

LAVORO ORIGINALE**STUDIO DI COSTO-EFFICACIA
SULL'IMPIEGO DEGLI INIBITORI
DI PCSK9 IN TOSCANA -
STUDIO CERTI****Cost-effectiveness study on the use of
PCSK9 inhibitors in Tuscany - CERTI Study**

**TIZIANA SAMPIETRO¹, FRANCESCO SBRANA¹, FEDERICO BIGAZZI¹,
BEATRICE DAL PINO¹, ELISABETTA VOLPI², GIUSEPPA LO SURDO²,
ANDREA RIPOLI¹, ROSA GINI³, STEFANIA BIAGINI², CERTI STUDY GROUP***

¹UO Lipoferesi, Centro di riferimento regionale per la diagnosi e il trattamento delle dislipidemie ereditarie, Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Pisa;

²UO Farmaceutica Ospedaliera, Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Massa;

³Epidemiology Unit, Regional Agency for Healthcare Services of Tuscany, Florence;

*Elenco dei Centri partecipanti allo studio a pagina 45

SUMMARY

Background. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) inhibitors were recently approved for lowering low-density lipoprotein cholesterol in heterozygous Familial Hypercholesterolemia (FH) or atherosclerotic cardiovascular disease, especially in patients where current standard care is not tolerated or ineffective. However, their long-term effect and cost-effectiveness have not yet well established. Aim of study is to evaluate, at regional level, safety, tolerability and effect on Italian health care spending of PCSK9 inhibitors.

Study design. This observational, prospective, no-profit study will be conducted in 24 Tuscany sites. It will involve 9,000 patients eligible for treatment with PCSK9 inhibitors according to the Italian Medicines Agency (AIFA) criteria and it is expected to last 10 years.

This protocol will collect, through an electronic case report form, the following data: 1) PCSK9 inhibitors cost-effectiveness at 3-5 years, 2) efficiency in LDL reduction, 3) record of major cardiovascular events, 4) monitor the adherence to therapy, 5) information about pharmaco-vigilance.

Conclusions. This study provides an opportunity to build a network for collect and integrate PCSK9 inhibitors information's about prescriptions and cost-effectiveness.

Keywords: *Cost-effectiveness study, PCSK9 inhibitors, familial hypercholesterolemia, adherence to therapy, cardiovascular prevention.*

Indirizzo per la corrispondenza

Tiziana Sampietro

U.O. Lipoapheresis and Center for Inherited Dyslipidemias

Fondazione Toscana Gabriele Monasterio

Via Moruzzi, 1 - 56124 Pisa

E-mail: tiziana.sampietro@ftgm.it

Studio CERTI - Costo Efficacia Regione Toscana terapia inibitori PCSK9

Ogni innovazione terapeutica è anche occasione per rifare il punto sullo stato dell'arte delle malattie per le quali le terapie sono state disegnate. L'introduzione degli inibitori del PCSK9 è giusto una di queste occasioni.

Nella Regione Toscana è stata occasione, sin dalla prima approvazione AIFA, nel luglio 2017 per disegnare uno studio di costo efficacia sull'uso di questi nuovi farmaci.

Il valore intrinseco di studi come questo è certo anche quello di una fotografia, benché parziale, della capacità attuale del Sistema Sanitario Regionale della cosiddetta governance delle Ipercolesterolemie Familiari, notoriamente misconosciute.

I risultati fin qui ottenuti saranno utile occasione di aggiornamento e di riflessione.

Premesse

L'allarme circa la crescita della spesa sanitaria e soprattutto quella farmaceutica, anche lipidologica, è largamente condiviso. Secondo la previsione di Victoria Hudson riportata in una recente pubblicazione sulla rivista *Nature*, la spesa per i farmaci per le dislipidemie passerà da circa 16 miliardi nel 2014 a 29 miliardi nel 2021 (USA, Giappone, Francia Germania, Spagna, Italia e Inghilterra), cioè quasi il doppio in soli sette anni (1). Sarebbe molto utile osservare se queste previsioni si sono verificate dal 2014 ad oggi. Da qualche anno si è aperta l'era post statine grazie all'introduzione di nuovi farmaci: Mipomersen, Lomitapide e inibitori del PCSK9. Tre nuove categorie di farmaci disegnati sui difetti ereditari del metabolismo del colesterolo.

