

ANNO 2019 / SUPPLEMENTO 1

# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

L'importanza degli inibitori della PCSK9 nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari in pazienti con malattia aterosclerotica: un'analisi grade dello studio Fourier per l'evolocumab



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu)

#### Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

#### Project Assistants

Ersilia Miglioli  
M. Chiara Valentino

#### Editorial Board

Alberto Aronica  
Giacomo M. Bruno  
Mauro Caruggi  
Davide Croce  
Mauro De Rosa  
Sergio Di Matteo  
Franco Maggiolo

Maurizio Manto  
Chiara Ottolini  
Martino Recchia  
Edgardo Somigliana  
Enrico Torre  
Elena Varin  
Pierluigi Viale

#### Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

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

© S.A.V.E. S.r.l. 2019

Volume Supplemento 1/2019 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

# L'importanza degli inibitori della PCSK9 nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari in pazienti con malattia aterosclerotica: un'analisi grade dello studio Fourier per l'evolocumab

Arca M.<sup>1</sup>, Canonico P.L.<sup>2</sup>, Colivicchi F.<sup>3</sup>, Favaretti C.<sup>4</sup>, Perrone Filardi P.<sup>5</sup>, Maggioni A.P.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Roma Sapienza, Roma, Italia

<sup>2</sup> Dipartimento Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

<sup>3</sup> UOC Cardiologia dell'ospedale S. Filippo Neri, Roma, Italia

<sup>4</sup> Centro di Ricerca e Studi sulla Leadership in Medicina UCSC, Roma, Italia

<sup>5</sup> Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

<sup>6</sup> Centro Studi ANMCO, Firenze, Italia

**Corresponding author:**

Marcello Arca. Università di Roma Sapienza, Roma, Italia.

E-mail: marcello.arca@uniroma1.it

## ABSTRACT

### OBJECTIVES

Patients who survive a cardiovascular event become chronically ill with a high risk of ischemic recurrences, a condition defined as residual risk. A more widespread and adequate control of LDL-C levels in secondary prevention is a primary objective to reduce residual risk. In this context, PCSK9 inhibitors (iPCSK9) can play an important role to achieve optimal levels of LDL-C, so it was decided to evaluate their clinical value.

### METHODS

The first part of the analysis was dedicated to the residual risk and its critical issues in clinical practice. Subsequently, the GRADE method was applied by a group of expert to the evaluation of the FOURIER study that used evolocumab, one of the two iPCSK9 available, in patients undergoing chronic treatment.

## ABSTRACT

### INTRODUZIONE

I pazienti che sopravvivono ad un evento cardiovascolare diventano malati cronici ad elevato rischio di recidive ischemiche, condizione definita come rischio residuo. Realizzare un più diffuso e adeguato controllo dei livelli di C-LDL in prevenzione secondaria è un obiettivo prioritario per ridurre il rischio residuo. In questo contesto, gli inibitori della PCSK9 (iPCSK9) possono avere un ruolo rilevante nel favorire il raggiungimento di livelli ottimali di C-LDL. Pertanto si è scelto di valutarne il valore clinico utilizzando lo studio FOURIER.

### MATERIALI E METODI

La prima parte dell'analisi è stata dedicata al rischio residuo e alle criticità presenti per il suo controllo nella pratica clinica. Successivamente,

## RESULTS

Most patients in secondary prevention treated with lipid lowering agents (eg statins) did not reach the recommended LDL-C levels and this is, at least in part, due to the presence of resistant hypercholesterolemia. The FOURIER study showed that the use of evolocumab in treated patients with non-optimal LDL-C levels is able to reduce the composite endpoint of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, coronary revascularization or hospitalization for unstable angina by 15% and the composite of cardiovascular death, myocardial infarction or stroke by 20%. The quality of the study according to the GRADE method was high.

## CONCLUSIONS

The results of our analysis further support the need of implementing the current guidelines for secondary prevention in patients with high residual risk and the help offered by iPCSK9. Alongside the preparation and dissemination of appropriate follow-up pathways for these patients, improving accessibility for patients eligible to the new hypocholesterolemic drugs appears to be an important goal for the improvement of residual risk control in clinical practice.

## KEYWORDS

Cardiovascular diseases, secondary prevention, iPCSK9, evolocumab, GRADE.

il metodo GRADE è stato applicato alla valutazione dello studio FOURIER che ha impiegato in prevenzione secondaria l'evolocumab, uno dei due iPCSK9 disponibili, in pazienti in fase di cronicizzazione. Il GRADE è stato applicato grazie al contributo di un gruppo di esperti del settore.

## RISULTATI

Gran parte dei pazienti in prevenzione secondaria non risulta trattata in maniera adeguata con gli agenti ipocolesterolemizzanti convenzionali (es statine), ciò dipende anche dalla presenza di pazienti con ipercolesterolemia resistente. Lo studio FOURIER, ha mostrato che l'impiego dell'evolocumab in pazienti con livelli non ottimali di C-LDL è in grado di ridurre l'endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazione coronarica o ospedalizzazione per angina instabile del 15% e quello composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus del 20%. La qualità dello studio secondo il metodo GRADE è risultata alta.

## CONCLUSIONI

I risultati dimostrano la necessità di implementare le linee guida attualmente suggerite nella prevenzione secondaria in pazienti ad elevato rischio residuo e l'aiuto offerto dagli iPCSK9. Predisporre e diffondere adeguati percorsi di follow-up per questi pazienti, migliorare l'accessibilità per i pazienti eleggibili ai nuovi iPCSK9 appare un importante obiettivo per migliorare il controllo del rischio residuo nella pratica clinica.

## KEYWORDS

Patologie cardiovascolari, prevenzione secondaria, iPCSK9, evolocumab, GRADE.

## INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari costituiscono un importante problema di salute pubblica, in quanto rappresentano le principali cause di mortalità, morbosità e disabilità. Tra queste le più frequenti sono le patologie di origine aterosclerotica, quali le malattie ischemiche del cuore (infarto acuto del miocardio e angina pectoris) e le patologie cerebrovascolari (ictus ischemico ed emorragico).

Nonostante gli importanti progressi compiuti negli ultimi decenni nella lotta alle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica grazie a un sempre migliore controllo dei principali fattori causali (ipercolesterolemia, ipertensione, diabete e fumo) e all'impiego di efficaci procedure di rivascolarizzazione, chi riesce a sopravvivere a un evento cardiovascolare di tipo ischemico diviene un malato cronico e rimane a elevato rischio di recidiva. Tale condizione, che è correntemente definita come *rischio residuo*, si può ulteriormente complicare con la comparsa dell'insufficienza cardiaca e della fibrillazione atriale, con notevoli ripercussioni sulla qualità della vita dei singoli pazienti e sui costi economici e sociali legati a queste patologie. In tale situazione di cronicità, la prevenzione della ricorrenza degli eventi ischemici (*prevenzione secondaria*) assume un ruolo cruciale. Tuttavia numerose analisi hanno chiaramente indicato come nonostante i molti sforzi il rischio di nuovi eventi rimanga ancora inaccettabilmente alto.

Per cercare di colmare questo gap nel controllo delle malattie su base aterosclerotica, la ricerca farmacologica ha messo a punto nuove armi in grado di migliorare la capacità di intervenire su uno dei fattori di rischio più importanti come quello rappresentato da livelli troppo elevati di colesterolemia LDL (C-LDL). Al riguardo, di particolare rilievo, è la recente introduzione di nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti che agiscono attraverso l'inibizione del PCSK9, una proteina che svolge un ruolo molto importante nella regolazione dei livelli della C-LDL.

