



DOCUMENTO DI HTA

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

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

Data di revisione: Luglio 2016

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco - Regione del Veneto

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

(istituito con Decreto n. 327 del 17.12.2015 e prorogato con Decreto n. 63 del 8.07.2016)

Chiara Alberti – Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Margherita Andretta – Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20 Verona

Claudio Bilato – Cardiologia, Azienda ULSS 5 Arzignano

Maurizio Cancian – MMG, Azienda ULSS 7 Pieve di Soligo

Elisabetta Di Lenardo - Farmacia, Azienda Ospedaliera di Padova

Paolo Pauletto - Medicina Interna, Azienda ULSS 9 Treviso

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

Alberto Zambon – Clinica Medica I, Azienda Ospedaliera di Padova

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

ANALISI EPIDEMIOLOGICHE E SVILUPPO DI INDICATORI DI APPROPRIATEZZA

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

SEGRETERIA DEL GRUPPO DI LAVORO

Anna Michela Menti – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

Matteo Polini – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

HANNO COLLABORATO ALLA STESURA

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

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

Umberto De Conto – MMG, Azienda ULSS 9 Treviso

DOCUMENTO DI HTA

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

Premessa

In base alla Nota AIFA n. 13, l'ipercolesterolemia primaria non adeguatamente corretta dalla sola dieta e dalla modifica dello stile di vita deve essere trattata mediante l'impiego continuativo di statine che, in caso di pazienti a rischio alto e molto alto non rispondenti alla dose ottimale, possono essere in seconda linea associate ad ezetimibe.

Il rischio cardiovascolare condiziona il target terapeutico di colesterolo LDL (C-LDL) che deve essere raggiunto ai fini terapeutici; gli interventi mirano alla modifica della dieta e dello stile di vita e, se necessario, all'aggiunta di un trattamento farmacologico con ipolipemizzanti. Alcuni pazienti, nonostante un uso continuativo dei farmaci alla dose massima autorizzata, non riescono a raggiungere il target terapeutico per problematiche principalmente correlate ad inefficacia del trattamento o ad intolleranza. Il mancato raggiungimento del target terapeutico diventa un problema estremamente importante soprattutto nei pazienti a più elevato rischio di eventi cardiovascolari.

I nuovi anticorpi monoclonali alirocumab (Praluent®) ed evolocumab (Repatha®), conosciuti come farmaci inibitori della proteina PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9), responsabile della degradazione del recettore delle LDL epatico, essendo caratterizzati da un meccanismo d'azione completamente diverso dai farmaci ipolipemizzanti finora commercializzati, possono rappresentare per taluni pazienti un'ulteriore opzione terapeutica. Essi si legano a PCSK9 impedendo che interagisca con il complesso LDL-recettore: viene così evitata la degradazione intracellulare del recettore stesso e se ne favorisce il riciclo sulla superficie dell'epatocita. Il conseguente aumento dei livelli epatici dei recettori delle LDL aumenta la captazione delle stesse diminuendo la concentrazione del colesterolo LDL circolante.

Si riportano di seguito le indicazioni per le quali sono stati autorizzati al commercio da parte dell'*European Medicines Agency* (EMA):

- Repatha® - evolocumab

Ipercolesterolemia e dislipidemia mista

Indicato nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina,

oppure

- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Indicato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età.

- Praluent® - alirocumab

Ipercolesterolemia e dislipidemia mista

Indicato in pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per il colesterolo LDL (C-LDL) con la dose massima tollerata di statine,

oppure

- in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.

Al momento della stesura del presente documento, **Repatha® e Praluent®** risultano classificati in C(nn) non avendo l'AIFA ancora negoziato prezzo e regime di rimborsabilità.

Il documento sarà successivamente aggiornato sulla base dei criteri di accesso che verranno definiti da parte di AIFA.

Obiettivo del documento

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

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

Qualora siano disponibili evidenze di letteratura, le risposte sono accompagnate da un giudizio sulla qualità delle stesse evidenze e sulla forza della raccomandazione, secondo la tabella seguente:

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Epidemiologia dell'ipercolesterolemia primaria nella Regione Veneto

Dati di letteratura stimano una prevalenza dell'ipercolesterolemia eterozigote familiare (HeFH) in un intervallo compreso tra 1 persona su 200 e 1 persona su 500. Proiettando questo numero sulla popolazione italiana, risulta che circa 174.000 persone in Italia ne sono affette, di cui circa 15.000 in Veneto¹. La prevalenza di pazienti non in grado di tollerare una dose efficace di statine si aggira tra il 10% ed il 15%², la metà dei quali presenta un rischio alto o molto alto di evento cardiovascolare (CV) fatale a 10 anni mentre il 30% non raggiunge il target terapeutico di colesterolo LDL³.

