

## DOCUMENTO DI SINTESI



# PNRR, IPERCOLESTEROLEMIA, RISCHIO CARDIOVASCOLARE TRA BISOGNI IRRISOLTI, INNOVAZIONE E NUOVE NECESSITÀ ORGANIZZATIVE

PIEMONTE/LIGURIA



[www.motoresanita.it](http://www.motoresanita.it)



**14 Dicembre 2022**  
dalle 10.00 alle 13.00

Con il patrocinio di



**ASL**  
CITTÀ DI TORINO



**Università  
di Genova**



## INTRODUZIONE DI SCENARIO

In Italia, ogni anno, per malattie cardiovascolari muoiono più di 224.000 persone: di queste, circa 47.000 sono imputabili al mancato controllo del colesterolo. Il colesterolo infatti rappresenta uno tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolare, causando per il SSN un impatto clinico, organizzativo ed economico enorme (spesa sanitaria diretta ed indiretta quantificabile in circa 16 miliardi €/anno).

### Ipercolesterolemia e rischio cv: problemi aperti

- Fattori di rischio che possono contribuire all'ipercolesterolemia: stili di vita (sedentarietà, dieta), sovrappeso-obesità, malattie metaboliche come diabete. Inoltre, il colesterolo LDL tende ad aumentare con l'età, soprattutto fra le donne.
- Vi sono poi forme di ipercolesterolemia in individui geneticamente predisposti come: la ipercolesterolemia Familiare (mutazioni del gene del recettore delle LDL sul cromosoma 19), che si caratterizza in 2 tipologie entrambe causa di aterosclerosi e problemi cardiaci fin in giovane età:
  - Forma eterozigote con segni meno evidenti durante l'infanzia ma con problemi CV che cominciano in genere a 35-40 anni negli uomini e a 45-55 anni nelle donne (incidenza 1/500 individui) \*
  - Forma omozigote si manifesta in modo grave fin dall'infanzia (valori di CT tra 600 e 1200 mg/dL. ed incidenza 1/milione individui) \*

\*Dati ANMCO e SIPREC



Nonostante questo scenario:

- Su oltre 1 milione di pazienti a più alto rischio → 80% non raggiunge target indicato dalle più recenti Linee Guida internazionali, situazione aggravatasi durante la pandemia → minori controlli, mancate diagnosi, perdita di aderenza.

Allora c'è da chiedersi perché si verifica questo a fronte di evidenze consolidate negli anni e terapie efficaci disponibili?

- Intolleranza alle statine (muscolare, epatica): tutte le statine ogni dosaggio o dosi alte)
- Mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici: the lower, the better; the earlier, the better
- Mancata aderenza alle prescrizioni terapeutiche

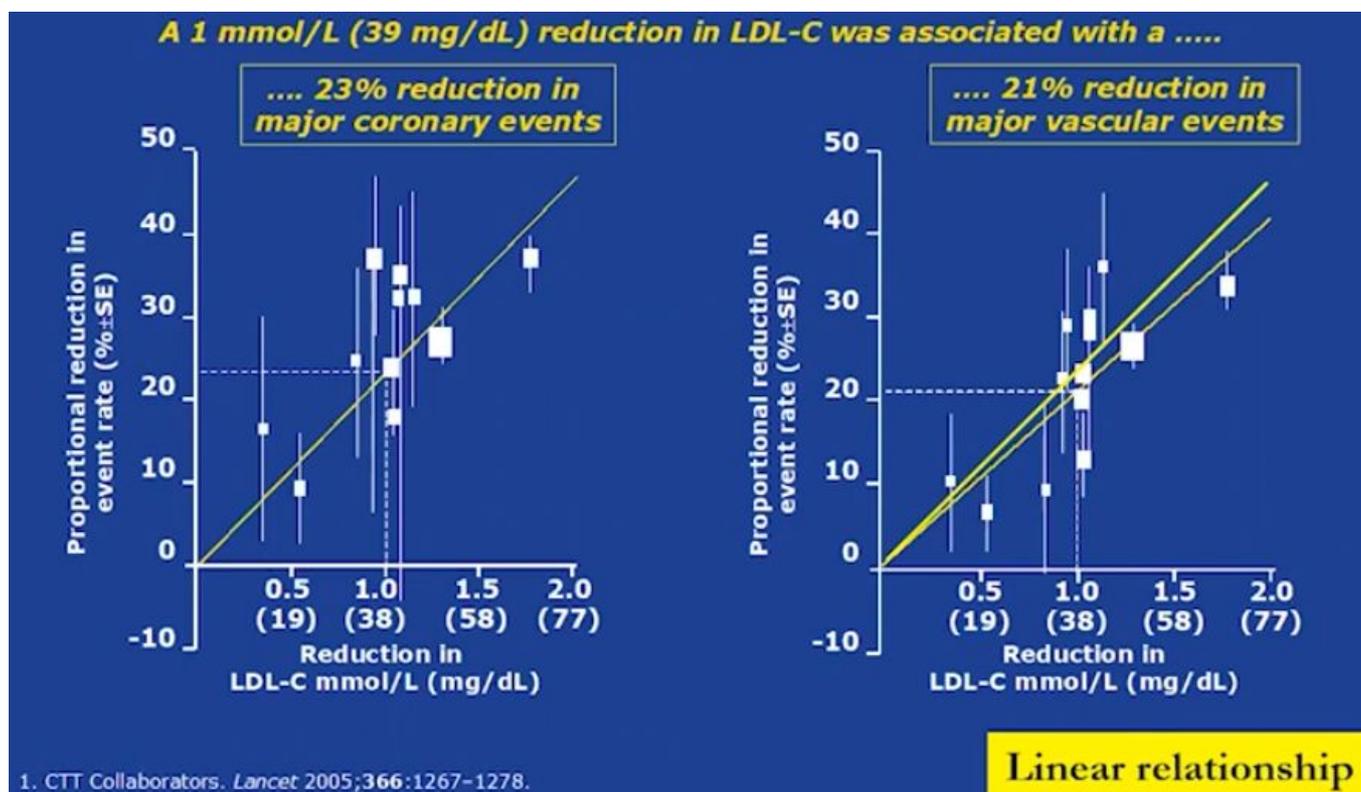
### **Colesterolo e rischio cv elevato**

- Le linee guida ESC (Società Europea cardiologia) hanno indicato la necessità di ridurre drasticamente le LDL per ridurre il rischio di eventi CV1 → Ridurre C-LDL di 2 mmol/l (circa 77 mg/dl) in 5 anni su 10 mila pazienti in prevenzione 2° → eventi CV maggiori evitati in 1000 individui.
- Recenti dati nei pazienti a rischio CV molto alto (studio START 3) hanno evidenziato un raggiungimento solo nel 58.1% dei pazienti del target LDL (<70 mg/dl e solo 3.2% <55 mg/dl). Questo risultato sembra correlato anche a potenziali eventi avversi delle statine (50-100 casi ogni 10.000 pazienti trattati in 5 anni<sup>2</sup>).



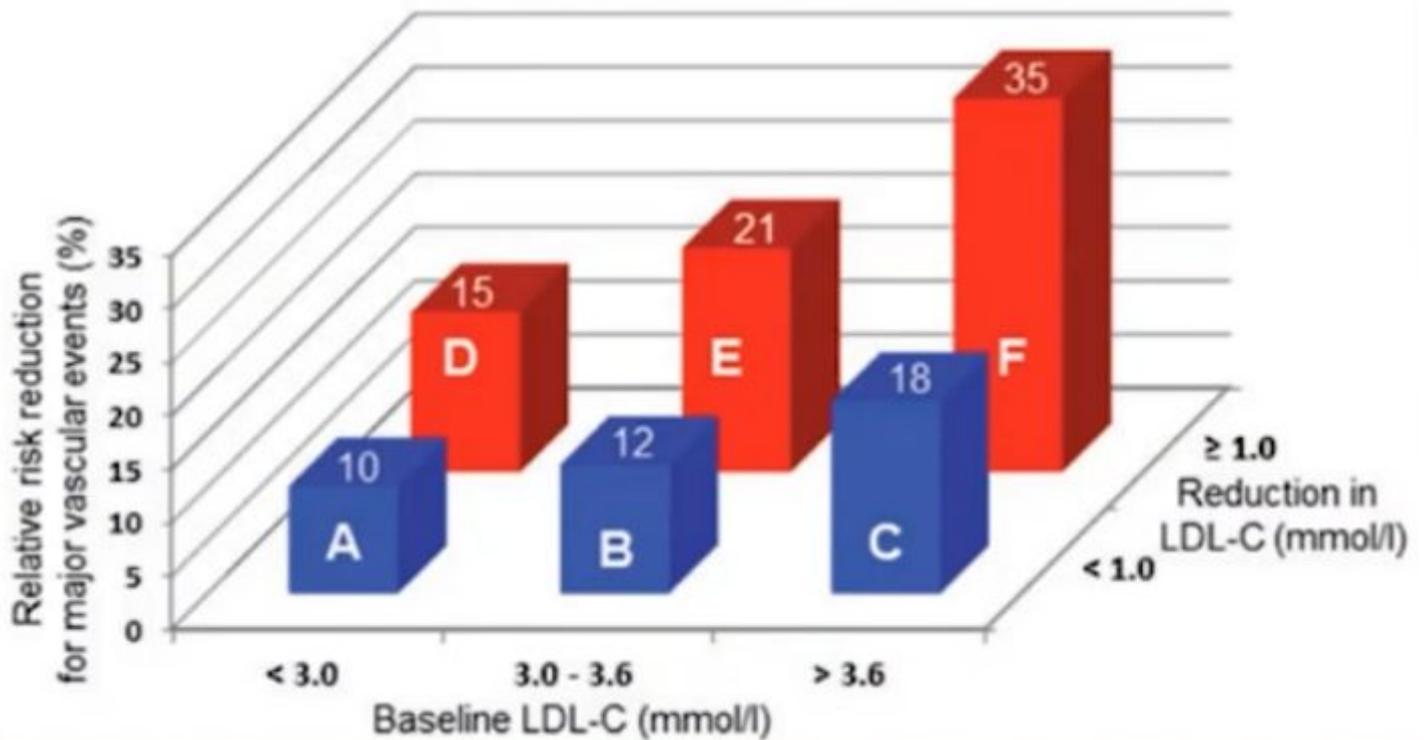
## IPERCOLESTEROLEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: QUALI NUOVE OPPORTUNITÀ DI CURA, QUALE ACCESSO, QUALI BISOGNI ORGANIZZATIVI

Uno studio di meta-analisi condotta su 90,056 individui, coinvolgendo 14 trials di statine, ha indicato come ci sia una relazione lineare tra presenza di LDL-C e rischio cardiovascolare. Quindi un minore livello di LDL-C è meglio per il paziente.