In questo articolo, oltre a rivedere l'epidemiologia del-

le malattie cardiovascolari in Italia, le problematiche legate alla cronicizzazione delle stesse, e la presa in carico dei pazienti sul territorio dopo un primo evento cardiovascolare, saranno valutate le potenzialità che i nuovi farmaci inibitori della proteina PCSK9 (iPCSK9) mostrano nel ridurre le recidive di eventi cardiovascolari in pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria, usando come esempio l'applicazione del metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)<sup>1</sup> ai dati dello studio FOURIER.

## EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Le malattie cardiovascolari, rappresentano la principale causa di morte nella maggior parte dei Paesi dell'*Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD). Nel 2015 oltre 5.200.000 persone sono decedute nei Paesi UE e, secondo quanto riportato dalla stessa OECD<sup>2</sup>, 1.910.000 decessi risultano dovuti proprio a queste patologie, soprattutto per infarto acuto del miocardio e ictus.

I tassi complessivi di mortalità variano ampiamente tra i Paesi. Francia, Spagna e Italia presentano tassi di mortalità minimi, con tassi standardizzati per età tra 850 e 900 decessi ogni 100.000 abitanti nel 2015. I tassi di mortalità più alti sono stati riscontrati in Bulgaria, Romania e Ungheria, con valori superiori anche del 50% rispetto alla media UE nel 2015.

Le malattie cardiache e gli ictus rappresentano da soli oltre il 55% di tutte le morti per malattie circolatorie, avendo causato oltre un quinto di tutti i decessi nei Paesi UE nel 2015. In generale i tassi di mortalità per cardiopatia ischemica e ictus sono diminuiti dal 2000 ad oggi, rispettivamente del 40% e del 50%, grazie alla disponibilità di cure migliori e alla migliore gestione dei fattori di rischio associati allo sviluppo di queste malattie.

La mortalità per infarto acuto del miocardio a 30 giorni dopo il ricovero è diminuita dal 2005 al 2015 nei Paesi dell'UE del 30% (da 9,7% a 6,8%) se si prendono in con-

siderazione le morti avvenute nello stesso ospedale in cui il paziente è stato ricoverato inizialmente e del 25% (dal 12,8% al 9,5%) se invece si considerano le morti sopraggiunte non solo nello stesso ospedale ma anche in un altro ospedale o fuori dall'ospedale.

Usando i dati "linked", relativi ai decessi registrati a prescindere da dove si sono verificati (nell'ospedale dove il paziente era stato ammesso inizialmente, dopo il suo trasferimento in un altro ospedale o dopo la dimissione), i tassi di mortalità a 30 giorni dopo ricovero in ospedale per infarto acuto del miocardio variano da meno dell'8% dell'Italia (7,6%) al 18% della Lettonia. L'Italia si colloca al quinto posto (5,4%), dopo Danimarca, Svezia, Polonia e Olanda, considerando invece i dati "unlinked", collegati alla struttura in cui è avvenuto il ricovero, il cui ultimo posto spetta alla Lettonia (13,4%)<sup>2</sup>.

Il *Rapporto Health at a Glance: Europe 2018* mostra inoltre la presenza, nel 2015, di 610.000 ictus nei paesi UE ed evidenzia che l'85% degli ictus sono ischemici, mentre il 15% emorragici. Anche in questo caso è possibile valutare la mortalità a 30 giorni per ictus ischemico dopo il ricovero in ospedale, sia attraverso dati *unlinked* che *linked*. L'Italia si colloca all'interno dei Paesi OECD, rispettivamente al quinto posto (tasso di mortalità al 6,3%), dopo Danimarca, Finlandia, Svezia e Germania (dati *unlinked*) e al secondo posto (9,3%), dopo la Finlandia (dati *linked*) per quanto riguarda la mortalità a 30 giorni dopo ricovero in ospedale per ictus ischemico.

I dati relativi alle patologie cardiovascolari riportati dal Ministero della Salute<sup>3</sup> indicano che in Italia nel 2014 si sono verificati 220.200 decessi per malattie del sistema circolatorio (96.071 negli uomini e 124.129 nelle donne), di cui 69.653 attribuiti a malattie ischemiche del cuore e 57.230 a malattie cerebrovascolari.

Il Rapporto Osservasalute 2017<sup>4</sup> mostra inoltre che:

- » i tassi di ospedalizzazione per le malattie ischemiche del cuore negli uomini sono più del doppio di quelli delle donne raggiungendo un valore quasi triplo nel 2016 (862,6 ricoveri per 100.000 uomini vs 291,5 ricoveri per 100.000 donne);

- » i tassi di ospedalizzazione negli uomini restano superiori al doppio di quelli delle donne sia per l'IMA (nel 2016 pari a 367,6 ricoveri per 100.000 uomini vs 145,3 ricoveri per 100.000 donne), sia considerando l'IMA unitamente alle altre forme acute e subacute di ischemia cardiaca (nel 2016 pari a 496,8 ricoveri per 100.000 uomini vs 188,5 ricoveri per 100.000 donne);
- » nel 2016, negli uomini, il tasso di ospedalizzazione per il complesso delle malattie cerebrovascolari risulta del 36,2% superiore a quello delle donne: in particolare, per il sottogruppo dell'ictus ischemico questo eccesso è pari al 19,5% e al 44,0% per l'ictus emorragico.

Il decesso può comunque avvenire una volta superato il ricovero per l'evento ischemico acuto. Il Programma Nazionale Esiti (PNE)<sup>5</sup> dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) riporta che in Italia la mortalità a 30 giorni dal ricovero per infarto acuto del miocardio è diminuita, passando dal 10,4% del 2010 all'8,6% del 2016, mentre per quanto riguarda l'ictus ischemico il valore medio nazionale del 10,9%, in diminuzione rispetto al 2015, è in linea con i Paesi sviluppati a benessere diffuso dell'OECD.

## LA CRONICIZZAZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI SU BASE ISCHEMICA: LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Chi sopravvive dopo le dimissioni diventa malato cronico. A tal proposito il *Rapporto Meridiano Sanità 2018*<sup>6</sup> parla di una vera e propria "transizione epidemiologica", indicando quanto segue: "l'analisi delle variazioni nei tassi di mortalità e di prevalenza di alcune malattie evidenzia una profonda trasformazione dell'epidemiologia della popolazione. Dal 1978 ad oggi si registra infatti una considerevole diminuzione nei tassi di mortalità delle malattie cardiovascolari (-63,7%), neoplasie (-16,9%), malattie respiratorie (-47,1%) e malattie endocrine e metaboliche (+8%). Allo stesso tempo, se si osservano le prevalenze di queste stesse patologie, si rilevano au-

menti significativi con variazioni percentuali che vanno dal +25,1% al +170,2%. I dati indicano quindi un contesto di aumentata cronicizzazione di molte malattie, che in passato non lasciavano speranza di sopravvivere, ma che oggi consentono di convivere con le malattie: una vera e propria transizione epidemiologica”.

Secondo quanto riportato dal *Piano Nazionale della Cronicità*<sup>7</sup> (2016) le patologie cardiovascolari nel loro complesso risultano ormai essere le malattie croniche più frequenti (32,8%), seguite dalle malattie respiratorie croniche (24,5%), dal diabete (20,3%), dai tumori (12,7%), dall'insufficienza renale (10,1%), dall'ictus (9,9%) e dalle malattie croniche del fegato (6,1%).