Per identificare i pazienti che nonostante un adeguato trattamento ipolipemizzante non riescono a raggiungere il valore target di LDL ottimale per il livello di rischio, è stata utilizzata una valutazione effettuata sul database *OsMed Health-DB* che, oltre ai flussi amministrativi, include, per una quota di pazienti (campione di 990.000 assistibili), i dati di laboratorio relativi al dosaggio delle LDL (**Allegato 1**).

Relativamente alla Regione del Veneto, i pazienti che non risultano essere a target terapeutico nonostante siano aderenti ad un trattamento con statine ad alta potenza e l'aggiunta di ezetimibe sono 1.592 (0,03% della popolazione totale) (**Figura 1**). Di questi circa il 10% sono nuovi trattati.

Indipendentemente dai fattori di rischio, 449 pazienti (28,2%) hanno una distanza dal target terapeutico (DDT) inferiore al 10%, 377 (23,7%) compresa tra il 10 e il 19%, 304 (19,1%) tra il 20 e il 29% e 462 (29,0%) superiore al 30% (**Tabella 1**).

Suddividendo tale popolazione in base alla presenza di fattori di rischio cardiovascolari (CV), 436 pazienti (27,4%) presentano un pregresso evento CV (con e senza diabete), 498 (31,3%) diabete, mentre 656 pazienti (41,2%) non presentano né un pregresso evento CV né diabete, collocandosi in prevenzione primaria (**Tabella 1**).

Tra i pazienti trattati con statine ad alta potenza che non risultano aderenti al trattamento, solo lo 0,06% (5 pazienti) hanno una determinazione delle CPK con un valore alterato (≥ 4 ULN).

Figura 1. Pazienti non a target lipidico nonostante un trattamento ottimale con statine ed ezetimibe

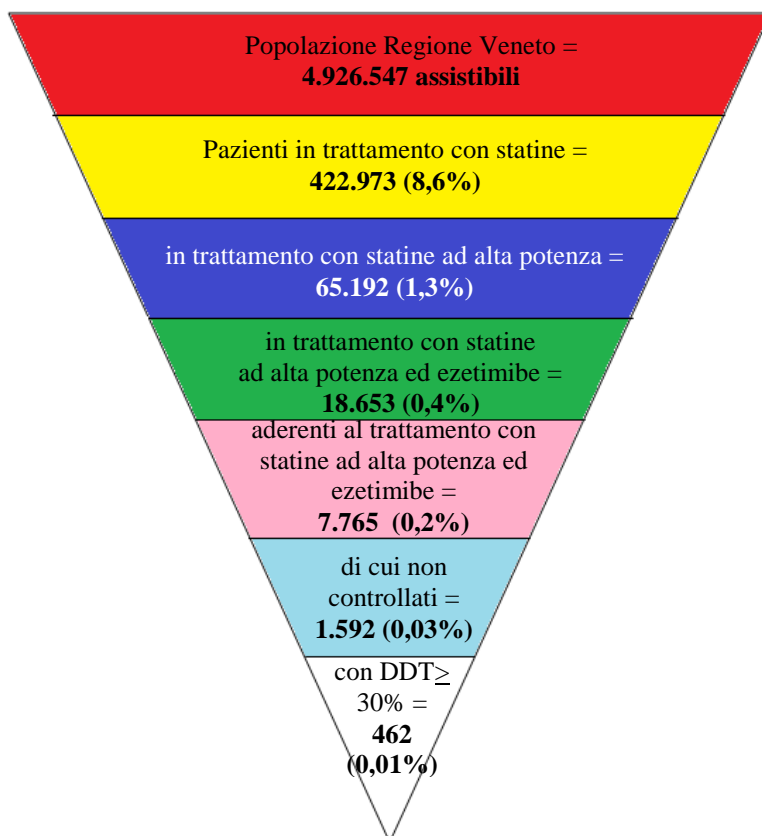


Tabella 1. Stratificazione dei pazienti non a target lipidico per distanza dal target (DDT) e fattori di rischio cardiovascolare

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

Quesito 1: Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, esistono differenze di efficacia e sicurezza tra evolocumab (Rephata®) ed alirocumab (Praluent®)?