Il mipomersen non ha avuto l'approvazione dell'EMA. Il Lomitapide ha indicazione per la forma più rara dell'Ipercolesterole-

Obiettivo delle linee di indirizzo

Il presente documento si pone i seguenti obiettivi:

- Valutare l'epidemiologia dell'ipercolesterolemia primaria nel contesto regionale;
- Analizzare le evidenze di efficacia e sicurezza dei due nuovi PCSK9 inibitori individuando i pazienti che potrebbero beneficiare di tali trattamenti;
- Analizzare le caratteristiche che dovrebbero possedere i centri prescrittori di tali farmaci;
- Promuovere a livello regionale uno studio osservazionale no-profit, prospettico, multicentrico sugli inibitori di PCSK9;
- Individuare indicatori di monitoraggio per l'appropriatezza prescrittiva;
- Monitoraggio della spesa.

lemia Familiare Omozigote (HoFH), la cui frequenza è di un soggetto per milione di abitanti; in Italia, la Sardegna è la regione con maggior frequenza. Il costo annuale di mipomersen è di oltre 200.000 euro, mentre per la terapia con Lipoprotein-afèresi è di circa 36.000 euro l'anno. L'unico paziente con HoFH in Toscana è in trattamento presso la Fondazione Toscana Gabriele Monasterio ed ha iniziato il Lomitapide, in aggiunta alla Lipoprotein-afèresi, essendo il difetto genetico difficilmente trattabile con altri farmaci.

Gli inibitori del PCSK9 sono sicuramente l'innovazione terapeutica a maggior impatto per costo, indicazioni, ed efficacia terapeutica. Sono farmaci biologici, anticorpi monoclonali contro una proteina di regolazione del metabolismo del colesterolo. Il meccanismo d'azione è nuovo rispetto ai farmaci precedenti. Hanno dimostrato negli studi registrativi grande efficacia e altrettanta tollerabilità. Maneggevoli da parte del medico e dei pazienti, si somministrano per via sottocutanea, una o due volte al mese (2-22).

Per tutti i pazienti con dislipidemia familiare che necessitano di trattamento e

non rispondono o non tollerano le statine ad alta efficacia associate o meno a ezetimibe, gli inibitori del PCSK9 costituiscono un'imprescindibile opzione terapeutica (4, 5, 16, 20, 23).

Le risorse allocate alla spesa di questi e/o altri farmaci similari, anche di prossima approvazione, andrebbero pesate non solo confrontandole con il costo diretto, ma anche sul valore prodotto. Questo valore comprende e valuta la spesa nell'ottica delle vite salvate, eventi cardiovascolari ed ospedalizzazioni evitate, procedure ed interventi risparmiati. L'assenza di benefici tangibili per le risorse impiegate non ne giustificerebbe l'impiego. Perché il valore atteso si traduca in valore effettivo occorre che il farmaco venga impiegato nel paziente e nel contesto più appropriato.

Gli inibitori del PCSK9

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 alla proteina PCSK9 impedendo che questa 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 (4, 8). Il conseguente aumento dei livelli epatici dei recettori delle LDL ne aumenta la captazione diminuendo la concentrazione del colesterolo LDL circolante. Si riportano di seguito le *indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) autorizzate e rimborsate dal SSN (piano terapeutico web-based)* (24-28):

Repatha® - evolocumab

- Pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare omozigote.
- In prevenzione primaria in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.
- In prevenzione secondaria in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C ≥100 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.

Praluent® - alirocumab

- In prevenzione primaria in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.
- In prevenzione secondaria in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C ≥100 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.

Studi comparativi tra evolocumab e alirocumab non sono presenti e pertanto non possono essere definite differenze in termini di efficacia e sicurezza. 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%) (5, 16, 19, 20). Recentemente è stato pubblicato un trial che evidenzia la sicurezza d'impiego a breve termine di evolocumab e una riduzione di eventi aggiuntiva a quella garantita dalla terapia standard in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare (26).