La cronicizzazione delle malattie ha un notevole rilievo anche in termini di disabilità. Lo studio *Global Burden of Diseases (GBD), Injuries e Risk Factors 2017 (GBD 2017)*<sup>8</sup> mostra il valore di queste patologie a livello globale in termini di morti premature, attraverso la valutazione degli anni di vita persi (YLL: Years of Life Lost); in particolare, la cardiopatia ischemica e l'ictus sono passati dal quarto e quinto posto, nella classifica delle principali cause di YLL nel 1990, al primo e terzo posto nel 2017. A livello europeo invece, il numero di anni persi a causa della cattiva salute, della disabilità o di un decesso precoce (disability-adjusted life year, DALY) a causa delle malattie cardiovascolari sono passati dal 23,4% dei DALY totali nel 1990 al 16,9% dei DALY totali nel 2016, come mostrato dal *Rapporto Meridiano Sanità 2017*<sup>9</sup>. Lo stesso Rapporto evidenzia inoltre che le malattie cardiovascolari costituiscono la seconda causa di anni di vita sana perduti per disabilità e morte prematura (Disability-adjusted life year - DALY) con 2,8 milioni di anni di DALY in Italia, posizionandosi immediatamente sotto i tumori, con 3,1 milioni di anni di DALY. Il *Rapporto Meridiano Sanità 2018* evidenzia inoltre che il 17,5% dei DALY totali risulta dovuto alle patologie cardiovascolari nel nostro Paese, che si posizionano dunque al secondo posto dopo le neoplasie (19,2% dei DALY totali).

Il problema della cronicità dovuta alle patologie cardiovascolari deve essere dunque affrontato attraverso una serie di interventi volti a migliorare le strategie di prevenzione secondaria.

## LA PREVENZIONE SECONDARIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI SU BASE ISCHEMICA IN ITALIA

Sebbene la diminuzione della mortalità associata alle malattie cardiovascolari sia un fenomeno evidente, ad oggi permangono ancora varie criticità nella gestione della prevenzione secondaria. Ciò è dimostrato dal confronto tra i tassi di mortalità per infarto del miocardio acuto a 30 giorni e a 1 anno. Il rapporto Meridiano Sanità 2018 evidenzia che “tra il 2010 e il 2016 infatti mentre il tasso di mortalità a 30 giorni si è ridotto di 1,82 punti percentuali (passando dal 10,42% all'8,60%), quello a 1 anno si è ridotto solamente di 0,49 punti percentuali, passando dal 10,66% a 10,17%”.

Questa tendenza evidenzia da un lato il miglioramento nella capacità di gestire le emergenze legata alla fase acuta della malattia, mentre dall'altro una minore efficacia nella gestione dei pazienti che sono presi in carico sul territorio dopo la dimissione dall'unità di cura intensiva. Gli eventi cardiovascolari successivi al primo possono ripetersi anche a causa di trattamenti inadeguati e della bassa aderenza terapeutica e stili di vita non corretti. Il rischio a cui vanno incontro i pazienti dimessi dopo un primo evento cardiovascolare è quello di non essere inseriti all'interno di un percorso strutturato che possa ottimizzare nel follow-up gli interventi di prevenzione secondaria. La buona riuscita della presa in carico del paziente sul territorio costituisce dunque una criticità rilevante, poiché è proprio in questa fase che è fondamentale controllare i fattori di rischio, quali l'ipertensione arteriosa e gli elevati livelli di C-LDL. Mentre negli anni il controllo dell'ipertensione arteriosa è migliorato, questo non è accaduto per quanto riguarda il trattamento dell'ipercolesterolemia, come indicato nel Rapporto Meridiano Sanità 2018, secondo cui si stima che circa il 50% dei pazienti sopravvissuti a un evento cardiovascolare acuto non raggiunga il *target* di C-LDL raccomandato dalle linee guida correnti; inoltre questa percentuale tenderebbe ad aumentare a distanza dall'evento stesso, ovvero durante la fase cronica della malattia.

Purtroppo a oggi non esiste un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari che sia standardizzato per tutto il territorio nazionale. Adirittura, in molti casi le raccomandazioni formulate dalle diverse Autorità Regolatorie regionali tendono a essere differenti. Tuttavia i medici possono fare riferimento ad alcune raccomandazioni formulate da società scientifiche che sono state in qualche modo recepite dalle Autorità Regolatorie nazionali. Questo è ad esempio il caso del trattamento dell'ipercolesterolemia. Colivicchi et al<sup>10</sup> (2016) riportano che *“coerentemente con le linee guida europee per la gestione delle dislipidemie del 2011, l'ultima versione della nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), pubblicata nel luglio 2014, raccomanda il raggiungimento e il mantenimento di valori di C-LDL <70 mg/dl nei soggetti con rischio cardiovascolare molto elevato, inclusi i pazienti con SCA. In caso di impossibilità a raggiungere tale obiettivo, viene comunque raccomandata una riduzione dei valori di C-LDL di almeno il 50%”*.

Il trattamento ipocolesterolemizzante gioca un ruolo chiave in termini di prevenzione secondaria. L'associazione tra la riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) e la diminuzione degli eventi cardiovascolari è ormai nota<sup>11</sup>. Tuttavia come sottolineato in precedenza, è necessario che nel paziente ad elevato rischio cardiovascolare si punti a raggiungere dei livelli ben definiti (almeno < 70 mg/dl) perché si possa sperare ottenere il massimo beneficio possibile in termini di riduzione del rischio cardiovascolare residuo.

I dati dello studio EUROASPIRE V<sup>12</sup>, comprendente i risultati ottenuti da 8.261 pazienti in prevenzione secondaria (età media 64 anni, arruolati in 121 centri in 27 Paesi), suggeriscono che resta ancora molto da fare per migliorare l'implementazione delle linee guida sulla gestione dei livelli di colesterolo in tutta Europa. Malgrado l'84% dei pazienti stesse assumendo farmaci ipolipemizzanti (per la maggior parte statine), solo uno su tre di questi pazienti (32%) ha poi raggiunto l'obiettivo di C-LDL<70mg/dl. Questo risultato è probabilmente dovuto al fatto che le statine, in particolare quelle ad

alta intensità, non vengono prescritte in misura sufficiente. Infatti, meno del 43% dei pazienti dimessi dall'ospedale ha continuato la terapia dopo la dimissione.

Il sottoutilizzo delle terapie ipolipemizzanti e delle statine nel nostro paese è inoltre confermato anche in uno studio di Arca et al<sup>13</sup>. La stessa OECD, nel 2013, ha mostrato che il nostro Paese si trova al quintultimo posto tra i 23 Paesi membri in termini di *defined daily dose* (DDD) per 1000 abitanti.

Inoltre è stato sottolineato come i livelli di C-LDL devono mantenersi ridotti anche a distanza di tempo dall'evento acuto perché la terapia ipocolesterolemizzante si riveli realmente efficace nel prevenire le recidive degli eventi cardiovascolari. E', infatti, noto, ad esempio, che il beneficio cardiovascolare dovuto all'utilizzo delle statine si perde in caso di sospensione della terapia<sup>14</sup>.

Il ruolo dei *caregivers* nel favorire l'aderenza dei pazienti alle raccomandazioni terapeutiche riveste un ruolo fondamentale nella prevenzione secondaria, tuttavia un paziente su due non è aderente alla terapia<sup>6</sup>. Secondo quanto riportato da *Guglielmi et al*<sup>15</sup> tra i pazienti che hanno già avuto un primo evento cardiovascolare, dunque ad alto rischio, solo il 61% dopo 3 mesi e il 55% dopo 6 mesi si mantiene aderente alla terapia con statine/ezetimibe (proporzione di giorni coperti > 80%). Di conseguenza, in questi pazienti, non si raggiunge l'obiettivo di 70 mg/dl o una riduzione del 50% rispetto al valore di baseline. E' noto che nella pratica clinica il sottoutilizzo o la sospensione dei trattamenti per la cura di patologie croniche sono comuni in varie aree terapeutiche. Nella coorte studiata da *Guglielmi et al*<sup>15</sup> la bassa aderenza al trattamento è stata riscontrata maggiormente tra i pazienti trattati con una terapia a base di statine meno potenti) e tra chi ha ricevuto un regime di dosaggio estremo (sia minimo sia massimo). Maggioni et al<sup>16</sup> confermano il dato, indicando che l'aderenza al trattamento (attribuita a tutti i pazienti che hanno ricevuto il dosaggio giornaliero corretto durante il periodo di follow-up di un anno) è stata più alta tra gli utilizzatori di statine ad alta intensità rispetto agli utilizzatori di statine a bassa intensità (67,1% vs 38,9%). Tra