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

Sulla base delle evidenze disponibili, evolocumab e alirocumab come terapie *add on* risultano avere un profilo di efficacia e sicurezza simile, dimostrando ciascuno la superiorità vs placebo o ezetimibe nel ridurre i livelli di C-LDL rispetto al basale (riduzioni tra circa il 40% e poco meno del 70%). Ad oggi, non è ancora stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza dei farmaci nella prevenzione cardiovascolare.

Raccomandazioni

Nei pazienti con ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote con livelli di C-LDL non controllati con le terapie standard e aventi un rischio cardiovascolare alto o molto alto, l'uso di evolocumab o di alirocumab può essere preso in considerazione come terapia *add on*.

Livello evidenze: I

Forza della raccomandazione: A

Nei pazienti con ipercolesterolemia non familiare con livelli di C-LDL non controllati con le terapie standard e aventi un rischio cardiovascolare molto alto, l'uso di evolocumab o di alirocumab può essere preso in considerazione come terapia *add on*.

Livello evidenze: I

Forza della raccomandazione: B

Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (aventi un rischio cardiovascolare alto o molto alto) o non familiare (aventi un rischio cardiovascolare molto alto) che si dimostrano intolleranti o non eleggibili alle statine, l'uso di evolocumab o di alirocumab in monoterapia o in associazione ad altri farmaci potrebbe essere preso in considerazione, sebbene esistano maggiori incertezze, date le scarse evidenze disponibili e i limiti metodologici degli studi.

Livello evidenze: I

Forza della raccomandazione: C

Commenti

Gli studi di fase III disponibili hanno dimostrato la superiorità di evolocumab (12 o 52 settimane) e di alirocumab (24 settimane) rispetto a placebo e/o ezetimibe, nel ridurre i livelli di C-LDL basale (endpoint primario di ciascuno studio) in associazione alla terapia ipolipemizzante di background in studi randomizzati e controllati (RCT) in circa 6.000⁴⁻⁷ e 5.000 pazienti⁸⁻¹⁴, rispettivamente, con ipercolesterolemia primaria non familiare o familiare eterozigote, con rischio cardiovascolare alto e molto alto e non controllati dalle terapie standard. Le riduzioni di C-LDL ottenute con i due farmaci, rispetto ai valori basali, sono comprese complessivamente tra circa il 40% e poco meno del 70%.

L'uso dei due farmaci in monoterapia è limitato a due RCT, uno per ciascun farmaco, condotti in 614 (evolocumab) e 103 (alirocumab) pazienti a rischio cardiovascolare alto, che hanno dimostrato la superiorità

vs ezetimibe nel ridurre il C-LDL (endpoint primario). L'entità di riduzione è stata del 55-57% con evolocumab¹⁵ e del 47% con alirocumab¹⁶. L'utilizzo dei due farmaci in pazienti intolleranti a statine è stato valutato in tre RCT, due per evolocumab (per un totale di 525 pazienti) e uno per alirocumab (314 pazienti), nei quali si è analizzata l'efficacia rispetto ad ezetimibe nel ridurre i livelli di C-LDL (endpoint primario). Nonostante una riduzione di circa il 53-56% con evolocumab¹⁷⁻¹⁹ e del 45% con alirocumab²⁰, l'impiego in questa popolazione rimane ancora da definire a causa dei limiti metodologici correlati principalmente alla difficoltà nell'individuare correttamente i pazienti intolleranti alle statine.

Gli eventi avversi più frequenti con entrambi i farmaci sono stati: infezioni respiratorie e urinarie; rinfaringite; sinusite; artralgia; mialgia; mal di testa; tremori; dolori muscolo-scheletrici, diarrea.

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

Studi comparativi tra evolocumab e alirocumab non sono presenti e pertanto eventuali differenze di efficacia, sicurezza e *place in therapy* non possono essere definite in modo rigoroso e conclusivo.