Al momento della stesura del presente documento, *Repatha*[®] e *Praluent*[®] risultano classificati come di seguito indicato:

- Repatha fascia A (DETERMINA AIFA 1° febbraio 2017 Classificazione del medicinale per uso umano «Repatha», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. Determina n. 172/2017, GU Serie Generale n. 31 del 7-2-2017).
- Praluent fascia A (DETERMINA AIFA 16 febbraio 2017 Classificazione del medicinale per uso umano «Praluent» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. Determina n. 256/2017, GU Serie Generale n. 54 del 6-3-2017).

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. La prescrivibilità degli inibitori della proteina PCSK9 è quindi vincolata alla compilazione di un Piano Terapeutico web-based.

Le Linee Guida e le Società Scientifiche

I nuovi farmaci per il colesterolo sono oggetto privilegiato di una campagna di educazione delle più autorevoli società scientifiche del mondo (AHA - American

Heart Association, ACC - American College of Cardiology, ESC - European Society of Cardiology, EAS - European Atherosclerosis Society). Dal 2011 le società europee di cardiologia e di aterosclerosi hanno iniziato a diffondere linee guida indipendenti da quelle americane. Secondo le linee guida Europee, nei pazienti con un profilo di rischio basso è sufficiente tenere il colesterolo sotto i livelli di 115 mg/dl, mentre chi è ad elevato rischio deve tenere il colesterolo sotto i 100 mg/dl e infine chi è ad altissimo rischio cardiovascolare dovrebbe tenere il colesterolo sotto 70 mg/dl. La Società Europea di Cardiologia cataloga la popolazione in 4 diverse categorie a rischio di eventi cardiovascolari e le raccomandazioni per il controllo lipidico di tali soggetti (27). Coloro che hanno già sofferto un evento sono equiparati a quelli con mortalità superiore o uguale al 10% in 10 anni.

I costi economici

Le previsioni di mercato dei farmaci che inibiscono il PCSK9 sono quelle di un

Repatha [®] (Evolocumab)	Costo/mese (s/IVA)	Costo/anno (s/IVA)
	Euro (€)	Euro (€)
140 mg ogni 2 settimane (2 fl/mese)	€ 392,30	€ 4.707,60
420 mg/mese (3 fl da 140 mg/mese)	€ 588,45	€ 7.061,40
420 mg ogni 2 settimane (6fl da 140 mg/mese)	€ 1.176,90	€ 14.122,80

Praluent [®] (Alirocumab)	Costo/mese (s/IVA)	Costo/anno (s/IVA)
	Euro (€)	Euro (€)
75 mg ogni 2 settimane (2 fl/mese)	€ 363,88	€ 4.366,56
150 mg ogni 2 settimane (2 fl da 150 mg/mese)	€ 363,88	€ 4.366,56

notevole incremento nei prossimi anni. Si tratta di una innovazione terapeutica potenzialmente in grado di controllare efficacemente la colesterolemia garantendo i *target* raccomandati. La Rivista *Nature* prevede in questo ambito terapeutico uno scenario di farmacoeconomia plausibile (1).

Analizziamo di seguito i costi attuali previsti per gli inibitori di PCSK9:

Repatha[®] (*Evolocumab*)

- Indicazione: ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista negli adulti.
- Posologia: 140 mg ogni 2 settimane (o 420 mg una volta/mese).
- Indicazione: ipercolesterolemia familiare omozigote in adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni.
- Posologia: 420 mg una volta/mese; se non sufficiente 420 mg ogni 2 settimane.

- Confezione: 2 penne 140 mg = 392,30 € s/IVA; prezzo unitario s/IVA 196,15 €/penna

Praluent[®] (*Alirocumab*)

- Indicazione: ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista.
- Posologia: 75 mg ogni 2 settimane o 150 mg ogni 2 settimane.
- Confezione: 2 penne 75 mg = 363,88 € s/IVA; prezzo unitario s/IVA 181,94 €/penna

I prezzi soprariportati sono quelli attualmente contrattualizzati da ESTAR (05/2017) e sono quindi soggetti a variazioni in base ai volumi di acquisto. In linea generale per la scelta del principio attivo si ricorda che a parità di indicazioni cliniche è necessario fare riferimento all'algoritmo riportato nella *Figura 1*.