le altre cause che portano ad un'inadeguata aderenza terapeutica troviamo anche una certa disomogeneità di accesso per i pazienti alle terapie disponibili; un'attenzione non sufficiente verso il controllo dei livelli di colesterolemia da parte di medici e pazienti; la mancanza di percorsi organizzativi strutturati con cui poter gestire i pazienti dimessi dopo un primo evento e una scarsa integrazione tra ospedale e assistenza sanitaria primaria. La mancanza di un approccio organizzato a tale patologia, che tra l'altro distingue l'accesso per prima visita da quello per monitoraggio periodico, fa sì che i numerosi esami specifici, le visite e i controlli obbligano il paziente ad accedere a tali prestazioni eseguendo singole prenotazioni andando incontro alle difficoltà dei tempi di attesa. Tutto ciò sommato a una non corretta informazione del paziente può portare lo stesso a sottovalutare la sua situazione clinica e a non essere aderente alla terapia.

Il medico di medicina generale (MMG), figura fondamentale nella presa in carico del paziente, e il cardiologo territoriale infine devono essere messi in grado di individuare i soggetti candidabili alla terapia con ipocolesterolemizzanti, ovvero sia statine sia ezetimibe e, in caso di risultati non pienamente sufficienti con queste terapie o per un'intolleranza al loro uso, ai nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti come gli iPCSK9.

Le criticità sopra riportate richiedono una soluzione e questa deve passare anche attraverso una maggiore consapevolezza da parte dei medici (e dei pazienti) sulla possibilità di poter somministrare farmaci caratterizzati da efficacia clinica elevata, da una biodisponibilità a lungo termine, da un regime di somministrazione semplificato e da una migliore tollerabilità. Molte di queste caratteristiche sono pienamente soddisfatte dagli iPCSK9.

## L'IMPIEGO DEGLI INIBITORI DEL PCSK9 NELLA TERAPIA DELLE IPERCOLESTEROLEMIE RESISTENTI IN PREVENZIONE SECONDARIA

Al di là delle inadeguatezze nella prescrizione di una appropriata terapia ipocolesterolemizzante o della

mancata aderenza alla terapia stessa, l'insoddisfaccente raggiungimento di livelli di C-LDL per la prevenzione secondaria deriva anche dalla presenza di molti pazienti sopravvissuti ad un evento ischemico nei quali è molto difficile raggiungere con le terapie ipocolesterolemizzanti convenzionali (prevalentemente le statine) gli obiettivi terapeutici di C-LDL raccomandati (*ipercolesterolemia resistente*). Ciò ha reso necessario l'identificazione di altri target terapeutici che possono consentire di migliorare il controllo di questo importante fattore di rischio.

Uno di questi nuovi target è rappresentato dalla proteina PCSK9, in quanto evidenze recenti suggeriscono la loro aggiunta ai trattamenti ipocolesterolemizzanti convenzionali<sup>14</sup>. In condizioni fisiologiche, la concentrazione delle particelle LDL circolanti è regolata dall'attività del recettore cellulare specifico per le LDL (LDLR). Tanto maggiore è il numero di LDLR sulla superficie delle cellule (soprattutto quelle epatiche), tanto maggiore sarà la quantità di LDL rimosse dal circolo e tanto minore risulterà la concentrazione di C-LDL. La proteina PCSK9 che circola nel sangue, legandosi al LDLR, è in grado di avviarlo alla degradazione intracellulare riducendo in tal modo la rimozione delle LDL dal circolo. Di conseguenza, inattivare la PCSK9 consente di avere un maggiore numero di LDLR disponibili per rimuovere una maggiore quantità di LDL dal circolo.

Sono state messe a punto diverse strategie per inattivare la PCSK9. Tra queste una delle più efficaci si è rilevata essere quella che ha impiegato anticorpi monoclonali diretti contro questa proteina (iPCSK9). Quelli attualmente in uso sono l'evolocumab e l'alirocumab. Questi anticorpi monoclonali sono somministrati per via sottocutanea e si sono dimostrati in grado di ridurre del 60% la colesterolemia<sup>14</sup>.

A queste evidenze che hanno documentato l'efficienza degli iPCSK9 nel ridurre i livelli di C-LDL, si sono aggiunte, più di recente, quelle che hanno documentato il beneficio di questi farmaci nel ridurre la ricorrenza di eventi cardiovascolari in pazienti in prevenzione secondaria nei quali le terapie convenzionali (sia ipocoleste-

rolemizzanti sia anti-ischemiche) erano state portate ai massimi livelli di intensità. Si tratta quindi di evidenze sperimentali che suggeriscono il beneficio dell'impiego degli iPCSK9 in un contesto clinico nel quale ai pazienti non poteva essere offerta alcuna altra opzione terapeutica per abbattere il rischio cardiovascolare residuo.

I due trial clinici che hanno valutato il beneficio degli iPCSK9 in prevenzione secondaria sono stati gli studi FOURIER<sup>17</sup> e ODISSEY OUTCOMES<sup>18</sup>, che hanno utilizzato rispettivamente l'evolocumab e l'alirocumab. Entrambi gli studi, seppure diversi per disegno sperimentale, hanno confermato una significativa riduzione degli *endpoints* cardiovascolari primari e secondari associata all'uso degli iPCSK9. La principale differenza tra i due studi è rappresentata dal fatto che mentre lo studio ODISSEY OUTCOMES ha arruolato pazienti nei tre mesi successivi all'evento ischemico, lo studio FOURIER ha invece arruolato pazienti a distanza di circa 3 anni dall'evento acuto.

Come detto in precedenza, la metodologia che viene attualmente impiegata per valutare la qualità complessiva dei risultati di un trial clinico è rappresentata dal metodo GRADE. Pertanto, di seguito sono riportati i risultati della valutazione GRADE applicata allo studio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Patients With Elevated Risk), scelto perché può rappresentare l'esempio di trial che ha indagato il beneficio della terapia con iPCSK9 in pazienti nella fase di cronicizzazione della malattia vascolare. Infatti, questa fase della storia naturale della malattia ischemica rappresenta il contesto clinico nel quale più frequentemente ci si trova ad affrontare il problema del rischio residuo che costituisce il tema fondamentale di questa valutazione.

## LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI IPCSK9 IN ITALIA: TRA SOSTENIBILITÀ ECONOMICA E OBIETTIVI DI SALUTE

Da quanto descritto in precedenza, risulta evidente che trattare in modo adeguato l'ipercolesterolemia nei pa-

zienti ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, anche attraverso l'impiego di nuovi farmaci, può essere molto utile non solo per migliorare la vita del paziente ma anche per sperare di ridurre i costi associati alle recidive ischemiche a cui questi pazienti vanno frequentemente incontro.

Il Documento di consenso intersocietario ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/GICR-IACPR/SICI-GISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA dal titolo *Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia*<sup>21</sup> (2016) mostra che un paziente con eventi cardiovascolari costa mediamente al nostro SSN €11.617 all'anno, di cui l'86.6% viene assorbito dai ripetuti ricoveri ospedalieri – il *cost-driver* dominante. Inoltre, all'interno dei sottogruppi, i pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) presentano il dato di spesa media complessiva più elevato (€14.871), rispetto a €9.537 nei pazienti con disturbo cerebrovascolare (comprendente ictus e attacco ischemico transitorio) ed €12.004 nei pazienti con arteriopatia obliterante periferica. La maggior parte del costo risulta assorbita dai ricoveri ospedalieri (€12.835, €8.338 e €9.911 rispettivamente per SCA, MCV e PAD), seguita dai costi delle visite specialistiche (€720, €404, €887 rispettivamente per SCA, MCV e PAD), dei farmaci per il trattamento delle patologie cardiovascolari (€821, €353, €571 per SCA, MCV e PAD) e degli altri farmaci (€494, €442, €635 per SCA, MCV e PAD).

