



**Percorso Diagnostico Terapeutico
Assistenziale**
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE
Malattia Rara

**CODICE
RCG070**

Versione 1 del 17/03/2025

INDICE

1. IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE: DATI EPIDEMIOLOGICI, ETIOLOGICI E CLINICI DEFINIZIONE	3
2. OBIETTIVI DEL PDTA	5
3. ANALISI DEL CONTESTO ED ANALISI DEI BISOGNI	5
4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO.....	7
5. PERCORSO TERAPEUTICO	13
6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA.....	16
7. TELEMEDICINA.....	17
8. TRANSIZIONE	17
9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA	18
10. ESENZIONE.....	19
11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA	19
12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL PDTA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE	20
13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA	21
15. SITOGRAFIA.....	24
ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI	
ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA PER PAZIENTI PEDIATRICI E ADULTI	

1. IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE: DATI EPIDEMIOLOGICI, ETIOLOGICI E CLINICI DEFINIZIONE

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia rara, pericolosa per la vita, caratterizzata clinicamente da livelli plasmatici di colesterolo-LDL >13 mmol/L (>500 mg/dL), xantomi e marcato accumulo aterosclerotico con comparsa prematura di malattia cardiovascolare. Nella maggioranza dei pazienti (85-90%) vi è un difetto nella capacità di legare e internalizzare il colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), dovuto a mutazioni in entrambi gli alleli del gene che codifica per il recettore LDL (LDLR). Meno frequentemente, il fenotipo HoFH può derivare da mutazioni alleliche a carico dei geni APOB (codificante l'apolipoproteina B), PCSK9 (codificante l'enzima proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9) e LDLRAP1 (codificante la proteina adattatrice 1 del recettore LDL), a cui consegue un difetto metabolico nel funzionamento/legame proteina-recettore LDLR o nel riciclo del recettore LDLR o nell'internalizzazione del complesso LDL-LDLR. Se non trattata, la maggior parte dei pazienti con livelli di LDL-C marcatamente elevati può sviluppare aterosclerosi conclamata prima dei 20 anni, e in generale non sopravvivere oltre 30-40 anni. Quindi, gli obiettivi primari della gestione sono la prevenzione di eventi cardiovascolari, con un controllo precoce e immediato dei valori di ipercolesterolemia, e diagnosi precoce di complicanze specifiche, come malattia coronarica e stenosi aortica. Purtroppo, l'HoFH viene spesso diagnosticata quando il paziente ha già sviluppato aterosclerosi coronarica o in altri distretti vascolari; ciò sottolinea la necessità di diagnosi e trattamento a partire dall'infanzia.

EPIDEMIOLOGIA

Storicamente, l'incidenza di HoFH clinica è stata stimata a 1 su 1.000.000 nati vivi; per contro, l'FH eterozigote (HeHF) si attesta intorno a 1 su 500 nati vivi. Nuovi dati, basati sull'utilizzo di DutchLipid Clinic Network criteria, suggeriscono che la prevalenza di HeHF può essere più alta (circa 1 su 200) e quella della HoFH può arrivare fino a 1 su 200.000-300.000 persone. In base ai dati attualmente a disposizione, si stima una prevalenza in Regione Campania di circa 20 pazienti affetti da Ipercolesterolemia familiare omozigote (prevalenza stimata: 1 su 200.000-300.000 persone; abitanti Regione Campania: 5.590.076 al 01 gennaio 2024 - fonte ISTAT).

DIAGNOSI - DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi di HoFH può essere effettuata sulla base di criteri genetici o clinici. Anche se i test genetici possono fornire una diagnosi definitiva, bisogna riconoscere che in alcuni pazienti la conferma genetica resta irraggiungibile, nonostante un'indagine esauriente; infatti, non può essere esclusa l'esistenza di geni FH non ancora noti. Il consensus statement della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) del 2014 raccomandava criteri diagnostici di LDL-C >13 mmol/L (>500 mg/dL) per i pazienti non trattati o >8 mmol/L (>300 mg/dL) per i pazienti trattati con terapia convenzionale (cioè statina più ezetimibe), insieme all'evidenza di xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni di età, o a livelli elevati di LDL-C non trattati coerenti con la FH eterozigote in entrambi i genitori. Tuttavia, i criteri di LDL-C non sono l'unica guida alla diagnosi, data la complessità genetica dell'HoFH e la variabilità dei livelli di LDL-C e del fenotipo clinico; infatti, livelli di LDL-C <13 mmol/L sono stati riportati in diverse coorti di HoFH geneticamente confermata. Quindi, il consensus document aggiornato al 2023 dell'EAS propone di sospettare l'HoFH se i livelli di LDL-C non trattati sono >10 mmol/L ($>\sim 400$ mg/dL), il che richiede un'ulteriore valutazione, compresa un'anamnesi medica e familiare dettagliata e/o test genetici.

Inoltre, dal punto di vista clinico, il livello plasmatico del LDL-C è una discriminante critica, essendo circa quattro volte più alto nei membri di una famiglia con HoFH e circa due volte con HeFH rispetto a familiari non affetti. A livello di popolazione, tuttavia, i livelli di LDL-C possono sovrapporsi significativamente tra HeFH e HoFH. Pertanto, i cut-off LDL-C forniti non dovrebbero essere l'unica guida per la diagnosi, ma devono essere analizzati come sempre all'interno della complessità del singolo paziente in analisi.