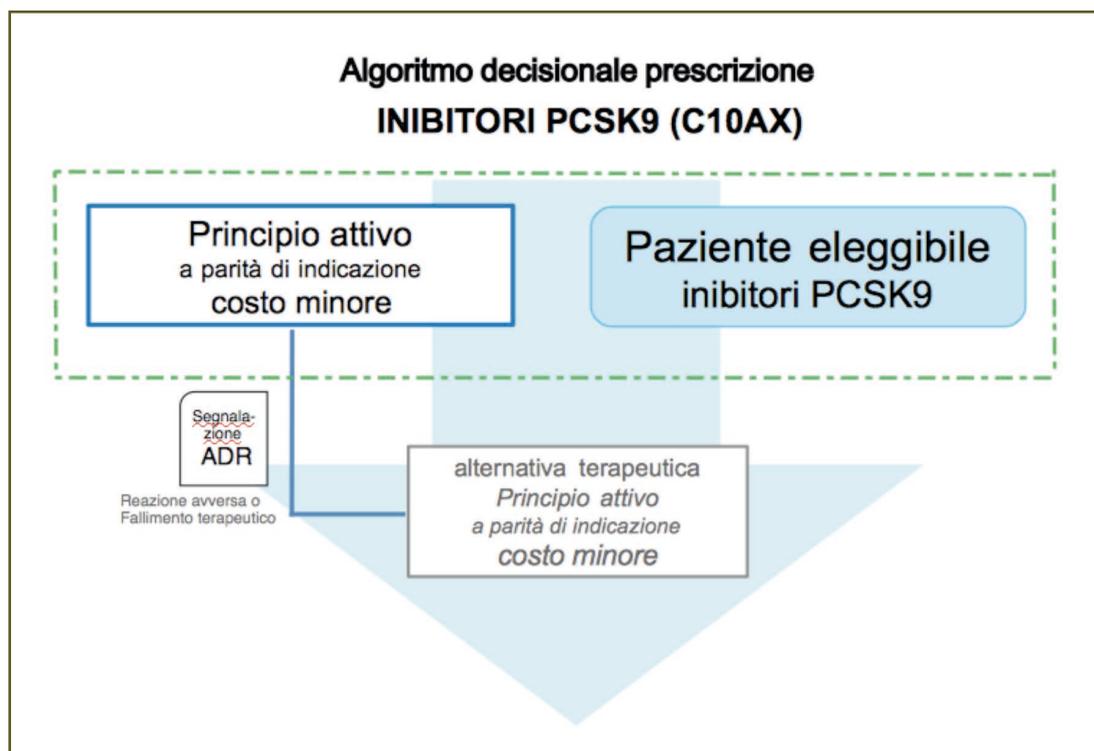


Figura 1 - Algoritmo di riferimento per la prescrizione di PCSK9 inibitori.

Il "colesterolo alto" dimensione del problema

Come già sottolineato, i valori indicati dalle linee guida europee ed americane definiscono direttamente la dimensione della popolazione da trattare, come è successo con le statine. Le indicazioni del National Cholesterol Education Program (NCEP) dell'NIH degli anni '90 prefiguravano l'uso di statine per 13 milioni di americani, quelle del 2001 per 36 milioni e quelle 2004 per 40 milioni. Quindi le linee guida sarebbero il luogo principe del governo della domanda (29, 30). In Italia il Progetto Cuore, svolto in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (www.cuore.iss.it) offre alcuni dati aggiornati al 2008 di prevalenza dell'ipercolesterolemia sulla popolazione italiana, suggerendo un trend in aumento sia per i soggetti di sesso maschile che femminile.