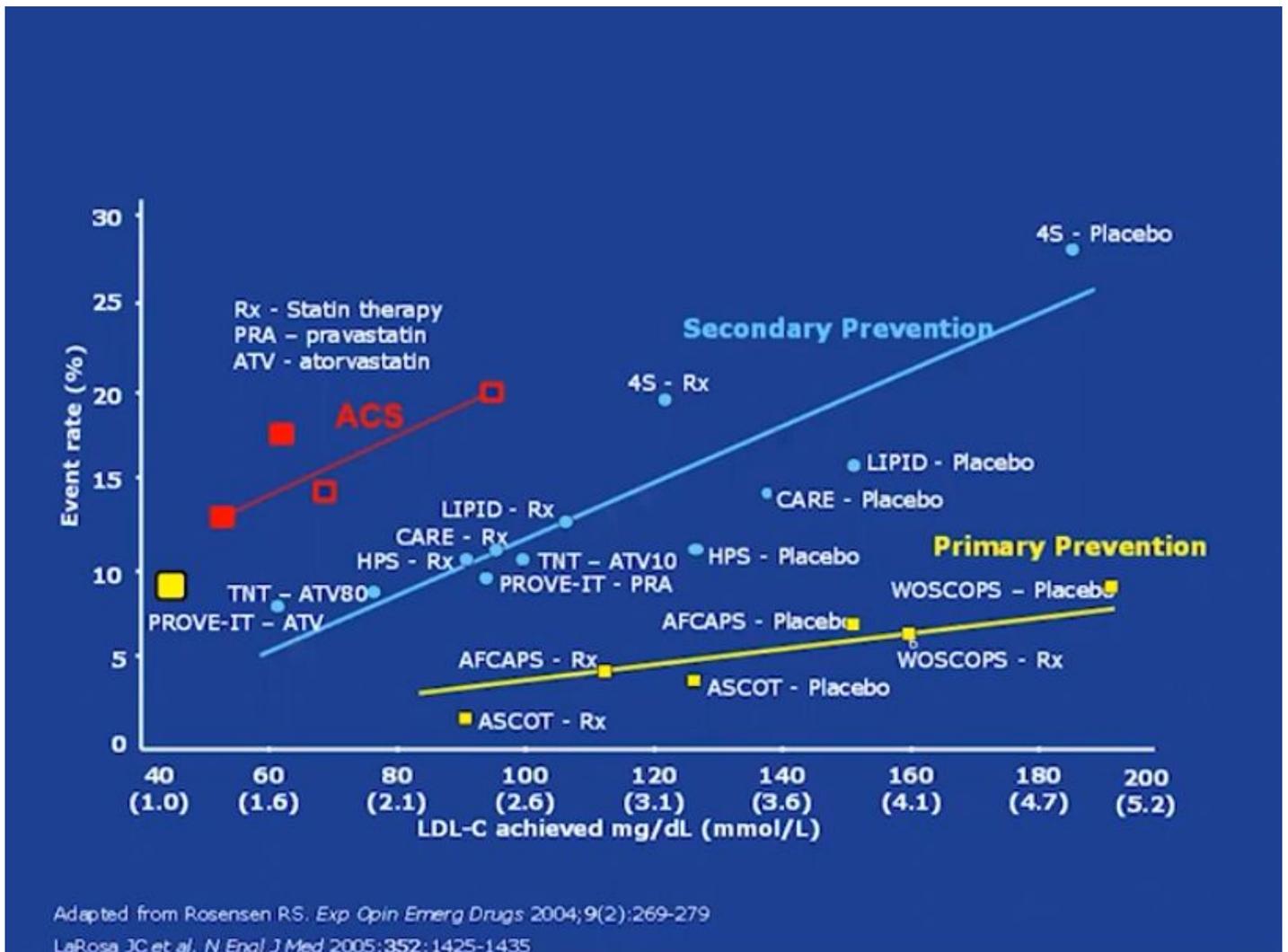


Maggiore è il valore basale di LDL, maggiore è la riduzione degli eventi CV con il trattamento.



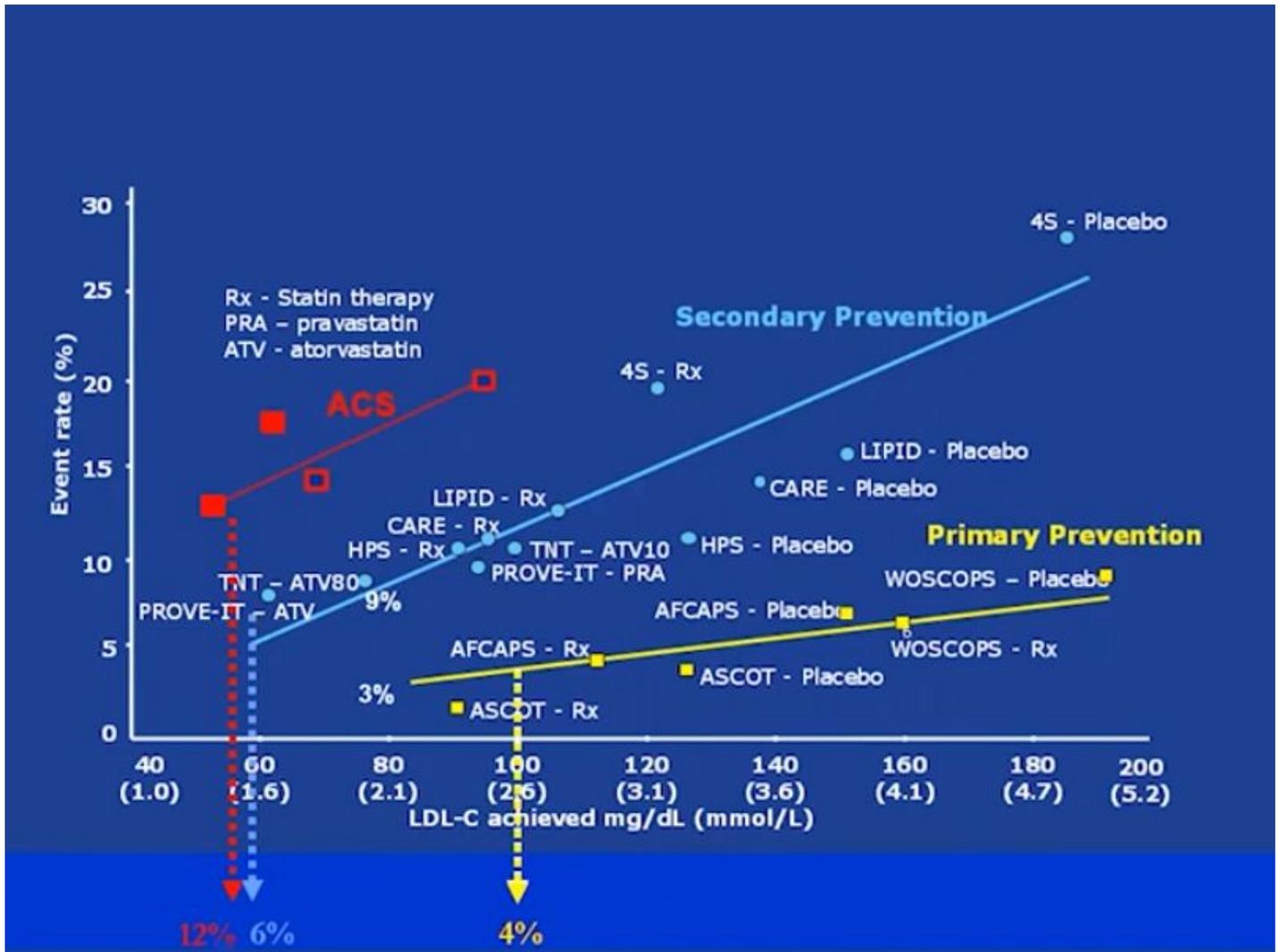


Più alto è il profilo di rischio di base, maggiore è la riduzione dell'evento mediante l'abbassamento del colesterolo LDL.





Rischio assoluto di eventi in pazienti con diverso profilo di rischio che non raggiungono il valore target di LDL-C.