Ricordiamo inoltre che le prestazioni erogate dall'INPS correlate a patologie cardiovascolari sono pari a 750 milioni di Euro con trend in aumento<sup>22</sup>.

I criteri di rimborsabilità per la prescrizione degli iPCSK9 prevedono che essi possano essere prescritti in prevenzione secondaria ai "pazienti di età  $\leq 80$  aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di C-LDL  $\geq 100$  mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine"<sup>23</sup>. Inoltre questi farmaci possono essere prescritti da cardiologi e internisti, individuati all'interno di centri

autorizzati con apposita delibera dalle rispettive Regioni. Infine, l'uso di questi farmaci è sottoposto ad un registro di monitoraggio che impone la preparazione da parte del medico prescrittore di un piano terapeutico sull'apposita piattaforma digitale dell'AIFA.

Secondo il Rapporto OSMED 2017<sup>24</sup>, 2.608 pazienti sono stati avviati al trattamento con questi farmaci nel 2017. Inoltre, lo stesso documento riporta che:

- » 1.516 pazienti sono stati trattati con evolocumab, mentre 1.092 con alirocumab;
- » *“Il 66,4% delle prescrizioni è stata rivolta a soggetti di genere maschile mentre il restante 33,6% a soggetti di genere femminile”;*
- » *“La maggior parte delle prescrizioni è avvenuta per casi di ipercolesterolemia non familiare (42,9%), seguita dalle prescrizioni per l'ipercolesterolemia familiare eterozigote (33,9%), da quelle per l'ipercolesterolemia mista (22,3%) ed infine dalla prescrizione per l'ipercolesterolemia familiare omozigote (0,9%); per quest'ultima indicazione è autorizzato esclusivamente l'evolocumab”;*
- » *“L'84,6% dei soggetti ha intrapreso il trattamento con inibitori della PCSK-9 in prevenzione secondaria mentre il restante 15,4% in prevenzione primaria”;*
- » *“Rispetto alle condizioni che hanno determinato l'avvio del trattamento con gli inibitori della PCSK-9, si è registrato che nel 48,9% dei casi, i soggetti presentavano una intolleranza alle statine mentre nella restante parte il trattamento è stato avviato per inadeguato controllo dei valori di colesterolo con statine (atorvastatina/rosuvastatina) già assunte alla dose massima tollerata”.*

La distribuzione regionale dei trattati per ogni regione mostra che circa la metà dei pazienti in trattamento con iPCSK9 (52,1%) si concentra in tre regioni, ovvero Lombardia (591 pazienti, pari al 22,7% del totale dei pazienti trattati a livello nazionale, suddivisi in 364 trattati con evolocumab e 227 trattati con alirocumab), Campania (499 pazienti, ovvero il 19,1% del totale, di cui 352 trattati con evolocumab e 147 trattati con alirocumab) e Lazio

(269 pazienti, ovvero il 10,3% del totale, di cui 89 trattati con evolocumab e 187 con alirocumab), che sono le prime tre regioni per numero di residenti in Italia. Agli ultimi posti in termini di utilizzo di iPCSK9 troviamo invece la Provincia Autonoma di Bolzano (9 pazienti trattati, pari allo 0,3% del totale, tutti trattati con evolocumab), la Valle d'Aosta (8 pazienti, pari allo 0,3% del totale, tutti trattati con evolocumab) e il Molise con 6 pazienti trattati (0,2% del totale), tutti con alirocumab.

Da questi primi dati appare evidente come gli iPCSK9 abbiano un impiego ancora limitato nei pazienti eleggibili e come la loro prescrizione mostri una estrema variabilità nelle diverse regioni italiane. Sebbene ciò possa essere facilmente attribuibile al fatto che solo da poco gli iPCSK9 sono entrati nell'armamentario terapeutico dei medici e nella conoscenza dei pazienti, non è possibile escludere che anche la presenza delle difficoltà nelle procedure prescrittive possa svolgere un ruolo nel condizionarne il pieno utilizzo.

## MATERIALI E METODI

Ad oggi la terapia ipocolesterolemizzante di prima linea è costituita dalle statine, a cui si aggiungono l'ezetimibe, i sequestranti degli acidi biliari e gli iPCSK9. Studi clinici controllati hanno dimostrato non solo l'efficacia ipocolesterolemizzante degli iPCSK9, ma anche come essi siano in grado di ridurre l'incidenza di nuovi eventi aterotrombotici in soggetti i cui valori di C-LDL non sono adeguatamente controllati con le terapie di prima linea già disponibili.

Dopo la descrizione del contesto in cui i farmaci iPCSK9 sono usati in prevenzione secondaria in Italia, il presente lavoro ha avuto lo scopo di applicare il metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) per verificare se i risultati dello studio FOURIER, un trial clinico che ha visto l'impiego del iPCSK9 evolocumab, siano stati ottenuti in modo metodologicamente corretto.

Lo studio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Patients With Elevat-

ted Risk), è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha coinvolto 27.564 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e livelli di C-LDL di 70 mg/dl o superiori, già in terapia con statine. Durante lo studio i pazienti sono stati randomizzati a ricevere 140 mg ogni 2 settimane o 420 mg una volta al mese di evolocumab o placebo attraverso iniezioni sottocutanee. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dall'insieme della morte cardiovascolare, dell'infarto miocardico, dell'ictus, dell'ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica, mentre quello secondario da morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus.

## IL METODO GRADE

Il metodo GRADE<sup>1</sup> è un sistema di valutazione della qualità degli studi clinici che si basa sulla considerazione di quattro elementi fondamentali: la popolazione di interesse, l'intervento di interesse, le eventuali alternative disponibili e gli esiti associati all'intervento in studio (Population, Intervention, Comparators, Outcomes o PICO). Utilizzando questo metodo ogni singolo esito è classificato come critico, importante o non importante in base all'esperienza degli esperti nell'area. Una volta definita l'importanza degli esiti si è passati poi a valutare come questi sono stati determinati nello studio clinico oggetto della valutazione. I risultati ottenuti sono stati quindi inseriti all'interno della cosiddetta tabella GRADE.

Grazie alla tabella GRADE è stato dunque possibile tenere conto, per ogni esito studiato, di numerosi parametri, quali: 1) il disegno dello studio, 2) il rischio di distorsione (es il modo con cui è stata eseguita la randomizzazione dei pazienti in un RCT) 3) le perdite al follow-up, 4) le interruzioni precoci per vantaggio del trattamento, 5) la mancanza di riproducibilità dei risultati (ovvero la variabilità nelle stime di efficacia degli studi considerati dovuta a differenze metodologiche o all'effetto del caso), 6) la mancanza di generalizzabilità (ovvero i risultati non possono essere direttamente trasferiti al contesto di interesse per la bassa aderenza

degli studi individuati nel PICO, ad esempio quando si hanno studi indiretti), 7) l'imprecisione (ad esempio a causa del fatto che gli studi che li hanno generati hanno considerato pochi pazienti o pochi eventi con intervalli di confidenza molto ampi) e di ulteriori considerazioni, come ad esempio il *publication bias*, ovvero la presenza di una distorsione dovuta al fatto che studi a favore di un intervento sanitario vengano pubblicati più facilmente rispetto a studi riportanti risultati negativi.