Il paradosso del problema colesterolo nella Medicina attuale tra disease mongering, fattori di rischio e malattie negate

Le dislipidemie ereditarie sono le malattie genetiche più frequenti, la maggior parte di esse è a trasmissione autosomica dominante. Questa caratteristica le rende oggetto di prevenzione e diagnosi precoce; rendono conto del 75% delle *malattie cardiovascolari* (infarto, bypass, ictus angina, etc.) in età prematura (<65 negli uomini e 55 nelle donne), cioè la fascia di età a maggior impatto socio sanitario. In questi casi, la dislipidemia è la malattia primaria e la malattia cardiovascolare è la malattia secondaria. Nonostante l'alta frequenza di queste malattie, nella cultura medica e nell'opinione pubblica dominante queste sono misconosciute e mal curate. Non ci sono servizi sanitari dedicati, se non pochi centri specialistici di assistenza e ricerca. Per chiarire, basterebbe immaginare il diabete curato in pochi centri e

dedurre che la stragrande maggioranza dei diabetici sarebbero, in questa situazione, misconosciuti e mal curati (come avviene oggi ai soggetti dislipidemic). Secondo l'ultimo statement dell'European Atherosclerosis Society (EAS) sulle dislipidemie, l'ipercolesterolemia familiare è diagnosticata solo 1 volta su 100. Molto recentemente, proprio grazie agli inibitori di PCSK9, forse a giustificazione dell'alto costo, la linea culturale attuale di case farmaceutiche e società scientifiche tende a dare importanza, per la prima volta, alla diagnosi (queste malattie si conoscono dal 1974 - almeno per il loro difetto molecolare e la loro trasmissione genetica). La cogenza terapeutica di queste condizioni cliniche (curare il colesterolo per ridurre la malattia cardiovascolare) è un efficiente grimaldello per estenderla al maggior numero possibile di soggetti.

Ma quanti sono gli ipercolesterolemici? L'occhio con cui si guarda al fenomeno è strabico:

- si riconosce una prevalenza del fattore di rischio colesterolo del 20% della popolazione generale (12 milioni di Italiani);
- si pensa che le forme familiari siano rare;
- da una parte il trattamento dell'ipercolesterolemia viene indicato come un imperativo terapeutico, dall'altra si misconoscono le malattie specifiche ad essa correlate;
- ai medici di base si indica una volta l'anno l'intervallo accettabile per misurare i lipidi nel sangue (dovrebbe essere una misura di efficacia e tollerabilità di farmaci - anche costosi - come gli inibitori di PCSK9);
- la prestazione per dislipidemia è sparita dall'elenco dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) per cui tale visita non può più essere prescritta elettronicamente.

Alla luce di quanto descritto risulta quindi complesso stimare il numero di pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento con questi nuovi farmaci a disposizione del medico specialista.

Le evidenze dei trial clinici sul colesterolo quale fattore di rischio modificabile

Il rischio cardiovascolare si compone di più dimensioni e comprende fattori modificabili e non. Accanto al controllo del diabete, la sospensione del fumo e la promozione di uno stile di vita sano, il controllo della colesterolemia si è dimostrato uno straordinario *target* per la farmacologia, ottenendo nel corso degli anni una progressiva e sostenuta riduzione di eventi. Basti pensare che negli ultimi 10 anni l'incidenza di nuovi casi di infarto e la mortalità cardiovascolare si è ridotta del 40% nel mondo occidentale (29-31). Nel corso degli anni i valori di colesterolemia che sono oggetto di attenzione da parte del Medico si sono progressivamente abbassati. A lungo si è dibattuto se la riduzione dei valori di colesterolo LDL fosse il solo ed unico elemento che spiegasse i solidi risultati dei trial che hanno visto le statine ridurre drasticamente gli eventi. Ad oggi, dopo gli studi più recenti la tesi prevalente vede la riduzione di LDL quale intervento più efficace. L'aspetto più rilevante è tuttavia aver identificato senza ombra di dubbio che in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, quale coloro che hanno avuto un infarto del miocardio, subito una rivascolarizzazione, sofferto di un ictus od affetti da gravi comorbidità quali il diabete tipo 2 complicato o l'insufficienza renale cronica, la riduzione della colesterolemia costituisce un obiettivo che è parte irrinunciabile della prevenzione di nuovi eventi (32). Resta aperta per categorie a minor rischio o pazienti molto anziani la discussione del beneficio di ridurre in modo importante la colesterolemia. Altrettanto importante è la

possibilità di intercettare pazienti affetti da forme familiari di ipercolesterolemia attraverso il riconoscimento di familiari che hanno sofferto un evento in occasione del ricovero. Auspicabile estendere lo studio del profilo lipidico ai familiari di primo grado.