Altro segno clinico importante è rappresentato dagli xantomi: sebbene non esclusivamente associata a HoFH, la presenza di xantoma cutaneo o tuberoso nei bambini, adolescenti e giovani adulti è altamente suggestiva di diagnosi. La deposizione di colesterolo nei compartimenti extravascolari, come i tendini (specie di Achille ed estensori delle dita), la cute e le aree periorbitarie, favorisce la formazione degli xantomi tendinei e cutanei e degli xantelasmi. I depositi di colesterolo nei tendini e nelle articolazioni possono esitare in processi infiammatori e dolori articolari che impattano negativamente sulla qualità di vita dei pazienti. La deposizione dei lipidi può avvenire anche nella cornea, causando l'arcuscornealis (manifestazione patognomica in pazienti con età <40 anni) e può determinare anche un aumento della pressione endoculare.

Infine, la manifestazione clinica più grave è rappresentata dall'insorgenza di cardiopatia ischemica in età giovanile.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- confermare la diagnosi clinica;
- valutare i fattori di rischio, i fattori di severità;
- valutare l'iniziale condizione clinica della patologia, il suo stato ed eventuali complicanze, in base agli esiti dei principali esami diagnostici;
- specificare la presenza di un coinvolgimento multisistemico e le potenziali comorbidità in base alla storia della patologia;
- valutare la possibilità di una indagine molecolare per un inquadramento genetico ai fini di una correlazione genotipo–fenotipo;
- indicare le terapie farmacologiche e le modalità di accesso alle stesse.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

- eliminare o quantomeno contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;
- assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
- ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
- migliorare gli esiti delle cure;
- eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

3. ANALISI DEL CONTESTO ED ANALISI DEI BISOGNI

Dato il numero rilevante di pazienti, come si evince dal paragrafo relativo all'epidemiologia, e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative

PDTA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE REGIONE CAMPANIA

dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio, i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (www.malattierarecampania.it, www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania).

Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (*disease manager*). I nominativi dei disease manager sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre sarà cura del disease manager informare il pediatra di libera scelta o il medico di medicina generale nonché dello specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.

2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni Presidio della Rete conta su un team multidisciplinare i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.g. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico).
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Presidio della Rete, il disease manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio, i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale.
4. Migliorare i rapporti con le associazioni dei pazienti al fine di diffondere il PDTA in maniera capillare, rendendo più informato il maggior numero di persone possibile.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio; accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali;
2. Risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il registro regionale malattie rare per la certificazione del paziente;

3. Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali già autorizzate nei Ptfp 2023 - 2025.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Pediatra di libera scelta (PLS) o dal Medico di Medicina Generale (MMG) che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il DISEASE MANAGER è rappresentato dal cardiologo specialista del Centro di Riferimento che si occupa della specifica patologia, o in alternativa altre figure come internista o endocrinologo esperti in malattie del metabolismo.

L'iter diagnostico prevede:

1. prima visita presso il PLS/MMG e/o visita con specialisti non facenti parte della rete malattie rare. Dopo valutazione anamnestica e clinica, si rileva la presenza di segni e sintomi (red flags) quali:
 - aumento dei livelli colesterolo LDL-C con valori compatibili a quelli necessari per fare diagnosi;
 - presenza di storia familiare positiva per la presenza di HeHF o HoHF;
 - presenza di segni clinici caratteristici, quali la presenza di xantomi tendinei/tuberosi e/o la presenza dell'arco corneale;
 - storia clinica positiva per la presenza di cardiopatia ischemica.

I red flags per porre il sospetto di patologia sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1 – Red flags per porre il sospetto di ipercolesterolemia familiare omozigote

Criteri clinici

- *Criteri LDL-C:* LDL-C non trattata >10 mmol/L (>~400 mg/dL) è suggestiva di HoFH e richiede ulteriori indagini per confermare la diagnosi.

- *Criteri aggiuntivi:* xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni di età e/o livelli elevati di LDL-C non trattati coerenti con la FH eterozigote in entrambi i genitori*

*Nella forma digenica, un genitore può avere livelli normali di LDL-C e l'altro può avere livelli di LDL-C coerenti con la HoFH.

A seconda del risultato della valutazione clinica, il paziente verrà inviato al PDR per sospetto di patologia rara.

2. Previo contatto del MMG/PLS o dello specialista che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con richiesta di visita specialistica internistica o cardiologica ad indirizzo lipidologico o metabolico. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista della rete di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99.

3. Il disease manager provvederà a indirizzare il paziente ad eseguire esami di LIVELLO I:

- visita cardiologica con valutazioni quali l'esame obiettivo cardiologico, toracico, misurazione della P.A. e F.C., misurazione SpO2, misurazione peso e altezza con calcolo BMI;
- esami ematochimici: emocromo con formula, azotemia, creatinina, glicemia, elettroliti, AST, ALT, GGT, CPK, bilirubina, QPE, trigliceridi, colesterolo totale, HDL e LDL, Lp(a);
- elettrocardiogramma a 12 derivazioni;
- ecocardiogramma 2D-ColorDoppler, esame che permette di studiare la morfologia cardiaca, la cinesi globale e segmentaria, nonché stimare la frazione di eiezione (FE) e le valvole con gli apparati valvolari;
- ecografia vascolare con color-Doppler dei tronchi sopra-aortici, dell'aorta addominale e delle arterie degli arti inferiori. L'ecocolorDoppler permette lo studio di diversi distretti vascolari allo scopo di visualizzare placche ateromasiche che

PDTA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE REGIONE CAMPANIA

possono provocare stenosi significative e che sono frequenti in pazienti esposti a valori alti di LDL-C come i pazienti con HoFH;

