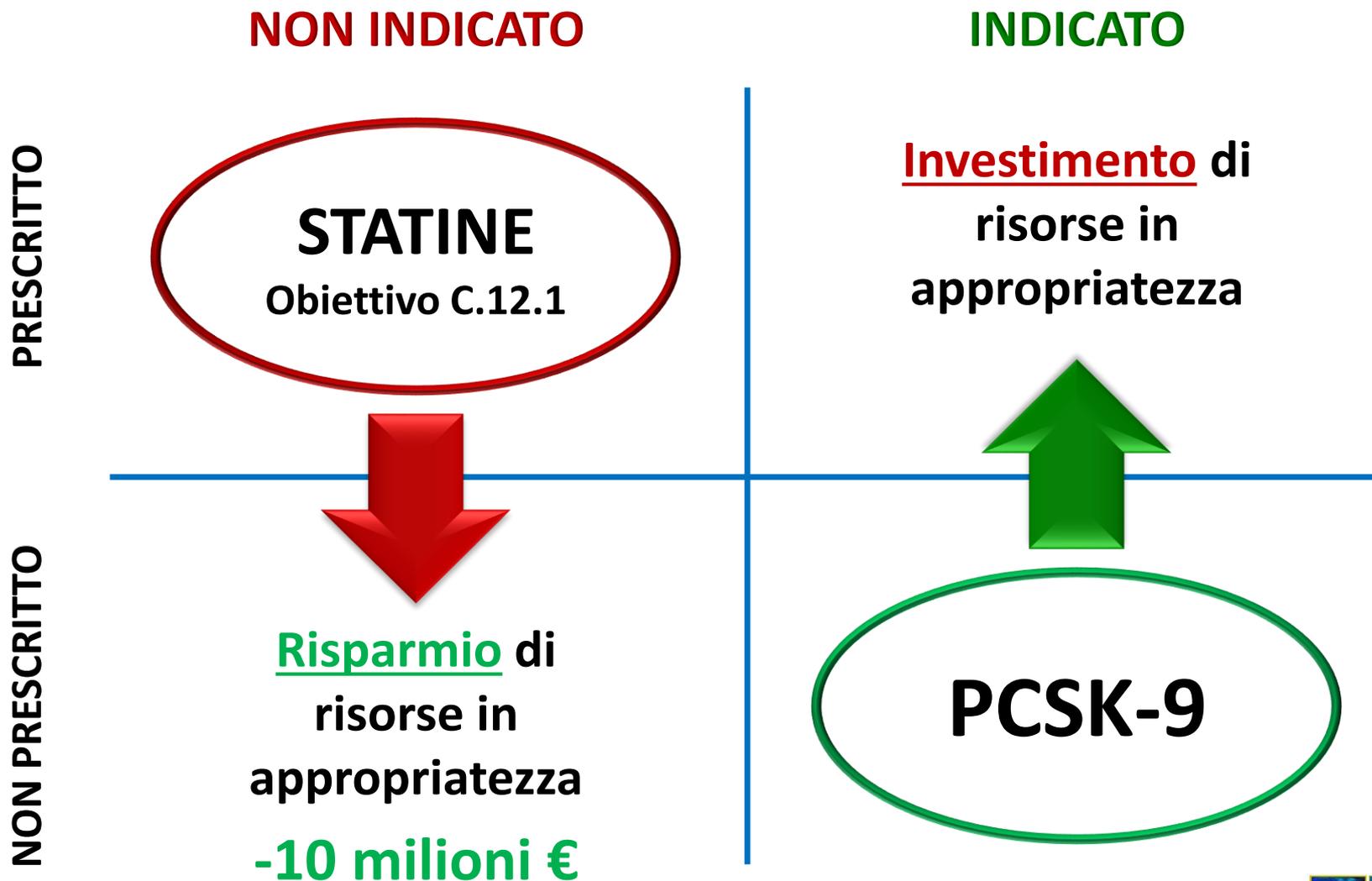


# Analisi dei pazienti con DDT >30%



**Pazienti con DDT >30%: 462 di 1.592 (il 29% dei *non controllati*)**

# L'utilità degli indicatori di percorso nel processo di razionalizzazione della spesa farmaceutica



## Prospettive

Sulla base della stima effettuata, il numero di pazienti potenzialmente candidabili alla terapia con i PCSK-9 appare molto **ridotto** (0,01% degli assistibili della Regione Veneto).

È fondamentale che la Regione **monitori** la prescrizione di questi nuovi farmaci ad alto costo, con l'obiettivo di governare la spesa → **indicatori di appropriatezza**.

Gli PCSK-9 potrebbero rappresentare l'occasione per sperimentare un nuovo modello di Piano Terapeutico *web-based*, denominato **“Piano Terapeutico Attivo”** (PTA).

# **EPIDEMIOLOGIA DELL'IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA NELLA REGIONE VENETO**

Margherita Andretta



**Venezia, 2 febbraio 2017**