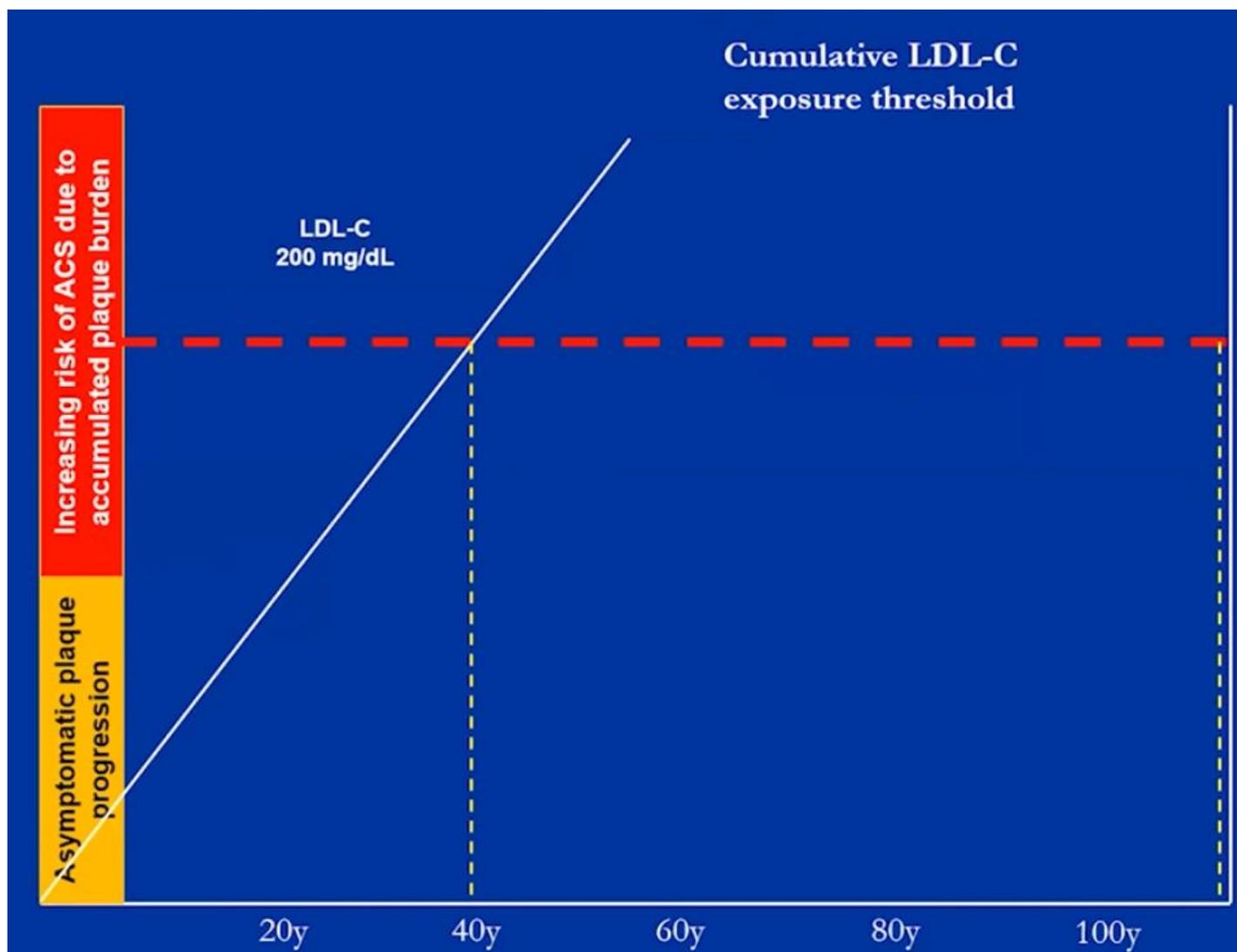




Pazienti che traggono il massimo beneficio clinico dai trattamenti ipolipemizzanti:

- Con alti livelli basali di LDL-C.
- Con alto rischio clinico.
- Ottenere una forte riduzione di LDL-C.
- Raggiungimento dei livelli più bassi di LDL-C

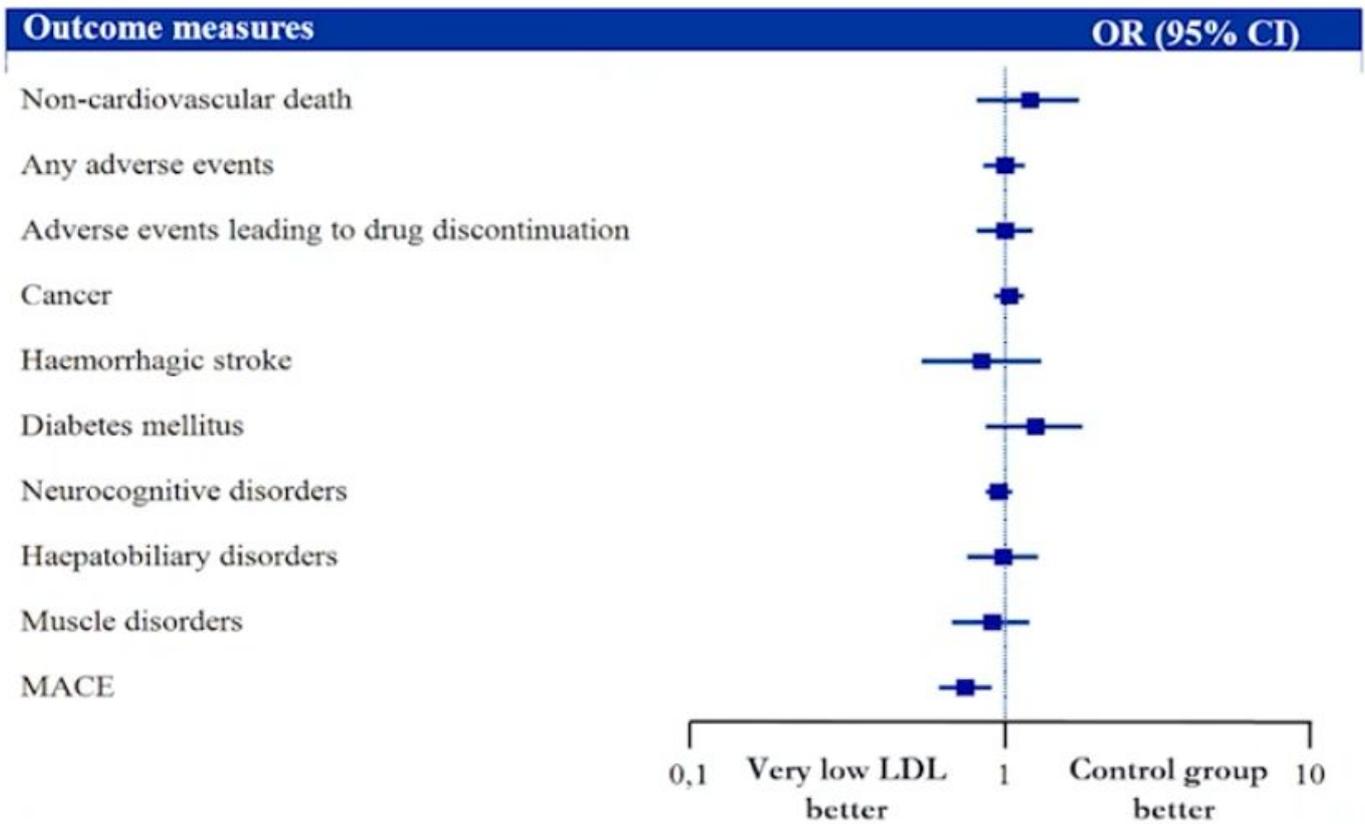
Ruolo dell'esposizione a lungo termine a livelli elevati di LDL-C.





Se è vero l'assunto 'minore il livello del colesterolo LDL meglio è' serve però capire a che livelli è meglio portarlo per ridurre il rischio cardio vascolare.

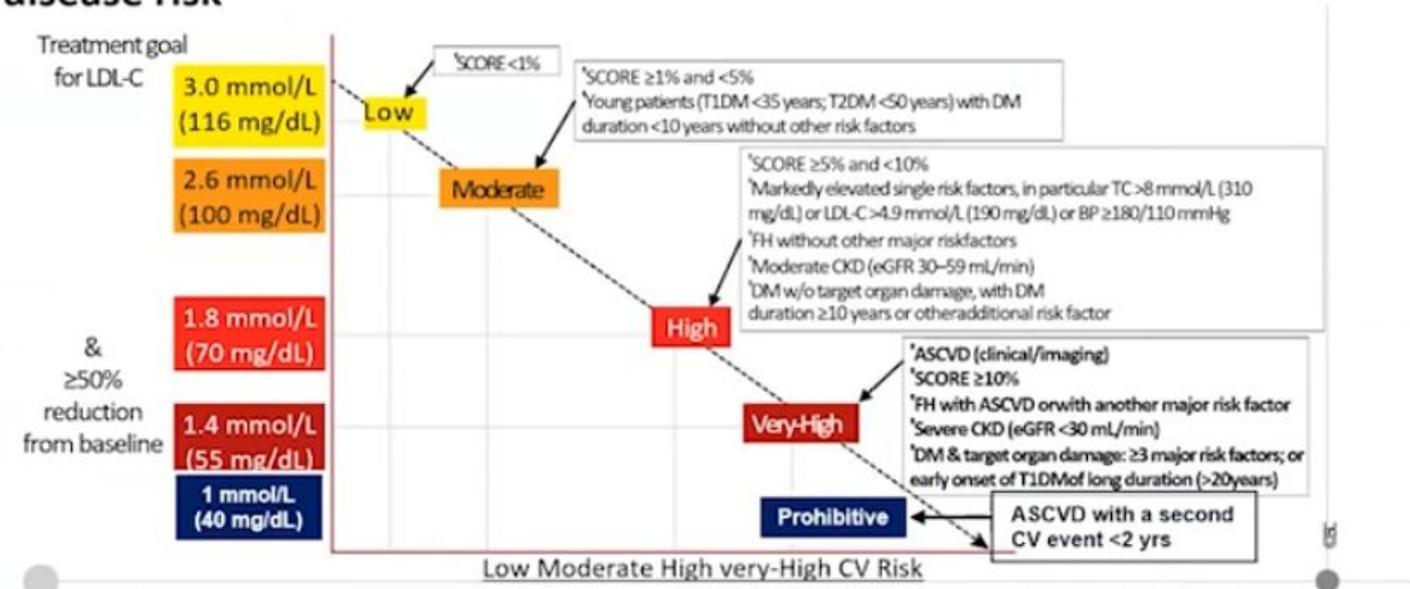
Questo quanto emerso da una meta-analisi a livello di studio su 8 studi randomizzati e circa 109.000 pazienti per valutare la sicurezza e l'efficacia dei livelli di LDL-C <40 mg/dL.