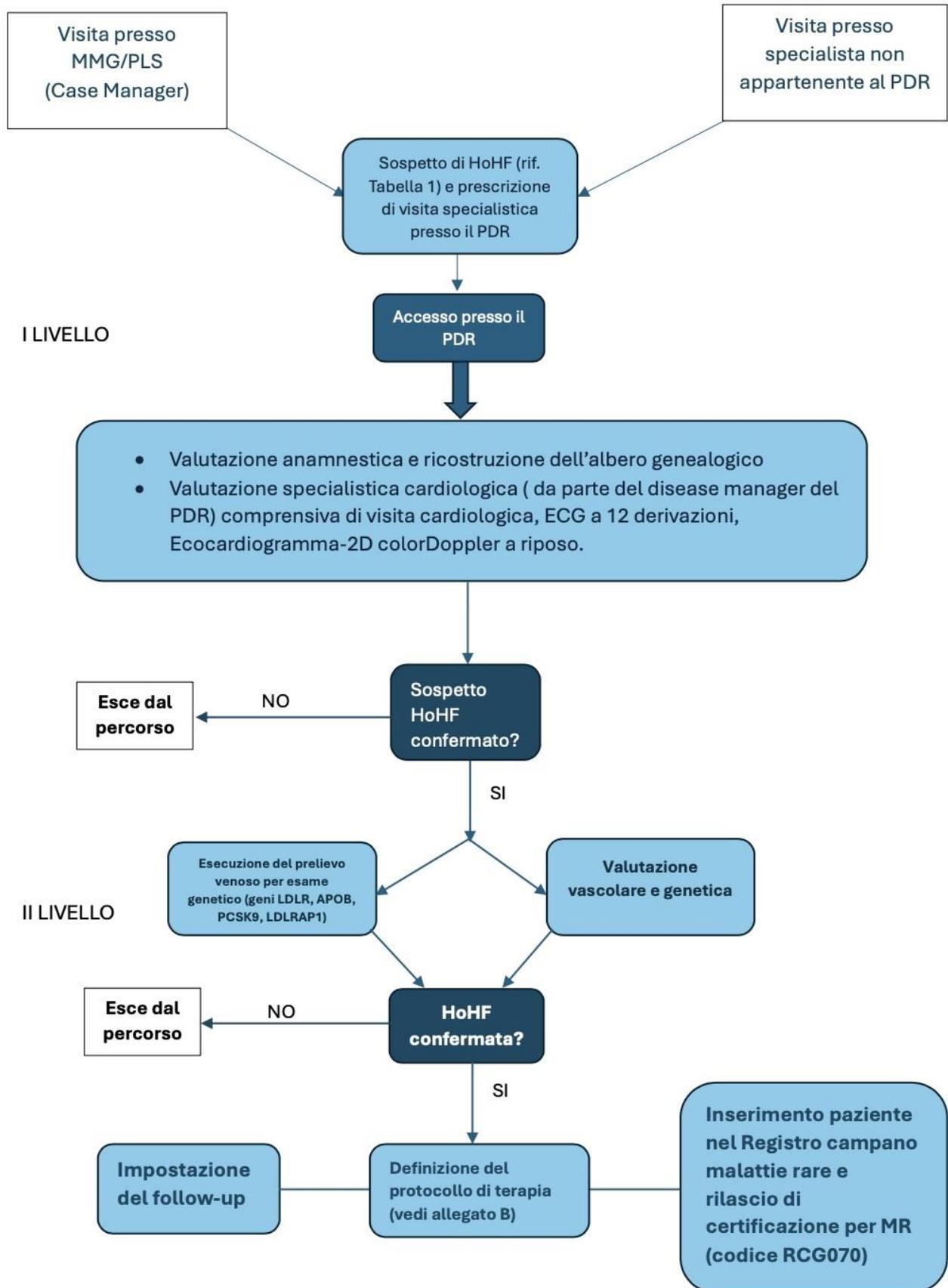
- calcolo degli indici di “stiffness arteriosa” carotidea: la misurazione della velocità dell’onda sfigmica è un importante indicatore di arteriosclerosi sub-clinica ed un predittore indipendente di mortalità e morbilità cardiovascolare.

4. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà al LIVELLO II:

- a. indagini genetiche alla ricerca di mutazioni di alleli al locus dei geni LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, che confermano la diagnosi di malattia (conferma genetica di varianti bi-alleliche patogene/verosimilmente patogene su cromosomi diversi a livello dei geni LDLR, APOB, PCSK9 o LDLRAP1 o ≥ 2 varianti di questo tipo in loci diversi);
- b. inserire il paziente all’interno del Registro campano per le malattie rare e rilasciare la certificazione per malattia rara (RCG070);
- c. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multi-sistemico;
- d. definire protocollo di terapia (Allegato B);
- e. impostare il follow-up. che potrà essere eseguito presso specialisti appartenenti al PDR o presso specialisti territoriali presenti presso l’area geografica di provenienza del paziente, in stretto contatto con il disease manager del PDR.

5. Il paziente, recandosi presso l’ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l’accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

Percorso diagnostico dell'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (HoHF)



CRITERI di ENTRATA: sospetto clinico di Ipercolesterolemia familiare omozigote

Il paziente, dopo valutazione clinica con sospetto di Ipercolesterolemia familiare omozigote, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione inpatient o outpatient (ambulatoriale per i follow-up) dal team multidisciplinare della struttura.