La tabella GRADE tiene inoltre conto del numero di pazienti trattati con il trattamento di interesse o con il placebo, della relazione quantitativa tra l'intervento e gli esiti registrati che può essere espresso sia come Hazard Ratio, Rischio Relativo o Odds Ratio, sia in termini assoluti (es. quanti eventi sono stati osservati usando il trattamento in studio nei pazienti considerati). Tali parametri inseriti anch'essi nella tabella GRADE consentono di attribuire un valore alla qualità dell'esito (alta, moderata, bassa, molto bassa).

La valutazione GRADE da parte del gruppo di esperti riportata di seguito ha avuto modo di analizzare l'importanza degli esiti definiti come critici, importanti o non importanti, in una prospettiva eminentemente "patient-oriented" ovvero che privilegia *endpoints hard* (es mortalità, complicanze gravi) e non surrogati (es parametri fisiopatologici di laboratorio).

## RISULTATI

### RISULTATI DELLA VALUTAZIONE GRADE DELLO STUDIO FOURIER

Come anticipato in precedenza, lo studio FOURIER è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha coinvolto 27.564 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e livelli di colesterolo LDL di 70 mg/dl o superiori, in terapia con statine. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere evolocumab (140 mg ogni 2 settimane o 420 mg una volta al mese) o placebo tramite iniezioni sottocutanee. L'endpoint primario di efficacia era composto da morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ospedalizzazione per

angina instabile o rivascolarizzazione coronarica. L'endpoint secondario di efficacia era composto da morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus. La durata mediana del follow-up è risultata pari a 2,2 anni.

Tra i pazienti in studio, tutti con età compresa tra 40 e 86 anni (età media 62,5 anni) e con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata, l'81% aveva avuto un precedente infarto del miocardio, il 19% aveva avuto un ictus.

In estrema sintesi, lo studio ha dimostrato che l'evolocumab ha ridotto significativamente il rischio dell'endpoint composto di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazione coronarica o ospedalizzazione per angina instabile del 15% (endpoint di efficacia primario). Il rischio relativo dell'endpoint secondario (l'insieme di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus) è stato ridotto significativamente del 20%.

Come atteso, nello studio FOURIER si è osservato che la riduzione del rischio assoluto (ARR), (cioè numero di eventi evitati per effetto del trattamento con evolocumab, in termini di endpoint composto secondario), è risultato direttamente correlato al tempo di esposizione al trattamento<sup>17</sup>:

- » ARR 1,5% a 26 mesi (15 eventi evitati ogni 1000 pazienti)
- » ARR 2% a 36 mesi (20 eventi evitati ogni 1000 pazienti)

- » ARR 8% stimata a 10 anni (80 eventi evitati ogni 1000 pazienti)<sup>19</sup>.

Inoltre, è stato osservato che nei pazienti con Infarto acuto del miocardio verificatosi nei 2 anni precedenti all'arruolamento, la riduzione dell'ARR era pari al 2,9% (29 Infarti evitati ogni 1000 pazienti)<sup>20</sup>.

Per la applicazione del metodo GRADE allo studio FOURIER, il Board di esperti, costituito dal Prof. Pasquale Perrone Filardi, Professore Ordinario nel settore scientifico disciplinare Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, presso l'Università degli Studi di Napoli Federico II, dal Prof. Carlo Favaretti, Segretario, Centro di Ricerca e Studi sulla Leadership in Medicina UCSC, dal Prof. Pierluigi Canonico, Direttore Dipartimento Scienze del Farmaco all'Università degli Studi Piemonte Orientale, dal Prof. Marcello Arca, Professore Associato di Medicina Interna dal 2000, presso la Facoltà di Medicina ed Odontoiatria della Università di Roma Sapienza, dal Prof. Furio Colivicchi, Direttore Uoc Cardiologia dell'ospedale S. Filippo Neri e dal Prof. Aldo Pietro Maggioni, MD Centro Studi ANMCO, Responsabile Settore Operativo Ricerca, ha innanzitutto definito il PICO di interesse, per poi passare alla valutazione dei singoli *outcome* dello studio.

Riportiamo nella Tabella 1 il PICO tenuto in considerazione nell'analisi.

Dopo aver discusso il PICO di interesse, ci si è concentrati sulla realizzazione della tabella GRADE, che riportiamo di seguito (Tabella 2).

**TABELLA 1**  
PICO tenuto in considerazione nell'analisi

Clinical effectiveness	Inclusion criteria
Population	Adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata, livelli di colesterolo elevati, in terapia ottimizzata con statine
Intervention	evolocumab 140 mg ogni 2 settimane o 420 mg una volta al mese
Comparators	Placebo
Outcomes	<b>Efficacia:</b> Morte cardiovascolare; Infarto del miocardio; Ictus ischemico; Rivascolarizzazione coronarica (importante), Rivascolarizzazione coronarica urgente; l'outcome composto MALE (composto da ischemia acuta degli arti, amputazione maggiore, o rivascolarizzazione periferica urgente per ischemia) e sui singoli outcome scompositi; end point secondario cardiovascolare (composto da morte cardiovascolare, infarto del miocardio, o ictus) <b>Sicurezza:</b> Eventi avversi seri (importante), Eventi neurocognitivi (importante)

**TABELLA 2 (segue a pag. successiva)**

**GRADE**

**Domanda:** Evolocumab rispetto a Placebo per prevenire eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica accertata in terapia ottimizzata con statine

**Setting:** Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (infarto del miocardio, ictus o arteriopatia periferica)