Studio di farmaco utilizzazione per l'ipercolesterolemia in Regione Toscana

Lo studio di farmaco utilizzazione che l'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) della Regione Toscana ha effettuato per il Tavolo Regionale sulla Linea Cardiovascolare ha avuto lo scopo di descrivere l'utilizzo dei farmaci per l'ipercolesterolemia nella popolazione toscana nell'arco di 10 anni, tra il 2007 e il 2016, per:

1. descrivere l'andamento nel tempo del primo anno di terapia, per valutare l'evoluzione del comportamento prescrittivo e dell'accettabilità della terapia da parte dei pazienti;
2. descrivere la prevalenza al 2016 di soggetti trattati e non trattati benché con una pregressa indicazione al trattamento, per analizzare il fenomeno del sotto trattamento;
3. descrivere la popolazione potenzialmente eleggibile per il trattamento con i nuovi farmaci.

Per quanto riguarda il primo obiettivo, il risultato è mostrato nella *Figura 2*.

Circa 43.300 persone ogni anno hanno cominciato la terapia con statine dal 2007 al 2015. Ogni anno meno del 40% ha assunto il farmaco con regolarità, mentre più del 20% dei trattati ha preso una sola prescrizione. Quest'ultimo gruppo poteva essere costituito da persone intolleranti o che non avevano una vera indicazione all'utilizzo, ma il gruppo restante è quello che desta più preoccupazione: ha seguito il trattamento in modo sporadico, costituen-

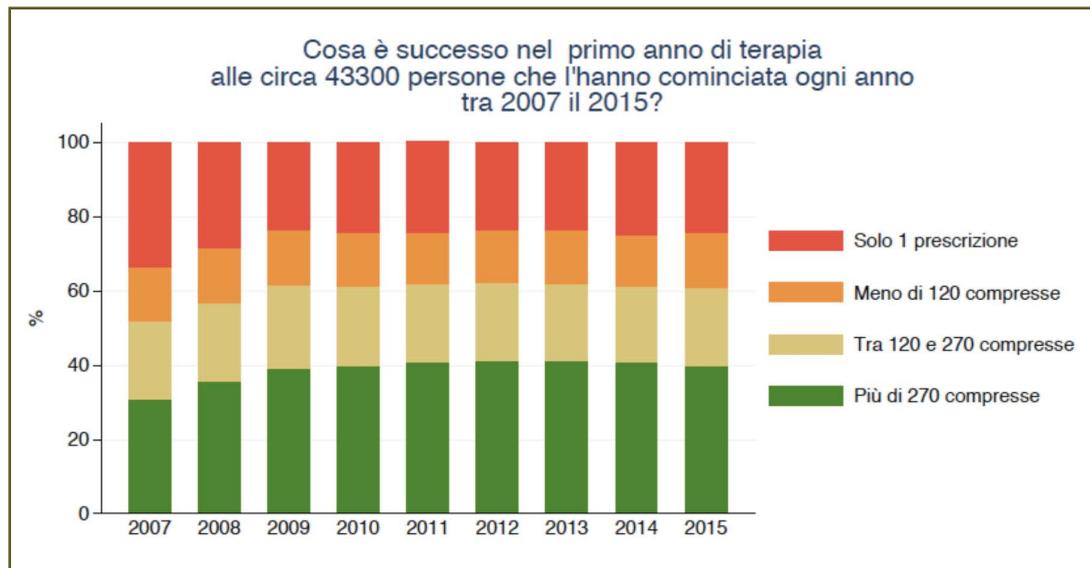


Figura 2 - Studio di farmaco utilizzazione di ARS sull'utilizzo dei farmaci per l'ipercolesterolemia nella popolazione toscana tra il 2007 e il 2016.

do una spesa che non è stata associata a una efficacia terapeutica.