Il team comprende i seguenti specialisti:

- Cardiologo
- internista
- cardiocirurgo (stenosi valvolare aortica, patologia coronarica)
- chirurgo vascolare (arteriopatia periferica)
- endocrinologo
- nefrologo (aferesi delle LDL, complicanze renali)
- neurochirurgo
- chirurgo generale
- nutrizionista
- gastroenterologo.

CRITERI di USCITA: stabilizzazione del quadro clinico

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il presidio della rete in caso di stabilizzazione del quadro clinico. L'ipercolesterolemia familiare omozigote è una patologia cronica che determina delle complicanze di cui non è possibile prevedere la severità né la tempistica di esordio.

Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal Disease Manager. Il follow-up potrà essere svolto da specialisti appartenenti al PDR o presso specialisti territoriali presenti presso l'area geografica di provenienza del paziente, in stretto contatto con il Disease Manager del PDR. In caso di peggioramento del quadro clinico o di comparsa di complicanze, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il centro.

La gestione a lungo termine dei pazienti con HoFH richiede un monitoraggio regolare dei livelli di colesterolo LDL e dell'intero profilo lipidico, oltre a un attento controllo della tolleranza alla terapia. Per garantire continuità assistenziale e ridurre la necessità di spostamenti frequenti presso i centri specialistici, è fondamentale rafforzare la rete territoriale di supporto, coinvolgendo i laboratori di analisi locali per l'esecuzione periodica

PDTA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE REGIONE CAMPANIA

degli esami ematochimici essenziali. Il monitoraggio deve includere non solo i parametri lipidici (LDL-C, trigliceridi, HDL, Lp(a)), ma anche indicatori di sicurezza del trattamento, come la funzione epatica, renale e la creatinichinasi, in particolare nei pazienti in terapia con statine ad alto dosaggio o con associazioni farmacologiche. Inoltre, il coordinamento con i medici di medicina generale e gli specialisti territoriali è cruciale per ottimizzare l'aderenza terapeutica, prevenire eventi avversi e garantire un tempestivo riallaccio al centro di riferimento in caso di peggioramento clinico. Il paziente con HoFH, pur essendo seguito principalmente dai centri specialistici di riferimento, deve poter usufruire di un modello di assistenza integrato che valorizzi il ruolo del territorio nella gestione della cronicità.

5. PERCORSO TERAPEUTICO

Una volta confermata la diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare Omozigote, la terapia è mirata a prevenire in prevenzione primaria gli eventi cardiovascolari a cui sono esposti i pazienti e nella cura dei pazienti che hanno già affrontato un evento cardiovascolare.

L'obiettivo più importante del trattamento è quindi ridurre i livelli di LDL-C il più possibile ed il prima possibile, in quanto le evidenze suggeriscono che tale azione può ritardare l'insorgenza di eventi cardiovascolari.

In conformità con il recente consensus document del 2023 dell'EAS, gli obiettivi di LDL-C in pazienti con HoFH sono <3 mmol/L (<115 mg/dl) nei bambini; <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) negli adulti senza fattori di rischio cardiovascolari e <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) negli adulti con fattori di rischio cardiovascolari o pregressa malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica ha un ruolo di fondamentale importanza nella gestione dei pazienti affetti da HoFH. Vi sono numerose molecole con target differenti a disposizione del medico, per il miglior trattamento di questi pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

1. **Statine.** Le statine hanno dimostrato l'efficacia nel trattamento in pazienti con HoFH, anche in individui che sono recettori negativi, e hanno dimostrato di ridurre il rischio CV e mortalità per tutte le cause. Purtroppo, anche con la dose più alta delle statine più efficaci, la riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C si attesta attorno al 10-25%, con risultati migliori nell'ipercolesterolemia autosomica recessiva.
2. **Ezetimibe.** Anche questa molecola ha un ruolo nel trattamento dei pazienti con HoFH anche con recettori negativi; abbassa ulteriormente i livelli di LDL-C di circa il 10-15%, fornendo così una riduzione del 30-40% dei livelli di LDL-C, a fronte di una incidenza di eventi avversi minimi.
3. **Inibitori di PCSK9.** Sono anticorpi monoclonali che legano la proteina PCSK9 delle cellule epatiche e impediscono che questa si leghi ai recettori LDL sulla superficie del fegato. In assenza di PCSK9, la concentrazione di LDL-R a livello epatico aumenta esponenzialmente, permettendo l'internalizzazione di grandi quantità di lipoproteine. Evolocumab ha indicazione nella HoFH in cui la mutazione genetica ha determinato una riduzione del numero dei recettori LDL; al contrario, se la mutazione genetica determina una completa assenza del recettore LDL, non vi è indicazione ad eseguire la terapia. La risposta al trattamento dipende quindi dal grado di attività residua del recettore LDL. La

terapia con evolocumab è efficace in molti pazienti con HoFH: se i pazienti mostrano un'ulteriore riduzione dell'LDL-C di oltre il 15%, la terapia con PCSK9 può essere portata avanti, ma se la risposta è scarsa, il clinico dovrà prendere in considerazione l'interruzione della terapia. Sebbene la riduzione media dell'LDL-C del ~30% con la terapia con PCSK9 inibitori sia in grado di ridurre il rischio di eventi aterosclerotici, i livelli di LDL-C rimarranno sostanzialmente al di sopra degli obiettivi raccomandati per la maggior parte dei pazienti.