Da un punto di vista pratico la medicina sta andando verso una riduzione generale delle soglie del colesterolo LDL che sono state abbassate da moltissime società scientifiche internazionali.

## Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) across categories of total cardiovascular disease risk

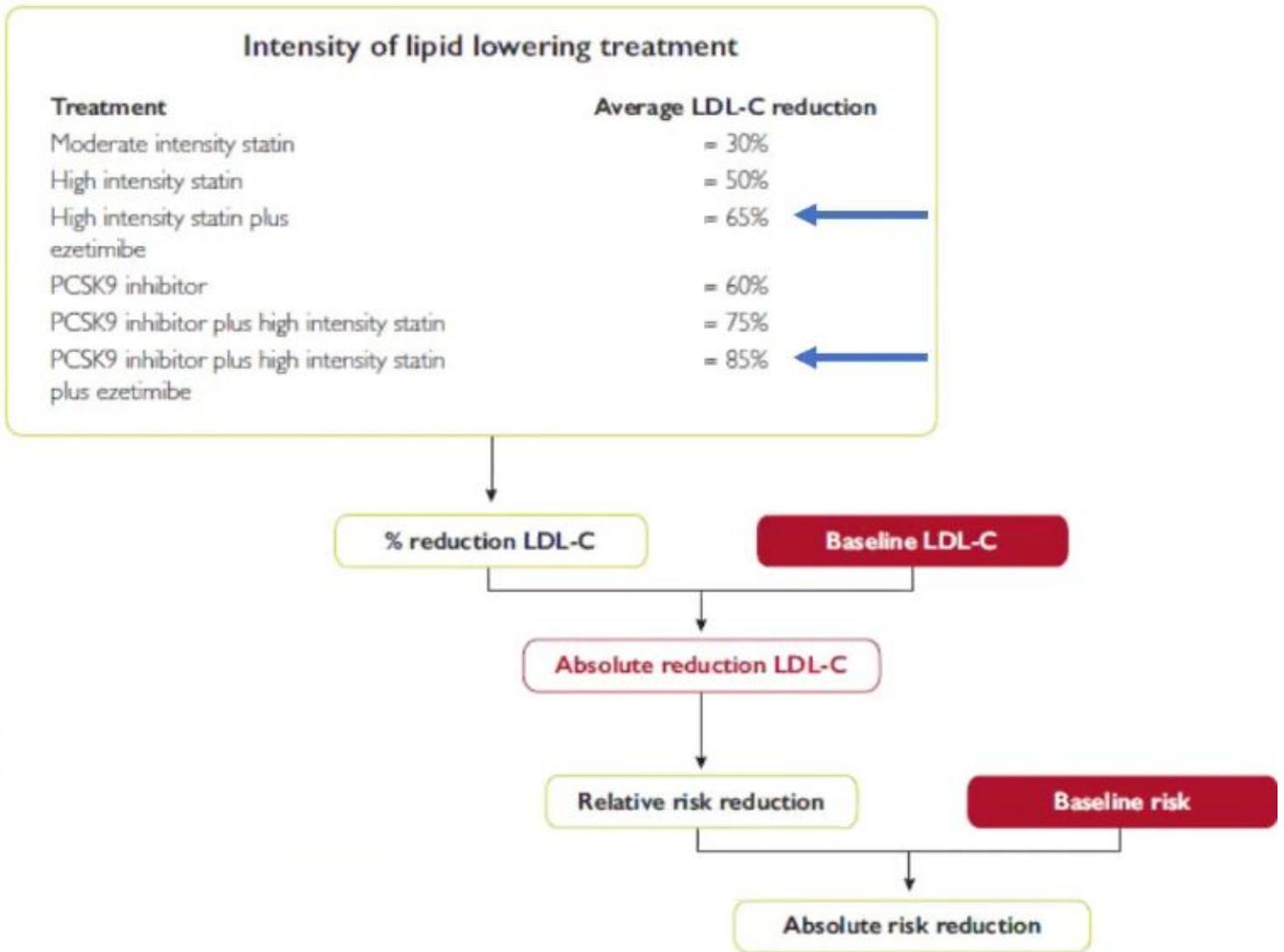


[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455)



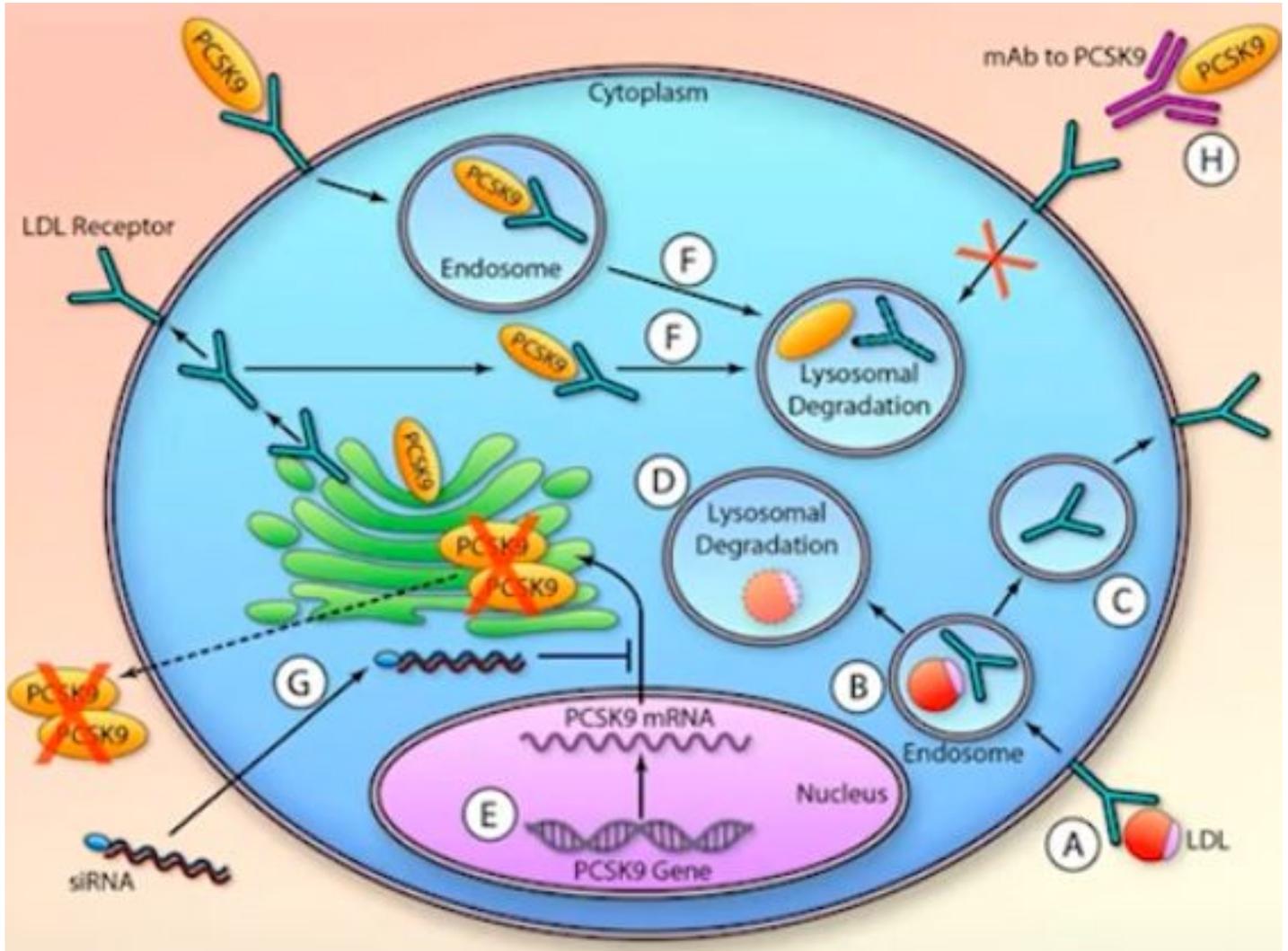
Quindi è importante non solo valutare il valore assoluto del colesterolo LDL ma valutare anche la distanza del valore del singolo paziente dal target.





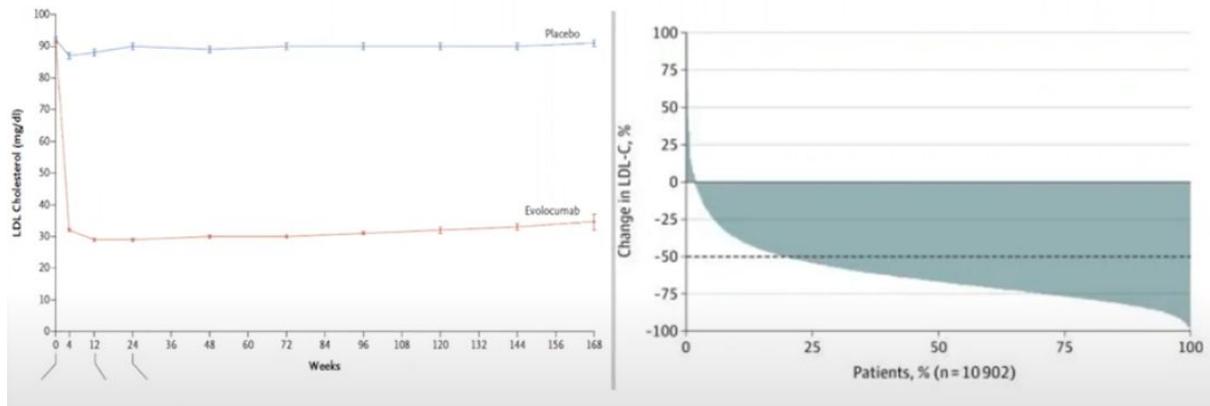
## Le nuove terapie

Negli ultimi tempi sono state introdotte due nuove terapie ipolipemizzanti, entrambe che coinvolgono i PCSK9.