**Bibliografia:** Sabatine, Evolocumab and Clinical Outcomes in patients with Cardiovascular Disease, The New England Journal of Medicine; 2017; Bonaca, Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation; 2017; Sabatine et al., "Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER", Circulation 2018, Supplement to: Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	evolocumab	placebo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Morte cardiovascolare (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	251/13784 (1.8%)	240/13780 (1.7%)	HR 1.05 (0.88 a 1.25)	1 più per 1.000 (da 2 meno a 4 più)*	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Infarto del miocardio (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)												
							468/13784 (3.4%)	639/13780 (4.6%)	HR 0.73 (0.65 a 0.82)	12 meno per 1.000 (da 8 meno a 16 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	97/1858 (5.2%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	141/1784 (7.9%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	HR 0.69 (0.52 a 0.91)	24 meno per 1.000 (da 7 meno a 37 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Ictus ischemico (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)												
							171/13784 (1.2%)	226/13780 (1.6%)	HR 0.75 (0.62 a 0.92)	4 meno per 1.000 (da 1 meno a 6 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	32/1858 (1.7%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	52/1784 (2.9%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	HR 0.57 (0.35 a 0.90)	12 meno per 1.000 (da 3 meno a 19 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Rivascolarizzazione coronarica: (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)												
							759/13784 (5.5%)	965/13780 (7.0%)	HR 0.78 (0.71 a 0.86)	15 meno per 1.000 (da 10 meno a 20 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	130/1858 (7.0%) Popolazione con PAD	171/1784 (9.6%) Popolazione con PAD	HR 0.79 (0.62 a 1.01)	19 meno per 1.000 (da 1 più a 35 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Rivascolarizzazione coronarica urgente: (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	403/13784 (2.9%)	547/13780 (4.0%)	HR 0.73 (0.64 a 0.83)	11 meno per 1.000 (da 7 meno a 14 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
*MALE: composto da ischemia acuta degli arti, amputazione maggiore, o rivascolarizzazione periferica urgente per ischemia (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)												
							37/13784 (0.3%) (Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	62/13780 (0.4%) (Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	HR 0.58 (0.38 a 0.88)	2 meno per 1.000 (da 1 meno a 3 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	28/1858 (1.5%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	43/1784 (2.4%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	HR 0.63 (0.39 a 1.03)	9 meno per 1.000 (da 1 più a 15 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Principali outcomes relativi gli arti: Ischemia acuta dell'arto (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)												
							21/13784 (0.2%) (Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	33/13780 (0.2%) (Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	HR 0.55 (0.31 a 0.97)	1 meno per 1.000 (da 0 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	15/1858 (0.8%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	20/1784 (1.1%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	HR 0.73 (0.37 a 1.48)	3 meno per 1.000 (da 5 più a 7 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Principali outcomes relativi gli arti: Amputazione maggiore (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)												
							4/13784 (0.0%) (Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	7/13780 (0.1%) (Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	HR 0.57 (0.17 a 1.95)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno) <sup>a,b</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	4/1858 (0.2%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	7/1784 (0.4%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%)).	HR 0.41 (0.11 a 1.57)	2 meno per 1.000 (da 2 più a 3 meno) <sup>a,b</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto			Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	evolocumab	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)			
Principali outcomes relativi gli arti: Rivascolarizzazione urgente (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)													
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	18/13784 (0.1%) (Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%))	29/13780 (0.2%) (Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%))	HR 0.69 (0.38 a 1.26)	1 meno per 1.000 (da 1 meno a 1 più) <sup>a,b</sup>	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							21/1784 (1.2%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%))	17/1858 (0.9%) (Popolazione con PAD, Outcomes sono mostrati dal tasso di sopravvivenza (KM) a 2.5 anni (%))	HR 0.75 (0.39 a 1.45)	2 meno per 1.000 (da 4 più a 6 meno) <sup>a,b</sup>	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
Endpoint secondario: composto da morte cardiovascolare, infarto del miocardio, o ictus (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: Numero di eventi)													
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	816/13784 (5.9%)	1013/13780 (7.4%)	HR 0.80 (0.73 a 0.88)	14 meno per 1.000 (da 9 meno a 19 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							994/19113 (5.2%) (Solo Infarto del Miocardio)	1223/19113 (6.4%) (Solo Infarto del Miocardio)	HR 0.80 (0.71 a 0.90)	12 meno per 1.000 (da 6 meno a 18 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							168/3366 (5.0%) (Solo Ictus)	219/3366 (6.5%) (Solo Ictus)	HR 0.77 (0.58 a 1.02)	15 meno per 1.000 (da 1 più a 27 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							68/1505 (4.5%) (Solo Arteriopatia Periferica)	117/1505 (7.8%) (Solo Arteriopatia Periferica)	HR 0.57 (0.38 a 0.88)	33 meno per 1.000 (da 9 meno a 47 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							395/3563 (11.1%) (Malattia Polivascolare)	460/3563 (12.9%) (Malattia Polivascolare)	HR 0.86 (0.71 a 1.04)	17 meno per 1.000 (da 5 più a 36 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							655/5285 (12.4%) (Numero di precedenti Infarti del Miocardio ≥ 2 per anno, valutato dal tasso di sopravvivenza a 3 anni (%))	793/5285 (15.0%) (Numero di precedenti Infarti del Miocardio ≥ 2 per anno, valutato dal tasso di sopravvivenza a 3 anni (%))	HR 0.79 (0.67 a 0.94)	30 meno per 1.000 (da 8 meno a 47 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							355/6961 (5.1%) Baseline LDL-C, Q1 (<80 mg/dL)	459/6961 (6.6%) Baseline LDL-C, Q1 (<80 mg/dL)	HR 0.78 (0.64 a 0.95)	14 meno per 1.000 (da 3 meno a 23 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							372/6886 (5.4%) Baseline LDL-C, Q2 (80-<92 mg/dL)	468/6886 (6.8%) Baseline LDL-C, Q2 (80-<92 mg/dL)	HR 0.79 (0.65 a 0.96)	14 meno per 1.000 (da 3 meno a 23 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							434/6887 (6.3%) Baseline LDL-C, Q3 (92-109 mg/dL)	544/6887 (7.9%) Baseline LDL-C, Q3 (92-109 mg/dL)	HR 0.79 (0.66 a 0.94)	16 meno per 1.000 (da 5 meno a 26 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							471/6829 (6.9%) Baseline LDL-C Q4 (>109 mg/dL)	560/6829 (8.2%) Baseline LDL-C Q4 (>109 mg/dL)	HR 0.83 (0.70 a 0.99)	13 meno per 1.000 (da 1 meno a 24 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							107/1440 (7.4%) Ezetimibe si	141/1440 (9.8%) Ezetimibe si	HR 0.74 (0.52 a 1.06)	24 meno per 1.000 (da 6 più a 46 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
							1515/26124 (5.8%) Ezetimibe no	1881/26124 (7.2%) Ezetimibe no	HR 0.80 (0.73 a 0.88)	14 meno per 1.000 (da 8 meno a 19 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO	
517/5618 (9.2%) Malattia Coronarica Multivasale (Residual Multivessel CAD)	708/5618 (12.6%) Malattia Coronarica Multivasale (Residual Multivessel CAD)	HR 0.70 (0.58 a 0.84)	36 meno per 1.000 (da 19 meno a 51 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO								
1270/16715 (7.6%) Senza Malattia Coronarica Multivasale (Residual Multivessel CAD)	1488/16715 (8.9%) Senza Malattia Coronarica Multivasale (Residual Multivessel CAD)	HR 0.89 (0.79 a 1.00)	9 meno per 1.000 (da 0 meno a 18 meno)	⊕⊕⊕⊕	CRITICO								
Eventi Avversi Seri (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)													
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	3410/13769 (24.8%)	3404/13756 (24.7%)	RR 1.0008 (0.9604 a 1.0430)	0 meno per 1.000 (da 10 meno a 11 più)	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE	
							601/1856 (32.4%) (Popolazione con PAD)	624/1780 (35.1%) (Popolazione con PAD)	RR 0.92 (0.84 a 1.01)	28 meno per 1.000 (da 4 più a 56 meno)	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE	
Eventi neurocognitivi (follow up: mediana 2,2 anni; valutato con: numero di eventi)													
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	217/13769 (1.6%)	202/13765 (1.5%)	RR 1.07 (0.88 a 1.30)	1 più per 1.000 (da 2 meno a 5 più) <sup>a</sup>	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE	
							28/1856 (1.5%) Popolazione con PAD	31/1780 (1.7%) Popolazione con PAD	RR 0.86 (0.51 a 1.45)	2 meno per 1.000 (da 7 meno a 7 più) <sup>a,b</sup>	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE	

CI: Confidence interval, HR: Hazard Ratio, RR: Risk Ratio, PAD: Peripheral Artery Disease

a: non c'è significatività statistica perché l'intervallo di confidenza comprende 1, ovvero non risultando l'intervento più efficace rispetto al placebo per questo endpoint, il bias relativo al grado di imprecisione risulta trascurabile, ovvero non importante. b: il numero di eventi è basso ma la popolazione di riferimento è alta, quindi questo non impatta sul bias di imprecisione.

Come detto, la valutazione della qualità globale delle prove viene determinata sulla base dell'esito critico di più basso livello di qualità, in questo caso la qualità delle prove a sostegno di evolocumab è dunque risultata essere alta.

## DISCUSSIONE

Le patologie cardiovascolari su base aterosclerotica costituiscono un problema di salute pubblica di rilevante importanza, rappresentando la prima causa di morte e una delle più importanti cause di disabilità.

In questa analisi è stato ancora una volta evidenziato come la cronicizzazione della patologia vascolare, favorita anche dall'efficacia degli interventi realizzati nella fase acuta della malattia ischemica, pone nuove e più impegnative sfide. Infatti, si nota una sempre maggiore difficoltà nel realizzare un adeguato *follow-up* dei pazienti una volta dimessi dalle unità di cura intensiva. Ciò si traduce nel fatto che mentre la mortalità a 30 giorni si è ridotta di 1,82 punti percentuali tra il 2010 ed il 2016, quella a 1 anno è diminuita di soli 0,49 punti percentuali. I pazienti dimessi possono infatti andare incontro al rischio di non essere indirizzati verso un percorso strutturato che possa ottimizzare gli interventi di prevenzione secondaria disponibili.