4. **Lomitapide.** È un inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP), una proteina intracellulare di trasporto dei lipidi che svolge un ruolo nell'assemblaggio dell'apo B. L'inibizione dell'MTP riduce la secrezione di lipoproteine e le concentrazioni circolanti di lipidi trasportati da lipoproteine, inclusi colesterolo e trigliceridi. Lomitapide, somministrata al massimo dosaggio tollerato, riduce i livelli plasmatici di LDL-C e apoB del 50% e Lp(a) di 15% a 26 settimane, con livelli di LDL-C durevole che si abbassano ad un ulteriore follow-up di 12 mesi. Nella pratica clinica, la lomitapide aggiunta al trattamento standard ha ridotto i livelli plasmatici di LDL-C del 60%, anche se con una certa variabilità nella risposta e di Lp(a) del ~15% a 26 settimane. La lomitapide ha anche fornito un migliore controllo delle LDL-C rispetto all'aferesi delle lipoproteine. I risultati preliminari del progetto "Pan-European Project in HoFH", che ha incluso 75 pazienti con HoFH, hanno dimostrato che il trattamento con lomitapide per un periodo fino a 9 anni (mediana 19 mesi) ha permesso a più della metà di ottenere una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale delle LDL-C all'ultima visita, con una minore necessità di aferesi in una percentuale sostanziale di pazienti.
5. **Evinacumab.** Evinacumab ha come bersaglio la angiopoietin-likeprotein 3 (ANGPTL3), che modula il metabolismo lipidico-lipoproteico. È attualmente rimborsato del Servizio Sanitario Nazionale per i pazienti con HoFH di almeno 12 anni sulla base dei risultati dello studio ELIPSE HoFH, in cui evinacumab (15 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane) ha ridotto l'LDL-C del ~50% in aggiunta alla terapia lipidica massimamente tollerata con o senza aferesi, con una risposta comparabile durante il trattamento open-label. Il follow-up a lungo termine (mediana 53 settimane, massimo 132 settimane) ha mostrato una riduzione mantenuta nel tempo e simile dell'LDL-C negli adulti e negli adolescenti (43% e 52%, rispettivamente). Infine, la risposta a evinacumab non dipendeva dal genotipo dell'LDLR ed era simile nei pazienti con varianti bi-alleleliche nulle o con funzione residua prevista del recettore LDL.

Terapia non farmacologica

1. **Dieta, esercizio fisico e fattori di rischio.** Deve essere seguita una dieta sana con un basso contenuto di grassi saturi e colesterolo sebbene, anche con una stretta aderenza, la dieta abbia un impatto minimo data la gravità dell'ipercolesterolemia. I pazienti devono inoltre essere incoraggiati all'attività fisica costante. Altri fattori di rischio come fumo, ipertensione e diabete devono essere trattati aggressivamente.
2. **Aferesi delle lipoproteine.** La rimozione extracorporea selettiva di LDL-C è un approccio terapeutico importante per i pazienti con HoFH. La specificità di tale procedura consente di eliminare solo le LDL senza alterare l'equilibrio delle altre sostanze plasmatiche e a seconda del volume del plasma trattato, si ha un decremento proporzionale del valore delle LDL. Un singolo trattamento può ridurre i livelli plasmatici di LDL-C del 55-70% rispetto ai livelli di pretrattamento. Il suo utilizzo regolare consente anche la regressione degli xantomi cutanei. Il trattamento deve essere iniziato il primo possibile, idealmente entro i 3 anni e non oltre gli 8 anni, a seconda dell'accesso venoso appropriato. La frequenza ideale teorica del trattamento è pari ad una seduta a settimana; alla stabilizzazione dei valori di LDL-C, il trattamento viene effettuato a cadenza bisettimanale. Se non è disponibile, si può prendere in considerazione lo scambio di plasma.

Per il protocollo di terapia si rimanda all'Allegato B.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA

I quadri clinici di emergenza che richiedono un intervento immediato nel paziente con Ipercolesterolemia familiare omozigote sono gli eventi ischemici acuti, cardiovascolari, cerebrali e/o periferici: sindrome coronarica acuta, eventi cerebrovascolari acuti (ictus ischemici e TIA), trombosi acute degli arti inferiori.

Il paziente affetto da ipercolesterolemia familiare omozigote richiede generalmente il trattamento presso i centri di riferimento per tali patologie; pertanto, alla stabilizzazione del quadro clinico di emergenza il paziente in dimissione va inviato presso il centro di riferimento per le dislipidemie ereditarie.

Sindrome coronarica acuta

Il quadro clinico è caratterizzato da dolore toracico che, tipicamente, si irradia dal precordio alla regione brachiale sinistra, sebbene siano possibili molte localizzazioni atipiche; sebbene, in alcune particolari categorie di pazienti (ad esempio, nei pazienti diabetici) il dolore può essere assente. Talvolta il quadro clinico può esordire con dispnea, sintomi neurovegetativi o, addirittura, con un quadro di shock. La diagnosi si basa sul riscontro delle tipiche alterazioni elettrocardiografiche e sul rialzo degli enzimi di necrosi cardiaca.

La diagnosi differenziale si pone con tutte le altre cause di dolore toracico, sia cardiache (pericardite, miocardite, dissezione aortica) sia non cardiache (patologie gastriche, esofagee, ossee, polmonari).

Il trattamento si basa sulla rivascolarizzazione, percutanea o chirurgica, del vaso colpito dalla lesione.

Eventi cerebrovascolari acuti (Ictus e TIA)

Il quadro clinico è variabile e legato al vaso colpito e all'ampiezza del territorio cerebrale interessato. Classicamente i TIA vengono definiti tali per la loro durata, che per definizione deve essere inferiore alle 24 ore. La diagnosi è essenzialmente clinica e viene poi confermata dagli esami radiologici (TC e RMN) effettuati in urgenza.