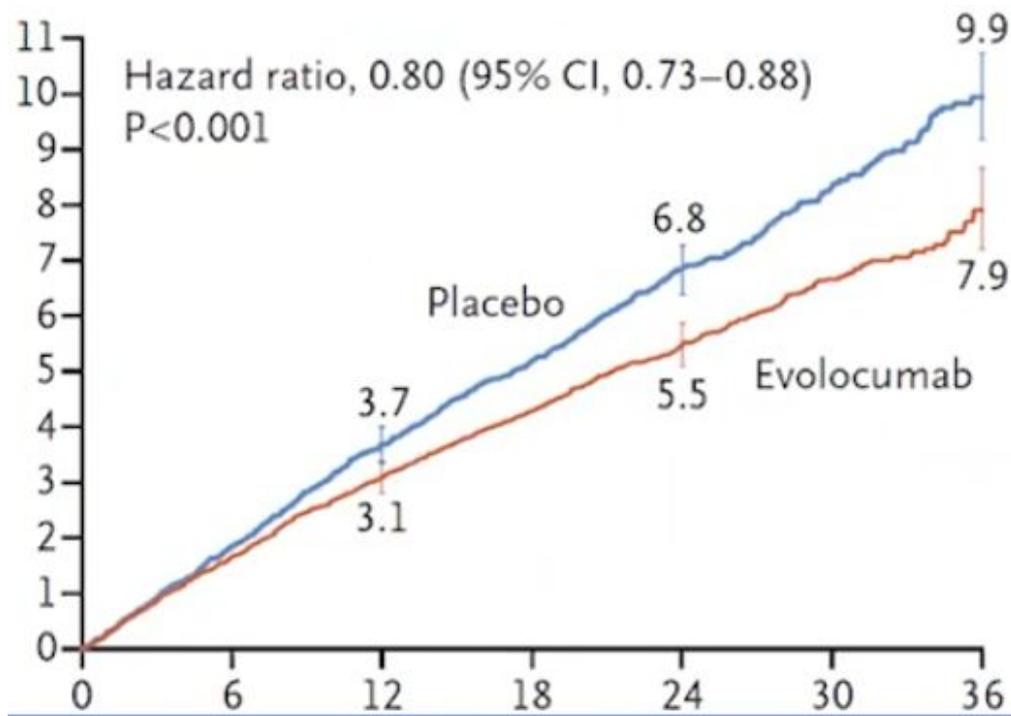




I nuovi inibitori del PCSK9 sono molto potenti e riducono del 60% il colesterolo LDL e lo fanno in maniera uniforme, quindi non c'è una grande variabilità di risposta tra i diversi pazienti.

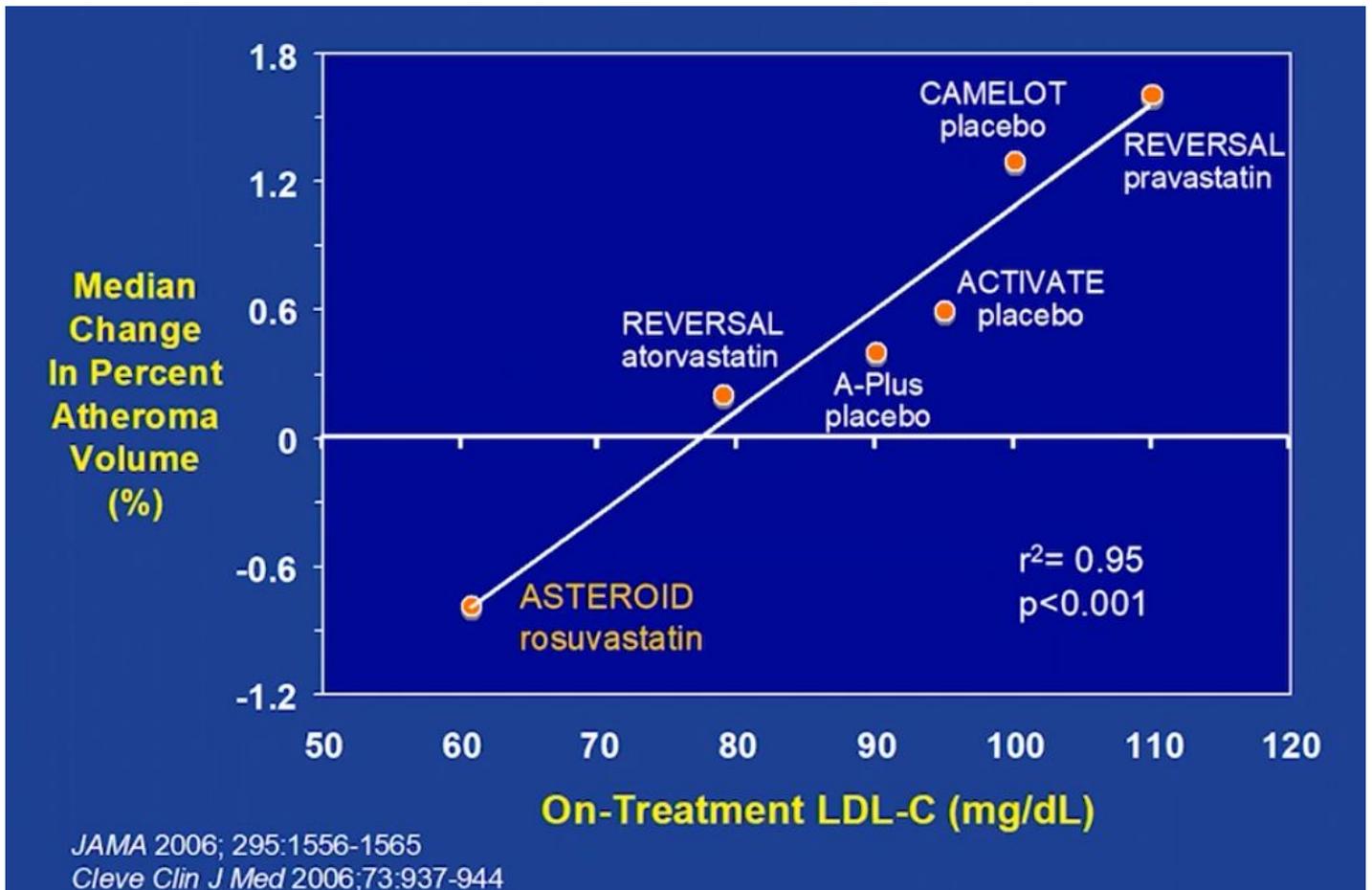


Questi farmaci quando somministrati a pazienti già in terapia con statina riducono significativamente l'incidenza cumulativa (%) di morte CV, IM, ictus.



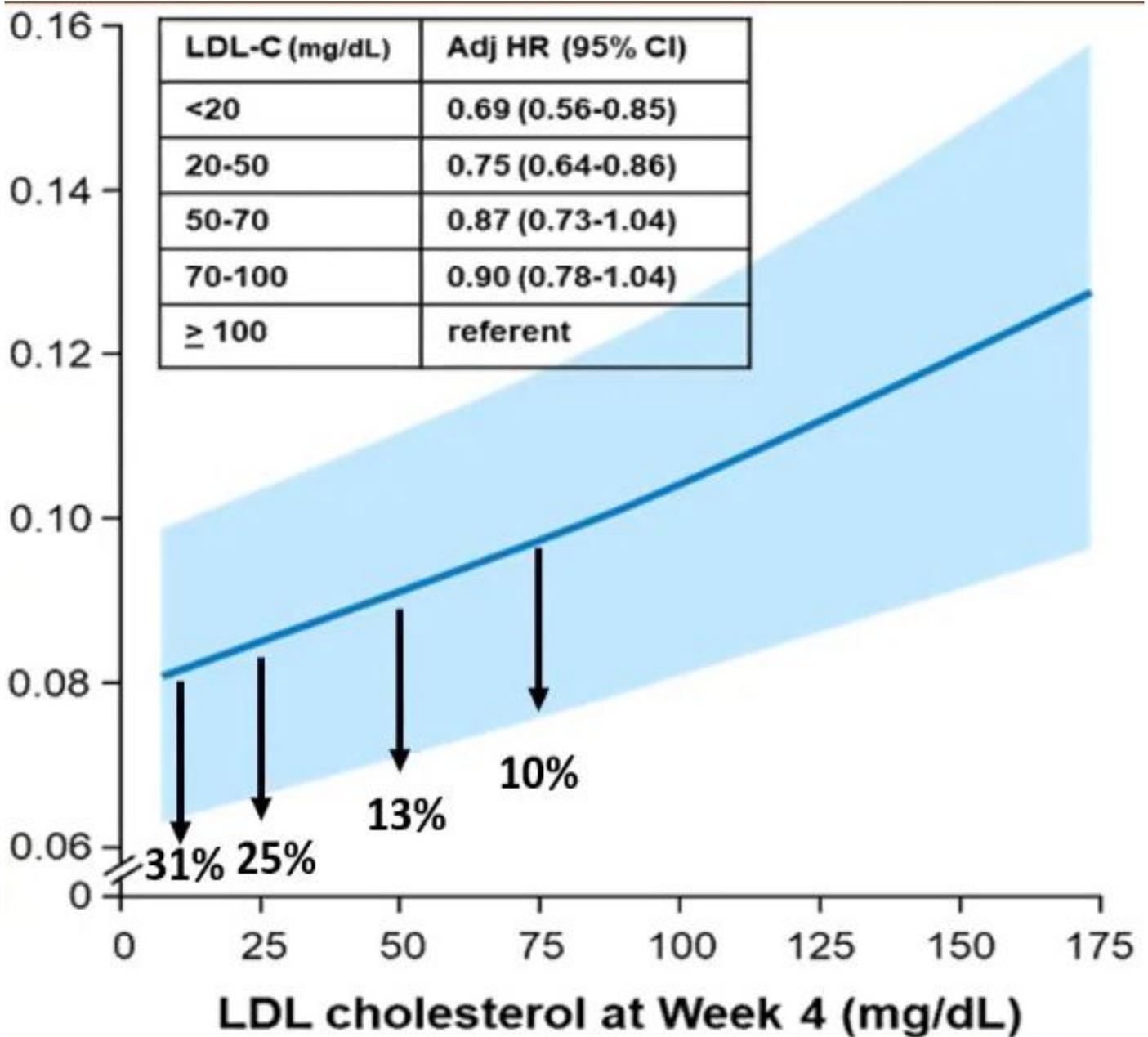


Variazione della progressione del volume percentuale di ateroma IVUS rispetto a LDL-C nello studio IVUS.