Sebbene la riduzione della concentrazione di C-LDL sia considerata un endpoint surrogato che fortemente correla con la valutazione degli outcome cardiovascolari, rimane ad oggi da chiarire il reale effetto di questi nuovi farmaci nel prevenire tali eventi^{21,22}.

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

Raccomandazione

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

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

Livello evidenze: I

Forza della raccomandazione: A

Commenti

I dati degli studi disponibili dimostrano l'effetto dei due nuovi anticorpi monoclonali esclusivamente attraverso la diminuzione dei valori di C-LDL; i risultati dei due studi FOURIER ed ODYSSEY che testano l'efficacia sulla prevenzione di eventi cardiovascolari saranno disponibili non prima del 2017^{21,22}.

Ad oggi pertanto:

- a) le statine rimangono la terapia di prima scelta²³ in quanto hanno dimostrato di ridurre del 21% il rischio annuale di eventi vascolari maggiori e del 24% il rischio annuale di eventi coronarici maggiori per ogni abbassamento di 40 mg/dl di C-LDL²⁴. La riduzione attesa di C-LDL dipende dalla potenza della statina somministrata e si attesta approssimativamente tra il 30-50% per una statina a moderata potenza e $\geq 50\%$ per una statina ad alta potenza²⁵;
- b) l'ezetimibe è il farmaco di seconda scelta da impiegare in associazione alle statine nel caso in cui non si riesca a raggiungere il target lipidico nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto²³. L'uso in monoterapia è rimborsato per i pazienti con intolleranza o con controindicazioni all'uso di statine. Nello studio IMPROVE-IT²⁶ condotto in 18.444 pazienti con sindrome coronarica acuta, ezetimibe in associazione a simvastatina ha dimostrato di ridurre i livelli di colesterolo LDL di un'ulteriore 17% rispetto alla sola simvastatina, evidenziando dopo 7 anni dall'inizio dello studio una riduzione del rischio assoluto di mortalità per cause cardiovascolari, eventi coronarici maggiori e ictus non fatale (endpoint composito) pari al 2% (HR

0,936; IC 95%, 0,89-0,99, p= 0.016);

c) i nuovi anticorpi monoclonali devono essere riservati solo ai pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote a rischio cardiovascolare alto o molto alto o da ipercolesterolemia non familiare a rischio cardiovascolare molto alto con valori di C-LDL che si discostano di almeno il 30% rispetto al valore target nonostante il corretto impiego di statine e di ezetimibe²⁷. In attesa della pubblicazione dei risultati sulla riduzione degli eventi cardiovascolari associati all'utilizzo degli inibitori della PCSK9, uno scostamento minimo del 30% rispetto al target lipidico permette di identificare in maniera sostenibile i pazienti che maggiormente beneficeranno della riduzione assoluta del colesterolo LDL determinata dalle nuove strategie terapeutiche.

E' riconosciuto che stesse dosi della medesima statina possono produrre differenti effetti in termini di diminuzione di C-LDL, così come stessi livelli di C-LDL possono essere raggiunti con durate di trattamento diverse^{28,29}. Queste diversità sembrano poter essere attribuibili a polimorfismi genetici con meccanismi ancora poco chiari²⁷. Il trattamento deve pertanto essere attuato alla massima dose tollerata di statina verificandone l'aderenza e i tempi di assunzione e ottimizzando altresì la dieta e lo stile di vita³⁰.

Intolleranza al trattamento con statine

Dall'analisi della letteratura risulta che su 83.858 pazienti trattati con 5 differenti statine, solo lo 0,11% dei pazienti ha accusato miosite e lo 0,016% rhabdmiolisi³¹. Per quanto riguarda le mialgie, a differenza delle miositi e rhabdmiolisi, la pratica clinica rileva un'incidenza che si aggira dal 5 al 10-15%^{31,32}.

Il rischio di miopatia può essere minimizzato individuando e monitorando i pazienti più vulnerabili ed evitando possibili interazioni farmacologiche dovute alla somministrazione concomitante di medicinali che inibiscono le proteine di trasporto (OATP, P-gp) e alcuni isoenzimi del CYP450 (come, ad esempio, ciclosporina, tacrolimus, macrolidi, antimicotici azolici, alcuni calcio antagonisti, inibitori delle proteasi dell'HIV).