Il trattamento si basa sulla rivascolarizzazione del territorio cerebrale interessato, sia farmacologica (trombolisi) sia, eventualmente, chirurgica (endoarterectomia).

Ischemia arteriosa acuta periferica

Le ischemie periferiche possono verificarsi sia per trombosi su una placca ateromasica preesistente, sia per distacco di emboli a partire da trombi presenti in altri distretti vascolari. Il quadro clinico si caratterizza per la presenza di intenso dolore insorto acutamente, assenza di poli periferici, pallore, parestesia e ipotermia degli arti interessati. Le ischemie sono complicanze gravi che richiedono un intervento medico tempestivo, con degli interventi di rivascularizzazione immediati; nonostante ciò in circa il 20% dei casi risulta necessaria l'amputazione dell'arto.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 2021, n. 6 la Giunta Regionale ha definito le “Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano”.

Con il medesimo provvedimento è stata, tra l'altro, prevista l'integrazione della piattaforma SINFONIA per tutte le attività di Telemedicina in Regione Campania, nonché disposto l'utilizzo da parte delle Aziende sanitarie pubbliche e private accreditate, per tutte le specialità assistenziali ed i servizi idonei (laddove appropriato, e qualora non venga richiesta l'esame obiettivo del paziente), mai comunque sostitutivi dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (RCG070), le Aziende sanitarie devono definire ed attivare, in coordinamento con la Direzione Generale ed al Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5, tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente.

8. TRANSIZIONE

Il passaggio dall'assistenza sanitaria pediatrica a quella per adulti è una sfida difficile, soprattutto per le famiglie di giovani adulti con malattie ultra-rare che non sono in grado di partecipare al processo decisionale sanitario, a causa di gravi disabilità e/o comorbidità mediche con trattamenti peculiari e non sempre ben conosciuti.

La transizione dell'assistenza, dai servizi sanitari pediatrici a quelli per adulti, è complessa,

data la sua natura intrinsecamente interdisciplinare, la sua durata pluriennale e la necessità di considerare un'ampia gamma di esigenze.

Il processo di transizione prevede cure multidisciplinari e programmi di educazione terapeutica dedicati. I giovani adulti affrontano una serie di ostacoli, tra cui sfide basate sulla conoscenza e sulle competenze, sfiducia e basse aspettative, difficoltà di accesso alle cure. La transizione è un processo che va preparato in ambiente pediatrico già dalla prima adolescenza (12 anni), attraverso l'informazione e la verifica periodica della preparazione del paziente ad essere transitato.

L'istituzione di ambulatori di transizione dedicati in cui entrambe le figure (pediatrica e medico dell'adulto) coesistono nella visita rappresenta il momento finale del processo di transizione.

Il processo va inoltre preparato anche attraverso una comunicazione costante tra MMG, PLS, gli specialisti pediatrici e la controparte dell'adulto e la condivisione di informazioni cliniche e di piani terapeutici.

9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA

Fase 1 – SOSPETTO CLINICO: % di pazienti con sospetto di ipercolesterolemia familiare omozigote, con al denominatore il numero di pazienti che presentano almeno 1 delle red flags riportate in tabella 1.

Fase 2 – PROCESSO/ITER DIAGNOSTICO: % pazienti che vengono inviati ai centri di riferimento regionali per ipercolesterolemia familiare omozigote, con al denominatore il numero di pazienti con sospetto clinico di malattia.

Fase 3 – DIAGNOSI: % di pazienti con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote, con al denominatore numero totale pazienti sospettati al momento degli esami di primo livello.

Fase 4 – PRESA IN CARICO: % dei pazienti che eseguono visite di follow up con al denominatore il numero di pazienti con diagnosi certa di malattia.

FASE 5 – USCITA DEL PAZIENTE DALLA PRESA IN CARICO PRESSO IL PDR: tranne che in casi selezionati e specifici, il monitoraggio clinico del paziente con ipercolesterolemia familiare omozigote è continuo, come da linee guida.

10. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante.

Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara (RCG070) dallo specialista referente del PDR.

11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale);
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (cardiologo); formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (PLS/MMG, specialista);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL PDTA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano - Caserta

- Prof. Paolo Calabrò, U.O.C. Cardiologia a direzione Universitaria, AORN S. Anna e S. Sebastiano di Caserta, Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”;
- Prof. Arturo Cesaro, U.O.C. Cardiologia a direzione Universitaria, AORN S. Anna e S. Sebastiano di Caserta, Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”.

A.O.R.N. Ospedali dei Colli - PO Monaldi - Napoli

- Prof. Giuseppe Limongelli, Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN dei Colli, Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”, Centro di Coordinamento Malattie Rare Campania;
- Dott. Francesco Natale, UOC Cardiologia AORN dei Colli, Centro di Coordinamento Malattie Rare Campania.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De Stasio, Dott.ssa Anna Fusco, Dott. Bruno De Rosa, Dott.ssa Martina Caiazza, Dott.ssa Francesca Marzullo.

Tavolo Tecnico Malattie Rare: Prof. Generoso Andria, Prof. Andrea Ballabio, Dott.ssa Addolorata Cozzoli, Dott.ssa Maria De Giovanni, Prof. Antonio Del Puente, Dott.ssa Maria Galdo, Dott. Vincenzo Giordano, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Prof. Giancarlo Parenti, Dott. Gaetano Piccinocchi, Prof.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Dott. Ugo Trama, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone, Dott. Carlo Vita.

Direzione Generale Tutela Della Salute: Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Barbara Morgillo.

Staff tecnico operativo - Direzione Generale Tutela della Salute: Dott. Pietro Buono.