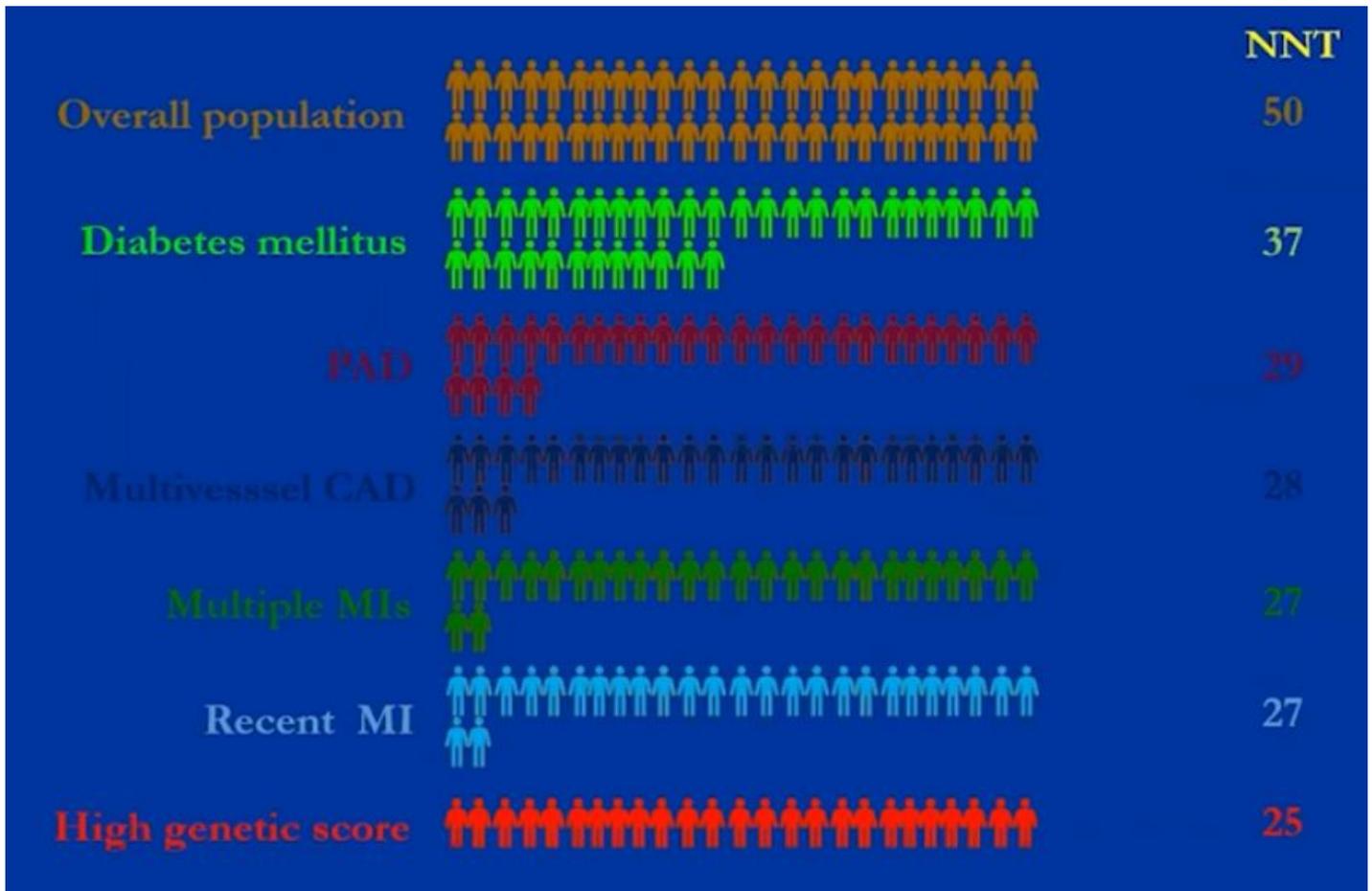


Studio FOURIER: NNT per l'endpoint primario con evolocumab vs placebo in contesti ad alto rischio.



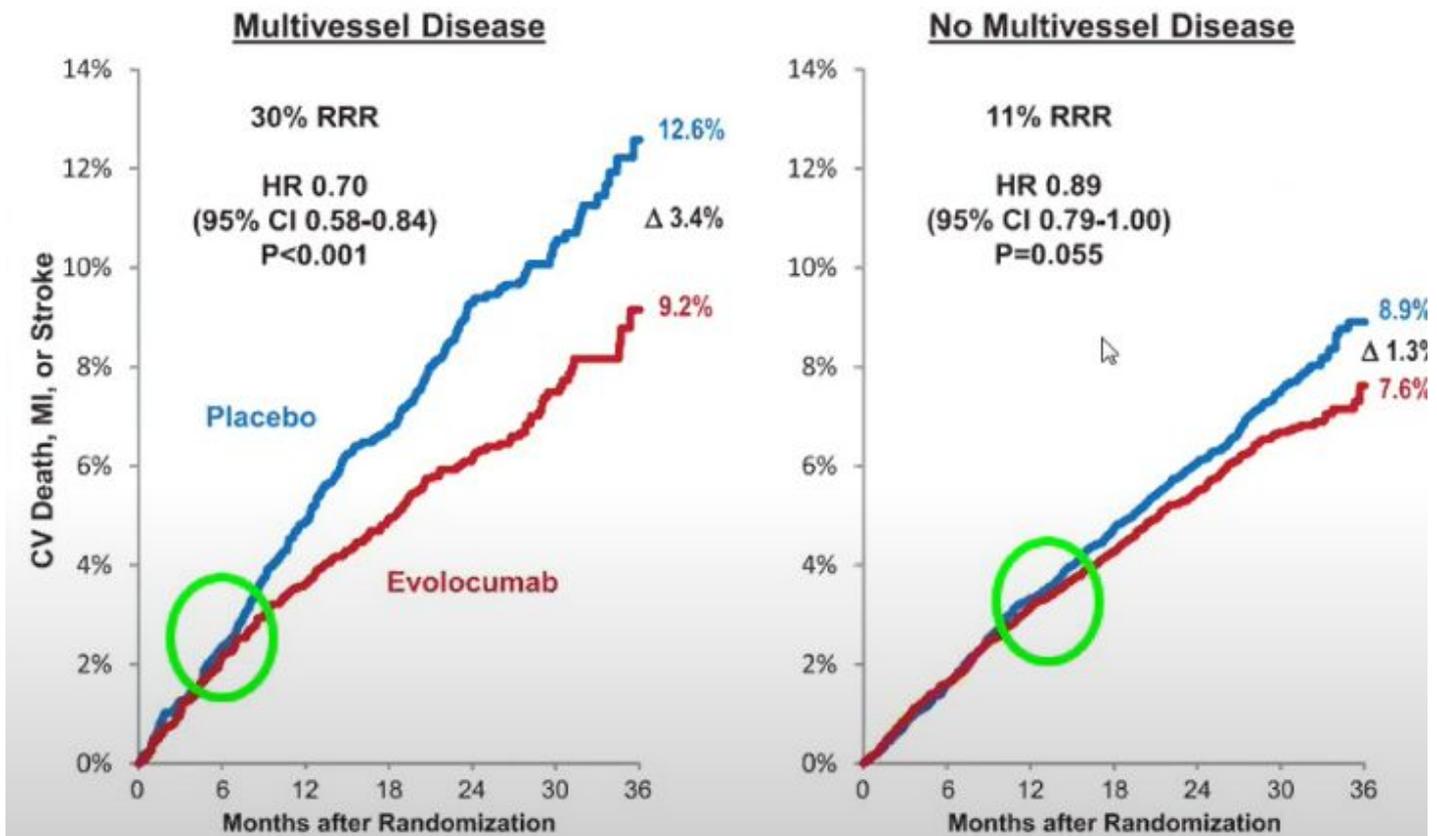


Il beneficio dell'utilizzo dei PCSK9, e del relativo abbassamento del LDL-C, è proporzionale al rischio basale del paziente.





Quindi nei pazienti a più alto rischio la differenza di incidenza di eventi tra Evolocumab e placebo tendono ad essere maggiormente marcati già dopo un anno di trattamento.