Si evidenzia che nella maggior parte dei pazienti che riportano sintomi muscolari, il livello di CPK risulta normale o lievemente alterato (<4x ULN)³³. La CPK non può di conseguenza essere considerata un parametro sufficiente per identificare i pazienti intolleranti.

Numerosi eventi avversi associati all'uso di statine sono frequentemente dipendenti dal tipo di principio attivo somministrato; molti pazienti possono risultare intolleranti verso alcune statine sebbene non risultino intolleranti ad altre. L'intolleranza all'uso di statine deve quindi tenere in considerazione vari parametri quali la sintomatologia, il livello della CPK e gli effetti determinati dallo switch verso statine diverse³¹.

Secondo il documento di Consenso della Società Europea di Aterosclerosi, un paziente ad alto rischio cardiovascolare che presenta mialgia³³:

a. può continuare la terapia con statina se il livello di CPK <4x ULN;

b. deve sospendere per almeno un mese il trattamento con statina se il livello di CPK \geq 4x ULN. Se a seguito della sospensione il livello della CPK diminuisce, si può somministrare una statina alternativa o la medesima statina a un dosaggio più basso monitorando la CPK. Se il livello di CPK ritorna elevato, si deve tentare la somministrazione di una terza statina a basso dosaggio dopo un periodo di wash-out di almeno 1 mese³³.

Solo dopo il terzo tentativo il paziente può essere considerato intollerante al trattamento con statine.

Aderenza alla terapia con statine

Dalla letteratura risulta che il circa il 50% dei pazienti trattati con statine risulta non aderente alla terapia. L'aderenza alla terapia ha un impatto molto importante in termini di diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari (RR 0,85, IC 95%: 0,81-0,89) e della mortalità per qualsiasi causa (RR 0,55, IC 95%: 0,46-0,67)³⁴.

Le conseguenze della bassa adesione sono rappresentate sia dalla scarsità degli outcome clinici che dallo spreco delle risorse economiche per il sistema sanitario. L'aderenza deve pertanto essere assicurata dal paziente e monitorata dal medico (specialista in collaborazione con il medico di medicina generale) sulla base del controllo dei valori di C-LDL.

Valutazione della risposta al trattamento

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

cui:

a. il valore del C-LDL alla rivalutazione del sesto mese si sia ridotto di oltre il 30% rispetto al basale (valore registrato alla prima prescrizione), il paziente si considera *responder* al trattamento e la prescrizione può proseguire;

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

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di evolocumab ed alirocumab nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni con ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote o non familiare non sono state stabilite. La prescrizione non risulta pertanto giustificata.

Pazienti anziani (≥80 anni)

La popolazione anziana ≥80 anni non è stata arruolata negli studi clinici. Non ci sono quindi evidenze di efficacia e sicurezza su questa popolazione. Il medico è tenuto pertanto a valutare con attenzione rischi e benefici dell'avvio della terapia in questi pazienti, valutandone altresì la fragilità.

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

Le informazioni che dovrebbero essere richieste nel Piano Terapeutico Attivo sono di seguito indicate.

Dati anagrafici

- Età
- Sesso

Definizione del rischio

- Malattie cardiovascolari (infarto del miocardio, angina instabile, arteriopatie periferiche, malattia coronarica, by-pass aorto-coronarico)
o
- Dislipidemia familiare [Dutch Lipid Clinic Network Score (≥6)]
- Ipertensione severa
- Diabete
- Ictus
- Insufficienza renale cronica moderata e grave

Parametri clinici

- Colesterolo-LDL (che deve ridursi di almeno il 30% rispetto al valore registrato all'inizio della terapia)
- CPK

Terapia farmacologica attuale e pregressa

- Terapia con statine: sì/no
- Statina prescritta
- Dosaggio della statina
- Switch tra statine diverse (da bassa ad alta efficacia per ottimizzare il trattamento oppure tra tre statine diverse in caso di intolleranza)
- Ezetimibe
- Aderenza al trattamento

Commenti

Per farmaci innovativi e ad alto impatto di spesa, l'AIFA ha negli ultimi anni disposto l'impiego di Registri di monitoraggio e Piani Terapeutici web-based come strumenti sia per individuare il paziente eleggibile alla

terapia che per misurarne l'efficacia e la sicurezza, implementando altresì una serie di meccanismi di rimborso che tengono in considerazione l'effetto del farmaco nella *real life*.