I dati di ARS sembrano confermare quanto indicato dalla letteratura, ovvero

che 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

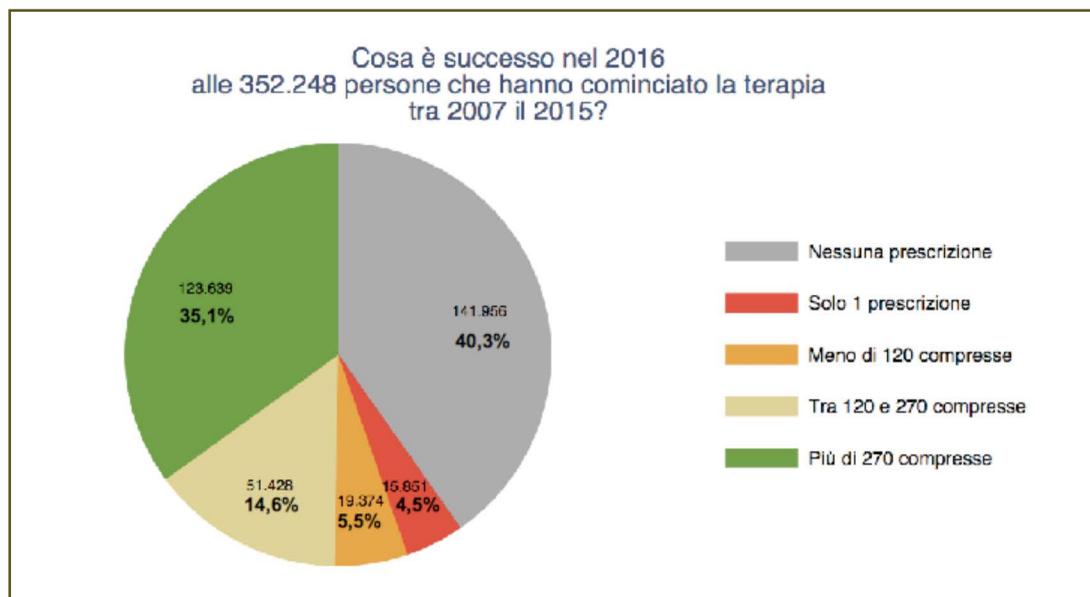


Figura 3 - Pazienti in trattamento al 31/12/2016 tra coloro che hanno iniziato una terapia per l'ipercolesterolemia nella popolazione toscana tra il 2007 e il 2015.

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).

Il trattamento nel 2016 delle 352.000 persone documentate nella figura precedente e sopravvissute è illustrato nella *Figura 3*.

Come si nota, solo un terzo di questi pazienti ha seguito un trattamento completo. Quasi la metà non è stata trattata affatto, e anche in questo caso una frazione molto ampia, quasi 100.000 pazienti, è stata trattata ma in modo insufficiente.

Riassumendo, i primi risultati dello studio dell'ARS mostrano un sottotrattamento con la terapia già disponibile *secondo le linee guida attuali*.

Dallo studio di farmaco utilizzazione dell'ARS, è emerso che i soggetti residenti in Regione Toscana in trattamento con farmaci per l'ipercolesterolemia primaria al 31/12/2016 erano 248.806. Tra questi, i soggetti con codice di esenzione per ipercolesterolemia familiare erano 9.703 (3.9%). Dei 248.806 in trattamento con farmaci per l'ipercolesterolemia primaria al 31/12/2016, 32.857 erano in trattamento con statine ad alta potenza e/o ezetimibe e risultavano persistenti, ovvero con registrazione di almeno due prescrizioni e l'assenza di interruzioni di 60 giorni tra la data di una prescrizione più il numero di unità posologiche e la prescrizione successiva, i soggetti con codice di esenzione per ipercolesterolemia familiare erano 1.807 (5.5%).