UOD 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi: Dott. Ugo Trama, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Giulia De Marchi, Dott.ssa Maria Grazia Monaco.

UOD 05 Assistenza ospedaliera: Dott. Annamaria Ferriero.

UOD 02 Prevenzione e igiene sanitaria: Dott. Vincenzo Giordano.

UOD Personale SSR: Dott. Gaetano Patrone.

13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AO S. Anna e S. Sebastiano, Caserta; AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; AORN Santobono Pausilipon, Napoli; AOU Federico II, Napoli; AORN dei Colli, Napoli; AOU Luigi Vanvitelli, Napoli.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Prof. Paolo Calabrò, referente AO S. Anna e S. Sebastiano, Caserta; Dott.ssa Antonella Maisto, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Dott. Daniele De Brasi, referente AORN Santobono Pausilipon, Napoli; Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II, Napoli; Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Veronica Diana, referenti AORN dei Colli, Napoli; Dott.ssa Anna Galdieri, AOU Luigi Vanvitelli, Napoli.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Nevicella Cardellicchio, referente ASL Avellino; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento; Dott.ssa Tiziana Ciarambino, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Eliana Raiola, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott. Antonio Ceglia, referente ASL Salerno.

Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – SISTEMA CIRCOLATORIO: Coordinatore: Prof. G. Limongelli; Componenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone, Prof. Paolo Calabro', Dott. Michele D'Alto, Prof.ssa Maria Giovanna Russo, Dott. Ciro Mauro, Prof.ssa Maria Angela Losi, Dott. Giangiacomo Di Nardo, Dott.ssa Lucia Soriente, Prof. Massimo Triggiani.

Associazioni: Dott.ssa Addolorata Cozzoli – MITOCON, Dott. Lorenzo Latella – CITTADINANZA ATTIVA

14. BIBLIOGRAFIA

1. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-2566. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057
2. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *The Lancet.* 2022;399(10326):719-728. doi:10.1016/S0140-6736(21)02001-8
3. Pederiva C, Capra ME, Viggiano C, Rovelli V, Banderali G, Biasucci G. Early Prevention of Atherosclerosis: Detection and Management of Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents. *Life.* 2021;11(4):345. doi:10.3390/life11040345
4. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* Published online May 2, 2023: ehad197. doi:10.1093/eurheartj/ehad197
5. Luirink IK, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Coronary computed tomography angiography and echocardiography in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019; 285:87-92. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.219
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
7. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2015;385(9965):341-350. doi:10.1016/S0140-6736(14)61374-X
8. D'Erasmus L, Cefalù AB, Noto D, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther.* 2017;34(5):1200-1210. doi:10.1007/s12325-017-0531-x

9. Mohamed F, Seedat F, Raal FJ. Novel therapies for familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021;28(2):188-195. doi:10.1097/MED.0000000000000590
10. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383(8):711-720. doi:10.1056/NEJMoa2004215
11. Thompson GR, Barbir M, Davies D, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2010;208(2):317-321. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.010
12. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, et al. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J AtherosclerThromb.* 2019;26(2):121-127. doi:10.5551/jat.RV17029
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
14. Kataoka Y, Andrews J, Duong M, et al. Regression of coronary atherosclerosis with infusions of the high-density lipoprotein mimetic CER-001 in patients with more extensive plaque burden. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(3):252-263. doi:10.21037/cdt.2017.02.01
15. EXPERT PANEL ON INTEGRATED GUIDELINES FOR CARDIOVASCULAR HEALTH AND RISK REDUCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* 2011;128(Supplement_5):S213-S256. doi:10.1542/peds.2009-2107C
16. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):652-661. doi:10.1016/S2352-4642(21)00095-X
17. Cesaro A, Fimiani F, Gragnano F, et al. New Frontiers in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *HeartFailClin.* 2022;18(1):177-188. doi:10.1016/j.hfc.2021.07.008

15. SITOGRAFIA

- CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE REGIONE CAMPANIA - AORN DEI COLLI:

<https://www.malattierarecampania.it>

<https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>

- REGIONE CAMPANIA:

<https://www.regione.campania.it>

- AIFA:

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

- PUBMED:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

- MINISTERO DELLA SALUTE:

<https://www.salute.gov.it>

ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

PRESIDIO DELLA RETE (PDR)	UNITÀ
AORN Santobono - Pausilipon - Annunziata, Napoli	U.O.S.D. di Genetica Medica Servizio di Nutrizione Clinica e NAD
A.O.U. Federico II, Napoli	U.O.C. di Medicina Interna ed Angiologia Pediatria Divisione 1
A.O.R.N. S. Anna e San Sebastiano, Caserta	U.O.C. Cardiologia Clinica a direzione universitaria con UTIC
AOU S. Giovanni Di Dio E Ruggi D'Aragona, Salerno	UOC Clinica Pediatrica Cardioracoco Vascolare - Cardiologia
AOU Luigi Vanvitelli, Napoli	UOC Pediatria Generale e Specialistica
AORN dei Colli - Monaldi, Napoli	U.O.C. Di Cardiologia (SUN – Monaldi)

Di seguito viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo i medici certificatori e relativi recapiti.

www.malattierare.it

www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania

ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA PER PAZIENTI PEDIATRICI E ADULTI

(aggiornato ad ottobre 2024)