Si ipotizza che anche il rimborso degli inibitori della proteina PCSK9 sarà vincolato alla compilazione di un Piano Terapeutico web-based in analogia ad altri farmaci ad alto costo di impiego cronico territoriale (nuovi anticoagulanti orali, incretine).

La compilazione dei Piani Terapeutici richiede tempo ai prescrittori per inserire le numerose informazioni che non sono peraltro verificabili; non è quindi possibile per le Regioni verificare l'appropriatezza prescrittiva.

I nuovi farmaci inibitori di PCSK9 potrebbero rappresentare l'occasione per sperimentare un nuovo modello di Piano Terapeutico web-based, denominato Piano Terapeutico "Attivo" (PTA), implementato utilizzando i flussi amministrativi correnti (anagrafe assistibili, farmaceutica, ricoveri, esenzioni, specialistica e diagnostica ambulatoriale) integrati, nel caso degli inibitori della proteina PCSK9, con i dati di laboratorio, per altre tipologia di farmaci anche con l'anatomia patologia e la radiologia.

Tale PTA per poter essere realizzato parte dal presupposto che la quasi totalità delle informazioni richieste siano recuperabili dai flussi amministrativi e/o da altri database clinici e che il contributo da parte del medico prescrittore in termini di compilazione sia ridotto al minimo. All'atto della prescrizione, il clinico, collegandosi ad un'apposita pagina web dedicata (regionale, AIFA), semplicemente richiamando il codice fiscale del paziente si troverà la scheda già compilata e di conseguenza la possibilità o meno di poter prescrivere gli inibitori della proteina PCSK9 in base alla tipologia di paziente. Tale soluzione permetterà anche un maggior controllo dell'appropriatezza prescrittiva in quanto alcune informazioni rilevanti per la prescrivibilità del farmaco (per esempio, l'aderenza al trattamento) risulteranno definite con accuratezza in quanto saranno calcolate automaticamente mediante i flussi amministrativi rispetto all'inserimento manuale di un dato riportato dal paziente al momento della visita. Inoltre, la pre-compilazione della scheda di inserimento dati con tutte le informazioni disponibili nei flussi amministrativi ridurrà gli oneri di inserimento da parte del medico prescrittore e permetterà una immediata integrabilità dei dati inseriti dal prescrittore con le informazioni contenute nei flussi amministrativi.

Nel caso in cui i flussi e le informazioni necessarie alla compilazione del PTA non fossero disponibili, il medico dovrà attenersi alla consueta compilazione inserendo manualmente i dati richiesti.

Appare appropriato considerare che le visite di follow-up e il rinnovo delle prescrizioni debbano seguire la seguente periodicità:

- Visita di inizio terapia: prima prescrizione valida per 6 mesi.
- I follow-up al mese 6: rinnovo della prescrizione per 6 mesi.
- II follow-up al mese 12: rinnovo della prescrizione per 12 mesi.
- Visita di follow-up e rinnovo ogni 12 mesi.

A ciascuna visita di follow-up dovrà essere disponibile un dosaggio del C-LDL effettuato nelle 2 settimane precedenti. Se ad una qualsiasi visita di follow-up il dosaggio del C-LDL non risultasse inferiore al 30% rispetto al valore registrato alla visita di inizio della terapia, il successivo follow-up dovrà essere effettuato non oltre 6 mesi dalla visita stessa per valutare la prosecuzione della terapia.

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

Commenti

Vista la necessità di garantire la corretta identificazione del paziente da trattare, la Regione individuerà, nel rispetto degli specialisti identificati da AIFA ai fini prescrittivi - cardiologo, endocrinologo e internista – i Centri che saranno autorizzati alla prescrizione.

E' inoltre necessaria:

- la definizione, da parte delle singole Aziende Sanitarie, di precisi percorsi organizzativi che prevedano anche momenti di formazione e audit condivisi tra tutti gli attori del sistema;
- la condivisione delle informazioni cliniche dei pazienti e dei follow-up tra i Medici di Medicina Generale e gli specialisti autorizzati alla prescrizione, anche attraverso sistemi informatizzati;

- l'istituzione, in ogni Azienda Sanitaria, di un Team multidisciplinare che veda rappresentate le Unità Operative autorizzate alla prescrizione dei nuovi farmaci per l'ipercolesterolemia, i Servizi Farmaceutici Territoriali, Ospedalieri e la Medicina di Base. Il coordinatore del Team multidisciplinare dovrà essere nominato su indicazione del Direttore Generale. Le Aziende Ospedaliere e gli IRCSS si rapportheranno a livello sovraziendale per definire e condividere il percorso organizzativo in termini di presa in carico e monitoraggio dei pazienti ma anche per quanto concerne la spesa.