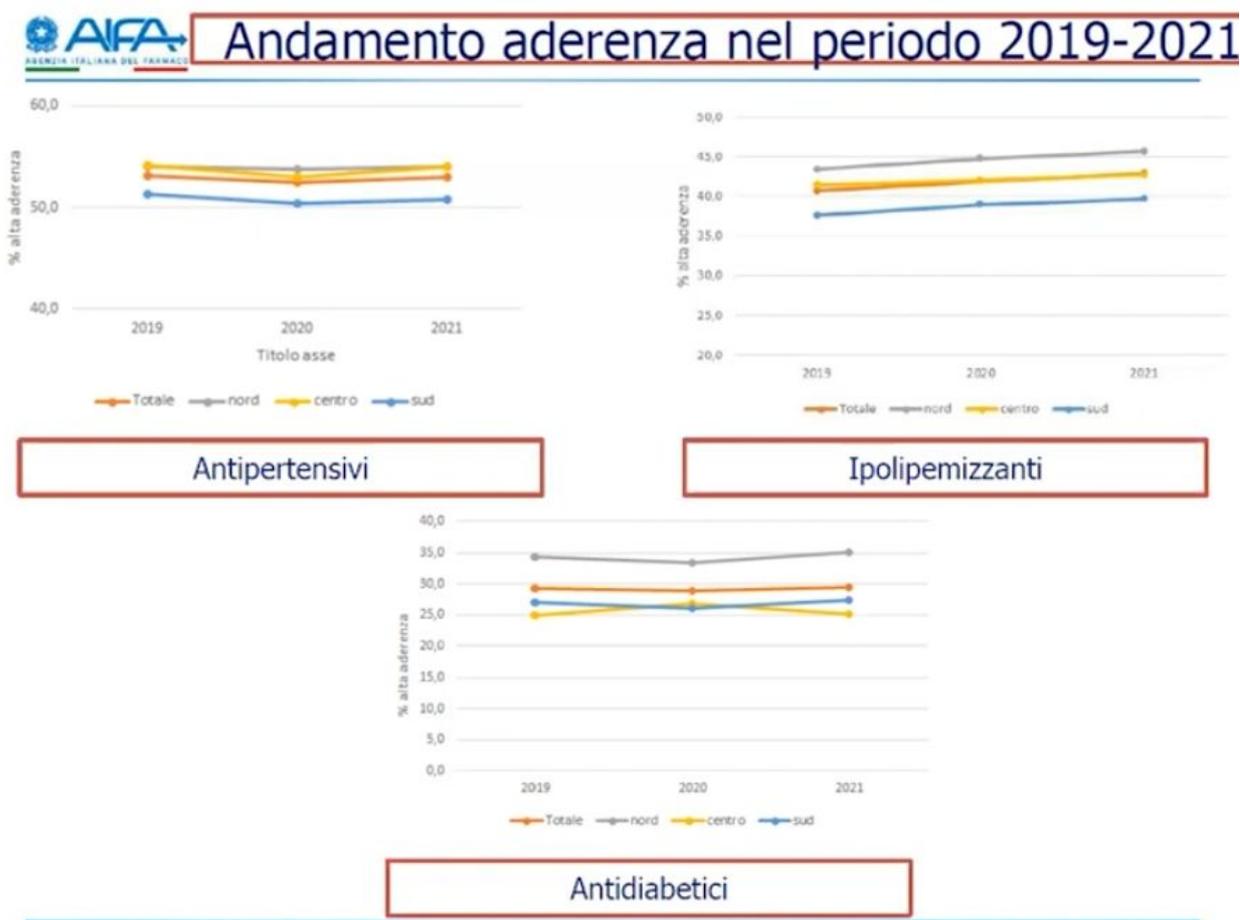


## ADERENZA ALLE TERAPIE

La proporzione di individui con alta aderenza ai farmaci ipolipemizzanti risulta significativamente più bassa rispetto a quanto osservato per i farmaci per l'ipertensione arteriosa e per lo scompenso cardiaco.

La più limitata aderenza si può parzialmente attribuire al verosimile basso profilo di sicurezza dei farmaci ipolipemizzanti percepito in generale dalla popolazione a rischio.

Altresì, l'assenza di immediati sintomi sfavorevoli dovuti all'interruzione del trattamento, come diversamente si realizza per la mancata assunzione dei farmaci antipertensivi e per lo scompenso cardiaco, favorisce la discontinuazione degli stessi.





Aderenza subottimale:

- Antipertensivi (55%)
- Ipolipemizzanti (40%)
- Antidiabetici (30%)

Adeguati livelli di aderenza e persistenza alla terapia con ipolipemizzanti sono associati:

- A una riduzione del rischio di eventi CV sia negli individui in prevenzione primaria che secondario.
- Per raggiungere il beneficio atteso, oltre alla scelta del trattamento più appropriato, è fondamentale che il paziente assuma in modo continuativo i farmaci.

La mancata aderenza al trattamento ipolipemizzante, infatti, comporta:

- Aumento del numero di eventi sfavorevoli potenzialmente prevenibili.
- Aumento dei costi sanitari per spreco di una terapia inefficace o per possibili effetti indesiderati richiedenti ulteriori trattamenti, aggiustamento terapeutici o ospedalizzazioni.



## Dati OsMed 2021

- Fotografia uso ipolipemizzanti in generale (dati sistema TS): in termini durata della terapia ipolipemizzante, metà degli utilizzatori è stato trattato per un periodo superiore ai sette mesi (DDD mediana 228), metà degli utilizzatori osservati ha un'età di 71 anni.
- Studio sui nuovi utilizzatori: a fronte di dati di letteratura che riportano una scarsa aderenza alle statine, è stato condotto uno studio attraverso i dati della TS, per stimare l'aderenza e la persistenza dei trattamenti cronici con ipolipemizzanti, focalizzando l'attenzione sui nuovi utilizzatori, di almeno 45 anni, seguiti per un periodo di un anno:
  - 245.367 nuovi utilizzatori di età mediana di 67 anni
  - La % di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento è stata rispettivamente pari al 42,8% e al 15,1%.
  - Analizzando la persistenza, complessivamente si ha un miglioramento rispetto all'anno precedente; meno della metà dei nuovi utilizzatori è risultata essere persistente al trattamento (48,5%).



## Utilizzo PCSK9

- Il 65% dei trattamenti sono soggetti di genere maschile, età mediana 63 anni
- Coerentemente con le differenti prevalenze delle forme di ipercolesterolemia, la maggior parte delle prescrizioni è avvenuta in pazienti con diagnosi di ipercolesterolemia non familiare.
- 1,2% del totale risulta essere in trattamento con uno dei due medicinali dopo essere stato già trattato a carico SSN con l'altro anti-PCSK9, sospeso poi per diverse ragioni.
- L'88,8% dei pazienti ha intrapreso il trattamento in prevenzione cardiovascolare secondaria, mentre il restante 11,2% in prevenzione primaria.
- Rispetto alle condizioni che hanno determinato l'avvio del trattamento con un inibitore PCSK-9, il 52,1% dei pazienti presenta intolleranza alle statine.
- La distribuzione regionale dei pazienti evidenzia che la Campania ha il maggior numero di soggetti in trattamento, seguita da Lombardia e dal Lazio. Queste tre Regioni da sole rappresentano il 43,2% di tutti i soggetti in trattamento con inibitori della PCSK-9. Quarto il Piemonte. Facendo il calcolo del consumo rispetto al dato della popolazione residente nelle singole regioni, si osserva che in Campania c'è un utilizzo che è 4 volte quello della Lombardia e doppio a quello del Piemonte.

## Evidenze real life aderenza PCSK-9

1. Studio israeliano, condotto su 1600 pz avviati ad un IPCSK9 (periodo 2016-2019, 4 anni di osservazione) - discontinuazione definita come un gap > 60GG: il tasso di discontinuazione era del 28% dopo 6 mesi e del 49% dopo 3 anni; sul totale, il 58% dei pazienti che discontinua ha poi ripreso la terapia. La PDC media nel primo anno di terapia era del 56%.
2. Studio norvegese, condotto su 3.195 pazienti avviati ad un IPCSK9 (1.667 pazienti con E e 1.528 con A – periodo 2010-2019, 9 anni di osservazione): PDC nel 2019 era 79% per evolocumab e 72.6% per alirocumab.



## OSTACOLI ALL'ATTUAZIONE DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE

### Relativo al paziente

- Scarsa percezione dell'ipercolesterolemia come fattore di rischio per malattie cardiovascolari.
- Effetti collaterali specifici delle statine
- Statine effetto nocebo
- Avversione per i farmaci
- Non aderenza
- Polifarmacia

### Relativo al medico

- "Indulgenza" nei livelli di colesterolo a causa della debole consapevolezza che il colesterolo è la causa dell'aterosclerosi.
- Ridotta consapevolezza degli obiettivi di LDL-C.
- Inerzia clinica.
- Piano di follow-up inadeguato per l'attuazione della terapia.
- Scarso rapporto medico-paziente.
- ridotta consapevolezza della sicurezza dei bassi livelli di LDL-C

### **Suggerimenti per superare gli ostacoli all'attuazione della terapia ipolipemizzante**

- Eliminazione dei valori di riferimento del colesterolo nei referti degli esami del sangue
- Programmi di screening per l'ipercolesterolemia e test per la diagnosi precoce dell'aterosclerosi subclinica.



- Maggiore conoscenza e consapevolezza delle categorie di rischio CV e degli obiettivi raccomandati di LDL-C.
- Migliorare il rapporto medico-paziente.
- Re-challenge delle statine in caso di effetti collaterali.
- Terapia di combinazione per raggiungere i target di LDL-C il prima possibile.



## IL PUNTO DI VISTA DEL FARMACISTA OSPEDALIERO

La disponibilità di medicinali innovativi consente al clinico una sempre maggior personalizzazione di cura. Fondamentale è il monitoraggio dell'aderenza terapeutica che, spesso, nelle terapie croniche viene disattesa per motivi diversi.

Le nuove terapie, come disposto dall'Ente Regolatore al momento della registrazione, sono a distribuzione diretta tramite le Farmacie Ospedaliere ed i Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (ASL).

In questo contesto, pertanto, gioca un ruolo fondamentale il Farmacista Ospedaliero e quello dei Servizi Farmaceutici delle ASL, che ha la professionalità e gli strumenti idonei a supporto del clinico e del paziente, al fine di garantire l'efficacia attesa al momento della prescrizione, inclusa la possibilità di registrazione di eventuali effetti collaterali derivanti dalla terapia.

### NOTA 13

Il livello target del colesterolo LDL nel sangue, in base al livello di rischio del paziente, è definito all'interno della Nota 13 rilasciata da AIFA e aggiornata nel dicembre 2022.