Terapia farmacologica

Terapia	Posologia	Note
Simvastatina	Da 10 a 40 mg/die per os.	<p><u>Adulti</u>: prescrivibile a carico SSN secondo condizioni in Nota AIFA 13. Classe di rimborsabilità: A.</p> <p><u>Popolazione pediatrica</u> (a partire dagli 8 anni d'età): prescrivibile ai sensi della L. 648/96 (Lista Farmaci pediatrici cardiovascolari) per l'indicazione "Ipercolesterolemie familiari nei pazienti che non rispondono alla dieta e altri presidi e che hanno un valore di colesterolemia >300 mg/dl".</p>
Ezetimibe e simvastatina in associazione	<p><u>Adulti</u>: Dose iniziale raccomandata: 10 mg/40 mg/die per os.</p> <p><u>Popolazione pediatrica</u>: Adolescenti ≥10 anni (stato puberale: ragazzi in stadio di Tanner II e stadi superiori e ragazze che sono in post-menarca da almeno un anno): dose iniziale raccomandata: 10 mg/10 mg/ die per os. Il range di dosaggio raccomandato va da 10 mg/10 mg/die fino a un massimo di 10 mg/40 mg/die per os.</p>	<p><u>Adulti e popolazione pediatrica</u> (a partire dai 10 anni d'età): prescrivibile a carico SSN secondo condizioni in Nota AIFA 13. Classe di rimborsabilità: A.</p>
Atorvastatina	Da 10 a 80 mg/die per os.	<p><u>Adulti</u>: prescrivibile a carico SSN secondo condizioni in Nota AIFA 13. Classe di rimborsabilità: A.</p> <p><u>Popolazione pediatrica</u> (a partire dagli 8 anni d'età): prescrivibile ai sensi della L. 648/96 (Lista Farmaci pediatrici cardiovascolari) per l'indicazione "Ipercolesterolemie familiari nei pazienti che non rispondono alla dieta e altri presidi e che hanno un valore di colesterolemia >300 mg/dl".</p>
Terapia	Posologia	Note

PDTA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE REGIONE CAMPANIA

Ezetimibe e atorvastatina in associazione	<u>Adulti:</u> la dose massima raccomandata è di 10 mg/80 mg/ die per os.	<u>Adulti:</u> prescrivibile a carico SSN secondo condizioni in Nota AIFA 13. Classe di rimborsabilità: A.
Rosuvastatina	Da 5 a 40 mg/die per os. Nei bambini dai 6 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote la dose massima è di 20 mg/die per os.	<u>Adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età:</u> prescrivibile a carico SSN secondo condizioni in Nota AIFA 13. Classe di rimborsabilità: A.
Ezetimibe e rosuvastatina in associazione	<u>Adulti:</u> indicato in pazienti adulti la cui ipercolesterolemia è adeguatamente controllata con preparazioni monocomponenti somministrate separatamente alla stessa dose della combinazione raccomandata.	<u>Adulti:</u> prescrivibile a carico SSN secondo condizioni in Nota AIFA 13. Classe di rimborsabilità: A.
Ezetimibe	<u>Adulti:</u> 10 mg/die per os.	<u>Adulti:</u> prescrivibile a carico SSN secondo condizioni in Nota AIFA 13. Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia. Classe di rimborsabilità: A.
Evolocumab	<u>Pazienti ≥ 12 anni d'età e ≤ 80 anni d'età:</u> dose iniziale raccomandata: 420 mg una volta al mese. Dopo 12 settimane di trattamento e in assenza di una risposta clinicamente rilevante, è possibile aumentare la frequenza a 420 mg ogni 2 settimane. I pazienti sottoposti ad aferesi possono iniziare il trattamento con 420 mg ogni 2 settimane, facendolo coincidere con lo schema dell'aferesi. Per uso sottocutaneo.	La prescrizione è subordinata alla compilazione del Piano Terapeutico web- based AIFA (Determina AIFA n. 32/2024 pubblicata in G.U. n.61 del 13 marzo 2024). Classe di rimborsabilità: A (PHT).
Terapia	Posologia	Note

PDTA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE REGIONE CAMPANIA

Lomitapide	<u>Adulti:</u> da 5 a 60 mg/die per os.	Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono seguire una dieta in cui meno del 20% dell'energia sia fornita dai grassi, dieta che deve essere proseguita durante tutto il trattamento. I pazienti devono assumere quotidianamente integratori alimentari che forniscano 400 UI di vitamina E ed approssimativamente 200 mg di acido linoleico, 110 mg di acido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg di acido alfa-linolenico (ALA) e 80 mg di acido docosaesaenoico (DHA) al giorno, durante tutto il trattamento. Classe di rimborsabilità: A (PHT).
Evinacumab	<u>Pazienti ≥12 anni d'età:</u> 15 mg/kg somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti una volta al mese (ogni 4 settimane).	La prescrizione è subordinata alla compilazione del Registro di monitoraggio web-based AIFA (Determina AIFA n. 636/2023 pubblicata in G.U. n. 252 del 27 ottobre 2023). Classe di rimborsabilità: H.

PERCORSO TERAPEUTICO

PRESCRIZIONE SSR:

La terapia orale con farmaci in classe di rimborsabilità A è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

DISTRIBUZIONE TERRITORIALE

Per i farmaci in classe di rimborsabilità A (PHT), il disease manager del PDR procede alla compilazione del Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente. Analogamente per la gestione dei farmaci erogabili ai sensi della Legge 648/96, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, la

distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

TERAPIA OSPEDALIERA

La somministrazione del medicinale evinacumab avviene in ambiente ospedaliero da parte del centro prescrittore per tutti i cicli (Nota UOD 06 Politica del farmaco e dispositivi Prot. 2023 0546411 del 13/11/2023).

SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da medicinali secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione ed inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.