Di seguito i compiti del Team multidisciplinare:

- monitorare il numero di pazienti in trattamento e verificare l'adesione ai criteri AIFA e alle linee di indirizzo regionali;
- analizzare, in collaborazione con il Responsabile della farmacovigilanza, i casi di sospensione e di abbandono della terapia nonché l'eventuale comparsa di eventi avversi potenzialmente correlati all'uso dei medicinali in oggetto;
- garantire che le Unità autorizzate alla prescrizione si facciano carico, in stretta collaborazione con i Medici di Medicina Generale, anche del follow-up dei pazienti;
- curare la formazione dei prescrittori, dei medici di base e l'educazione dei pazienti, anche per quanto riguarda la gestione corretta della terapia con statine;
- monitorare la spesa farmaceutica dei nuovi farmaci.

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

Indicatore 1

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che non risultino aderenti ad almeno 6 mesi di terapia con statine ad alta potenza o che non presentino una distanza dal target terapeutico superiore al 30% (eventuali prescrizioni in eccesso rispetto all'indicazione).

Indicatore 2

Percentuale di pazienti non avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che risultano aderenti ad almeno 6 mesi di terapia con statine ad alta potenza e che presentano una distanza dal target terapeutico superiore al 30% (eventuali prescrizioni in difetto rispetto all'indicazione).

Indicatore 3

Percentuale di pazienti non avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che presentano una distanza dal target terapeutico superiore al 30% e alterazione delle CPK ≥ 4 volte il limite normale in corso di trattamento con statine o almeno 3 prescrizioni di statine differenti nei 12 mesi precedenti (eventuali prescrizioni in difetto rispetto all'indicazione).

Indicatore 4

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

Indicatore 5

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

Metodologia di calcolo dell'indicatore

Indicatore 1

numeratore = pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che non risultano aderenti ad almeno 6 mesi di terapia con statine ad alta potenza e che non presentano una distanza dal target superiore al 30%
denominatore = pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9

Indicatore 2

numeratore = pazienti non avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che risultano aderenti ad almeno 6 mesi di terapia con statine ad alta potenza e che presentano una distanza dal target superiore al 30%
denominatore = pazienti che risultano aderenti ad almeno 6 mesi di terapia con statine ad alta potenza e che presentano una distanza dal target superiore al 30%

Indicatore 3

numeratore = pazienti non avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che presentano una distanza dal target superiore al 30% e un'alterazione ≥ 4 ULN della CPK in corso di trattamento con statine o almeno 3 prescrizioni di statine differenti nei 12 mesi precedenti
denominatore = pazienti che presentano una distanza dal target superiore al 30% e un'alterazione delle CPK in corso di trattamento con statine ≥ 4 ULN o almeno 3 prescrizioni di statine nei 12 mesi precedenti

Indicatore 4

numeratore= pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che alla prima visita di follow-up non raggiungono una riduzione di C-LDL di almeno il 30% rispetto al basale
denominatore= pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9

Indicatore 5

numeratore= pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che ad una visita di follow-up presentano un valore di C-LDL superiore di 30 mg/dl rispetto al dosaggio osservato alla visita precedente
denominatore= pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9

Bibliografia

1. Averna M, et al. Linee guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013; Suppl. 1.
2. Banach et al. Statin-Intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015; 1: 1-23.
3. Mampuya WM ,et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland clinic experience. *Am Heart J* 2013; 166: 597-603.
4. Robinson JG et. al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870-82.
5. Blom DJ et al. A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *NEJM* 2014; 370: 1809-19.
6. Raal PFJ et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331-40.
7. Sabatine MS et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *NEJM* 2015; 372: 1500-9.
8. JJP et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Hearh J* 2015; 36: 2996-3003.
9. <https://clinicaltrials.gov>. Studio NCT01617655 (ultimo accesso aprile 2016).
10. Kereiakes DJ et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Hearh J* 2015; 169: 906-15.e13.
11. Cannon CP et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Hearh J* 2015; 36: 1186-94.
12. Robinson JG et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *NEJM* 2015; 372: 1489-99.
13. Bays H et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3140-8.
14. Farnier M et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016; 244: 138-46.