Questa nota però, secondo gli esperti intervenuti, deve essere aggiornata in base alle ultime ricerche sul rischio CV legato alla presenza di colesterolo LDL nel sangue e alle ultime innovazioni farmacologiche nell'ambito degli ipolipemizzanti.

L'aggiornamento di questa nota è fondamentale per sensibilizzare meglio i medici sui rischi collegati al colesterolo soprattutto quanto riguarda l'arteriosclerosi.



## QUALI AZIONI METTERE IN CAMPO

Il tema dell'eccesso di colesterolo e delle relative azioni da mettere in campo per ridurlo rappresenta il classico tema che costituisce una sfida importante in un settore di programmazione che possa dare dei risultati a lungo termine.

In una grande ASL, dove attorno ai presidi ospedalieri di primo e secondo livello c'è un territorio piuttosto vasto in cui le malattie croniche vengono affrontate con i Pdta anche in maniera multidisciplinare, un occhio alla prevenzione è assolutamente fondamentale.

È chiaro a tutti gli attori del sistema che l'equilibrio tra la spesa farmaceutica e il beneficio di avere una minore possibilità di sviluppare complicanze in ambito cardiovascolare, in particolare ma non solo, mette sempre in una condizione di difficile contesto perché si vorrebbe vedere i risultati subito.

### I progetti di Azienda Zero

Azienda Zero sta lavorando sugli stili di vita e ad un progetto di attività fisica prescritta dai sanitari, a livello di Azienda Zero, che possa essere gestita dagli enti del territorio, pubblici e privati, in un contesto di prezzo calmierato che potrebbe dare a molti l'occasione di utilizzare le varie strutture sul territorio per lavorare su stili di vita sani.

Inoltre Azienda Zero sta portando avanti gli studi di sostenibilità e i piani di fattibilità della spesa farmaceutica, sono state già presentate alcune proposte al settore regionale.

Insomma Azienda Zero è impegnata in questo contesto che deve avere un occhio di riguardo alla macro economia regionale e un occhio alla clinica e ai benefici clinici.



## L'IMPORTANZA DELLA RIVOLUZIONE DIGITALE

La sanità digitale, attraverso molte delle sue declinazioni, può offrire nuove possibilità di presa in carico dei pazienti. La telemedicina ad esempio può garantire una presa in carico domiciliare in grado seguire in maniera costante e precisa il paziente garantendo una diminuzione di eventi avversi e di conseguenza di ospedalizzazioni e al contempo può aiutare gli operatori a tenere sotto controllo l'aderenza alle terapie del paziente garantendo quindi un migliore outcome delle cure.

Le nuove tecnologie, che potranno essere innestate nel sistema grazie agli investimenti del PNRR, se utilizzate al meglio potranno portare grandi benefici sia in termini di salute per il paziente sia economici per il sistema.

La tecnologia però non si può e non si deve limitare solo all'ambito del rapporto tra paziente e SSR ma deve anche coinvolgere i diversi attori del sistema. Ad esempio la televisita multidisciplinare e la cartella elettronica condivisa danno modo al MMG di lavorare in maniera strutturata insieme allo specialista.

## L'USO DELLA TERAPIA COME ARMA DI PREVENZIONE

Trattare in modo ottimale soltanto i pazienti dopo una sindrome coronarica acuta è corretto e doveroso, tuttavia il medico si sente sconfitto da ciò perché molto probabilmente si doveva trattare quel paziente già prima in modo ottimale per evitargli una sindrome coronarica acuta.

E' quindi importante fare attenzione ai costi delle terapie ma è altrettanto doveroso ridurre l'impatto delle malattie sulla popolazione. Fino ad ora la sanità è riuscita sicuramente a ridurre la mortalità nella popolazione ma non l'impatto della malattia sui pazienti a rischio.



Raccomandazioni per l'abbassamento farmacologico del colesterolo lipoproteico a bassa densità fino a 70 anni di età:

Recommendations	Class	Level
In patients with established ASCVD, lipid-lowering treatment with an ultimate LDL-C goal of $\geq 50\%$ reduction vs baseline and an LDL-C of $< 1.4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL) is recommended.	I	A
If the goals are not achieved with the maximum tolerated dose of a statin, combination with ezetimibe is recommended.	I	B
<u>For primary prevention</u> patients at very high risk, but without FH, if the LDL-C goal is not achieved on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C

Recommendations	Class	Level
<u>For secondary prevention</u> patients not achieving their goals on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor is recommended.	I	A
For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goals on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor is recommended.	I	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), ezetimibe should be considered.	IIa	B

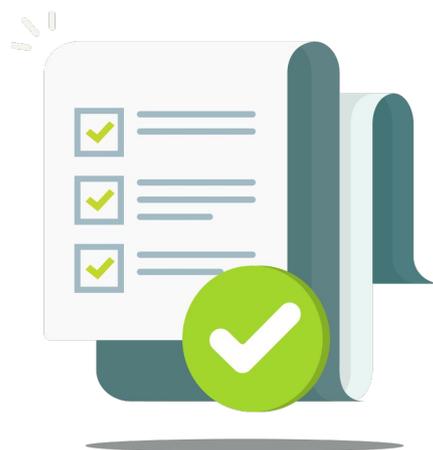


## CONCLUSIONI

È dimostrato che la presenza di colesterolo LDL-C sia la causa di gravi rischi del sistema cardiovascolare nella popolazione.

Trattare questi pazienti deve essere una priorità assoluta del SSN visto che rappresentano un tasso di mortalità e di costo estremamente alto per la società.

L'avvento di nuovi trattamenti farmacologici offre nuove ed importanti opportunità terapeutiche che devono essere sfruttate al meglio.





## ACTION POINTS

1. Una maggior riduzione del rischio CV potrebbe essere ottenuta attraverso le nuove terapie che abbattano il problema dell'aderenza e dell'esposizione a lungo termine alla LDL-C
2. Bisogna sensibilizzare i pazienti sull'importanza del ridurre il colesterolo ai fini di ridurre i rischi al sistema cardiocircolatorio. Sensibilizzare e formare il paziente resta l'arma più efficace a disposizione dei medici per garantire livelli di aderenza alle terapie adeguati. Per riuscire in questo è fondamentale una alleanza tra MMG e specialista che hanno in carico il paziente.
3. Per ridurre i costi generali della patologia è fondamentale aumentare l'aderenza alla terapia. Ridurre gli eventi avversi comporta un minore esborso per il SSR anche a fronte di una possibile maggiore spesa farmaceutica.
4. Utilizzare i diversi strumenti offerti dalla telemedicina per il monitoraggio del paziente può garantire migliori outcome di salute ed un maggiore controllo sull'uso adeguato delle terapie.
5. È fondamentale stratificare il rischio del paziente così da poter prescrivere la terapia più adatta.
6. La definizione di percorsi assistenziali (PDTA) in Piemonte dovrà essere modulata ed integrata con il bisogno di personalizzazione delle cure, soprattutto nel paziente con multimorbidità. Indispensabile creare reti specialistiche multidisciplinari per soddisfare il bisogno del paziente.
7. L'educazione a stili di vita sani è un ambito che deve essere inserito in maniera strutturale all'interno del sistema sanità. Alimentazione ed esercizio fisico sono fattori fondamentali per una corretta salute è necessario quindi riuscire a portare questa educazione in tutti gli ambiti (lavorativi, educazionali, sanitari).

**SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):**

**Marco Bessero**, Direttore Farmacia Territoriale ASL 2 Savona

**Eleonora Cerutti**, Farmacista Ospedaliero AO Ordine Mauriziano di Torino

**Paola Crosasso**, Direttore SC Farmacie Ospedaliere, ASL Città di Torino

**Gaetano Maria De Ferrari**, Direttore SC di Cardiologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

**Giulio Fornero**, Direzione Scientifica Motore Sanità

**Sebastiano Marra**, Direttore Dipartimento Cardiologia Villa Pia Hospital Torino

**Alberto Menozzi**, Direttore Struttura Complessa Cardiologia ASL 5 Liguria – Presidio Ospedaliero del Levante Ligure Ospedale Sant'Andrea La Spezia

**Marcello Montefiori**, Professore Ordinario Dipartimento di Economia Università di Genova

**Giuseppe Musumeci**, Direttore SC Cardiologia AO Ordine Mauriziano Torino

**Michele Orlando**, Direttore Sanitario Alisa

**Giuseppe Patti**, Direttore SC di Cardiologia Direzione Universitaria Dipartimento Toraco-Cardio-Vascolare e Ospedale Maggiore della Carità, Novara. Professore Ordinario Università del Piemonte Orientale

**Carlo Picco**, Direttore Generale ASL Città di Torino

**Livia Pisciotta**, Professore Associato Dipartimento di medicina interna e specialità mediche (DIMI) – Università di Genova

**Alessia Pisterna**, Direttore S.C.Farmacia Ospedaliera, AOU Maggiore della Carità di Novara

**Italo Porto**, Direttore UOC Cardiologia e Clinica delle Malattie dell'apparato Cardiovascolare Ospedale Policlinico San Martino, Genova

**Franco Ripa**, Responsabile Programmazione Sanitaria e Socio-sanitaria, Vicario Direzione Sanità e Welfare Regione Piemonte

**Alessandro Stecco**, Presidente IV Commissione Regionale Sanita' e Assistenza Sociale, Regione Piemonte

**Ferdinando Varbella**, Direttore SC Cardiologia ASL TO3 Presidio di Rivoli



Con il contributo incondizionato di



Daiichi-Sankyo



**ORGANIZZAZIONE: PANACEA SCS**

Anna Maria Malpezzi - 329 97 44 772



**SEGRETERIA: PANACEA SCS**

Elisa Spataro - 350 16 26 379



[segreteria@panaceascs.com](mailto:segreteria@panaceascs.com)