Dopo l'evento ischemico acuto, l'efficiente controllo dei fattori di rischio gioca un ruolo fondamentale per la prognosi dei pazienti. Se infatti qualche passo in avanti è stato fatto nel controllo dell'ipertensione, questo non è accaduto per l'ottimale controllo dell'ipercolesterolemia. Attualmente meno del 50% dei pazienti sopravvissuti a un primo evento raggiunge il *target* ottimale di C-LDL e solo un paziente su due risulta trattato adeguatamente con le terapie esistenti e a basso costo. Dato ancora più rilevante è quello rappresentato dal fatto che l'aderenza alle terapie farmacologiche preventive tende a diminuire col passare del tempo. Gestire questi pazienti sul territorio non risulta semplice, considerando che attualmente non esiste un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) standardizzato incentrato sulla prevenzione secondaria.

Al contrario, favorire una maggiore aderenza terapeutica e migliorare l'accesso dei pazienti a percorsi dedicati risulterebbe di fondamentale importanza per migliorare la prognosi nel lungo termine dopo un evento ischemico acuto. Nella nostra analisi è stata inoltre evi-

denziata la necessità di formulare dei PDTA locali sulla base delle indicazioni del Piano Nazionale della Cronicità, in quanto essi potrebbero rappresentare delle valide opzioni da seguire per migliorare i risultati ottenibili dalle attività di prevenzione secondaria.

Tuttavia, ulteriori possibilità possono essere offerte dall'impiego di nuovi farmaci in grado di migliorare il controllo del C-LDL in quei pazienti che mostrano una ipercolesterolemia resistente alle terapie convenzionali.

La relazione tra la riduzione del C-LDL e la diminuzione degli eventi cardiovascolari risulta ampiamente documentata, motivo per cui è fondamentale garantire che i livelli di C-LDL raggiungano quelli raccomandati e che essi rimangano ridotti sufficientemente a lungo nella fase cronica della malattia vascolare. I motivi che possono condurre ad una bassa aderenza agli ipocolesterolemizzanti sono molteplici, come ad esempio la posologia utilizzata, il mancato recepimento di un beneficio clinico, la paura di andare incontro ad eventi avversi, come pure una certa disomogeneità di accesso alle terapie disponibili o una bassa attenzione rivolta verso il controllo dei livelli di colesterolo da parte di medici e pazienti. Rimane inoltre rilevante il ruolo svolto dal MMG e dal cardiologo, figure professionali fondamentali per la presa in carico del paziente a livello territoriale, che devono essere messi nelle condizioni di individuare i soggetti candidabili alla terapia ipocolesterolemizzante, a base di statine e ezetimibe e, in caso di intolleranza o fallimento di queste terapie, agli iPCSK9.

Gli iPCSK9 rappresentano una nuova classe di farmaci ipocolesterolemizzanti che hanno dimostrato un'efficacia clinica elevata e sono caratterizzati da una biodisponibilità a lungo termine, da un regime di somministrazione semplificato e da una notevole tollerabilità. Inoltre, gli iPCSK9 si sono dimostrati efficaci anche nel ridurre il rischio di recidiva in pazienti sopravvissuti ad un evento ischemico a cui la terapia convenzionale è stata portata al massimo livello di intensità (*no-option patients*).

## CONCLUSIONE

Il nostro lavoro ha voluto valutare attraverso il metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) la qualità delle prove portate a sostegno dell'uso in prevenzione secondaria dell'evolcumab, uno degli iPCSK9 disponibili. Questo farmaco è stato utilizzato nello studio FOURIER che ha arruolato pazienti in prevenzione secondaria ad altissimo rischio di recidiva ischemica. Il metodo GRADE consente di offrire una valutazione del valore di una terapia nella pratica clinica che cerca di andare al di là della mera significatività statistica del risultato ottenuto nel trial sperimentale.

La valutazione GRADE ha dimostrato che la qualità dello studio FOURIER risulta essere alta, indicando che i risultati ottenuti dall'iPCSK9 evolcumab in termini di

riduzione della comparsa di eventi cardiovascolari in pazienti adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata, con livelli di C-LDL non a target sebbene in terapia ottimizzata con statine, sono stati ottenuti in un modo metodologicamente corretto e mostrano poter avere un elevato impatto nella pratica clinica.

Nella nostra analisi si è anche evidenziato come ad oggi l'impiego degli iPCSK9 in Italia non abbia ancora raggiunto i livelli che possono essere considerati soddisfacenti per l'obiettivo di migliorare la prognosi dei pazienti in prevenzione secondaria con ipercolesterolemia resistente. Si ritiene che ulteriori, meglio documentate valutazioni delle difficoltà che limitano l'accesso a questi farmaci dovranno essere realizzate nel prossimo futuro con lo scopo di rendere più appropriato e quindi più efficace l'uso di queste nuove terapie.



## BIBLIOGRAFIA

1. Amato L et al, Il metodo GRADE, Il pensiero scientifico editore, ottobre 2017
2. OECD/EU, Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, 2018
3. Ministero della salute, Alleanza italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari, Documento di Strategia, 18 maggio 2017
4. Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Rapporto Osservasalute 2017, 2017
5. [https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2018/01/SINTESI\\_PNE\\_2017-1.pdf](https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2018/01/SINTESI_PNE_2017-1.pdf)
6. Ambrosetti, Rapporto Meridiano Sanità 2018, 2018
7. Ministero della Salute, Piano Nazionale della Cronicità, 2016
8. GBD 2017 Causes of Death Collaborators, Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, Lancet, 2018
9. Ambrosetti, Rapporto Meridiano Sanità 2017, 2017
10. Colivicchi F et al, Position paper ANMCO: Gestione clinica dell'ipercolesterolemia dopo sindrome coronarica acuta, Giornale Italiano di Cardiologia, 2016
11. Ference BA, Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, European Heart Journal, 2018
12. <https://www.eas-society.org/news/399857/EAS2018-Late-Breaking-Clinical-Trial-EUROASPIRE-V.htm>
13. Arca et al, Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: Insights from Italian general practice, Atherosclerosis, 2018
14. Volpe M (SIPREC) in collaborazione con SIMI, SID, SIIA, SISA, CNR, FMSI, GICR-IACPR, SIF, SItI, Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia 2018, Giornale Italiano di Cardiologia, 2018
15. Guglielmi V et al, Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care, Atherosclerosis, 2017
16. Maggioni AP, Rossi E, Cinconze E et al, A one-year follow-up of patients with acute coronary syndrome (ACS) and diabetes treated with statins: outcomes and health care costs supported by Italian national health service, Value Health 18, 2015, A378 e A379
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease, New England Journal of Medicine, 2017;376:1713-1722
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome, New England Journal of Medicine, 2018 Nov 29;379:2097-2107
19. Fonarow GC et al, Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for Reducing Cardiovascular Events in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease, JAMA Cardiology 2017; 2(10):1069-1078
20. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP et al, Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER, Circulation, 2018
21. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/ GICR-IACPR/SICI GISE/SIBioC/SIC/SICOA/ SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia, Giornale italiano di Cardiologia, 2016
22. Arca M et al, la ipercolesterolemia ed il rischio cardiovascolare: il ruolo dei servizi sanitari regionali, su [www.sip.it](http://www.sip.it)
23. Emilia Romagna, Documento regionale di indirizzo sul ruolo di alirocumab ed evolocumab nella prevenzione cardiovascolare, maggio 2017
24. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017, Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018





CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)