15. Koren MJ et al. Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase III Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2531-40.
16. Roth EM et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: Results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014; 176: 55-61.
17. Stroes E et al. Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance. The GAUSS-2 Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541-8.
18. Nissen SE et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance. The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; doi:10.1001/jama.2016.3608
19. Nissen SE et al. Comparison of PCSK9 inhibitor evolocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients: design of the goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin-intolerant subjects 3 (GAUSS-3) trial. *Clin Cardiol* 2016; 39: 137-44.
20. Moriarty PM et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J of Clin Lipidol* 2015; 9: 758-69.
21. Langslet G et al. Evolocumab (AMG 145) for primary hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 477-88.
22. Schwartz GG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682-9.
23. Modifica alla Nota 13 di cui alla determina del 26 marzo 2013 (GU n. 156 del 8.07.2014).
24. CTT Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and woman: meta-analysis of individual data from 174000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-405.
25. Stone NJ et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Inter Med* 2014; 160: 339-43.
26. Cannon CP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *NEJM* 2015; 372: 2387-97.
27. Jacobson TA et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J of Clin Lipidol* 2015; 9: S1-S122.
28. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1057-66.
29. Reiner Z et al. EUROASPIRE III study group. Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: findings from the EUROASPIRE III survey. *Atherosclerosis* 2013; 231: 300-7.
30. Cartabellotta A et al. Linee guida per la valutazione del rischio cardiovascolare e la terapia ipocolesterolemizzante. *Evidence* 2015; 7: e1000106.
31. Cornier MA and Eckel RH. Non-traditional dosing of statins in statin-intolerant patients – Is it worth a try? *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 475.
32. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2012; 32: 1769-818.
33. Stroes ES et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European atherosclerosis society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *European Heart J* 2015; 36: 1012-22.
34. Chowdhury R et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940-8.

Allegato 1

Metodologia per l'identificazione della popolazione eleggibile al trattamento con i-PCSK9 in figura 1

Criteri di inclusione

Per identificare i pazienti che nonostante un adeguato trattamento ipolipemizzante non riescono a raggiungere il valore target di LDL ottimale per il livello di rischio, è stata effettuata una valutazione utilizzando il database *OsMed Health-DB* che, oltre ai flussi amministrativi, include, per una quota di pazienti (campione di 990.000 assistibili), i dati di laboratorio relativi al dosaggio delle LDL.

Tutti gli assistibili che nel periodo 1 gennaio 2012 - 31 dicembre 2014 (*periodo di inclusione*) hanno effettuato una rilevazione di colesterolo LDL. La data dell'ultima rilevazione nel periodo di inclusione è stata definita come *data indice*. Per gli assistibili senza rilevazione di colesterolo all'interno del *periodo di inclusione*, la *data indice* è stata posta al 31 dicembre 2014.

Definizioni utilizzate per le analisi in figura 1

Trattati con terapia ipolipemizzante: almeno una prescrizione di Inibitori della HMG CoA reduttasi (codici ATC A10AA) o Inibitori della HMG CoA reduttasi in associazione con altre sostanze modificatrici dei lipidi (codici ATC C10BA) nei 6 mesi precedenti la data di inclusione.

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

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

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

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

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

Pregresso evento CV: presenza di almeno un ricovero ospedaliero con diagnosi di malattia ischemica del cuore (codici ICD9 410-414), scompenso cardiaco (codice ICD9: 428), malattia cerebrovascolare (codici ICD9 430-438), malattie delle arterie (codice ICD9 440; 443) o angioplastica coronarica percutanea (PTCA, codice ICD9 V4582, codici procedurali 0066, 3609) nei 12 mesi precedenti alla data indice.

Diabete mellito: presenza di almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (codice ATC A10) oppure di almeno un ricovero ospedaliero con diagnosi di diabete (codice ICD9 250) nei 12 mesi precedenti alla data indice.

Prevenzione primaria: pazienti senza pregresso evento CV o diabete mellito.