Non possiamo inferire sul numero dei soggetti in trattamento con statine che non raggiungono il target lipidico, né di coloro che sono intolleranti alle statine. Pertanto, al momento attuale, non è possibile stimare il numero di soggetti eleggibili al trattamento con inibitori di PCSK9. Possiamo tuttavia applicare lo studio di farmaco utilizzazione dell'ARS per identificare, almeno in modo grossolano, la sottopopolazione che soddisfa gli altri requisiti per la rimborsabi-

lità. I dati di ARS confermano che i soggetti affetti da dislipidemie ereditarie sono misconosciuti e mal curati e pesano in termini di costi economici e sociali come pazienti cardiopatici e non come soggetti ipercolesterolemici.

Scopo dello studio

Dalla problematica sopra presentata si evince l'imprescindibilità di promuovere strumenti indipendenti per governare un fenomeno che appare di grandissime dimensioni, quale l'accesso ai farmaci innovativi, e che ha le potenzialità per mettere in crisi la sostenibilità economica del SSN. A tal fine, nell'ottica di promuovere la ricerca indipendente a livello regionale, si propone l'avvio del presente studio di costo-efficacia, osservazionale, farmacologico, prospettico, multicentrico, no-profit, sull'impiego degli inibitori di PCSK9.

Lo scopo principale dello studio è la valutazione costo-efficacia del trattamento con inibitori PCSK9, oltre alla valutazione della sicurezza, della tollerabilità della somministrazione di inibitori PCSK9 e il monitoraggio della spesa.

La raccolta dei dati prevederà la compilazione del *Case Report Form* (CRF) online che collegherà in rete i centri partecipanti (vedere *Lista centri partecipanti*). Tale piattaforma sarà accessibile per la compilazione dei dati clinici relativi ai pazienti arruolati nello studio osservazionale (utente medico sperimentatore), dei dati di dispensazione dei farmaci inibitori di PCSK9 prescritti (utente farmacista), dei dati di farmacovigilanza da parte del referente della Farmacovigilanza competente per territorio (utente farmacista) e ai Clinical Trial Office/Task force aziendale, deputati al monitoraggio dello stato di avanzamento dello studio e delle attività di coordinamento. Tali dati saranno integrati

con il database dell'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, contenente i flussi amministrativi regionali.

Lo studio permetterà quindi di integrare le informazioni che ad oggi sono raccolte da fonti diverse, mettendo al centro del sistema il paziente con l'obiettivo di monitorare il percorso diagnostico-terapeutico e garantire non solo la massima efficacia e sicurezza del trattamento, ma anche monitorare il dato economico (33, 34).

Obiettivi primari

1. Determinare, nei pazienti trattati in Toscana con inibitori PCSK9, sia i costi diretti sanitari sia l'efficacia osservazionale con un follow-up di 3 e 5 anni dopo la prima somministrazione allo scopo di stimare il profilo di costo-efficacia del trattamento.
2. Osservare l'efficacia dei farmaci inibitori di PCSK9 sulla riduzione del C-LDL e dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) confrontandoli tra loro.
3. Valutare la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione di inibitori di PCSK9 confrontandoli tra loro.
4. Studiare la coorte di pazienti in trattamento con inibitori di PCSK9 calcolando i costi sanitari diretti relativi ai trattamenti attivati.

Endpoint primari

1. Totale dei costi diretti sanitari per paziente nell'arco di 3 e 5 anni (comprensivi di costo della terapia con farmaci aventi indicazione cardiovascolare, costo delle ospedalizzazioni espressi come tariffa DRG e normalizzato per la durata del follow-up) e valore di sopravvivenza *quality-adjusted* per paziente ottenuto moltiplicando la durata del follow-up del paziente per l'utilità attribuibile al paziente stesso in base a valori di utilità

pubblicati in letteratura. In particolare, all'utilità verranno attribuiti valori diversi in funzione della presenza/assenza dei seguenti determinanti clinici: età, pregresso infarto, classe NYHA.

2. Osservare gli effetti sulla riduzione dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) e misurazione dell'incidenza per soggetto degli eventi cardiovascolari maggiori (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) al follow-up a breve e lungo termine (3 e 5 anni) in pazienti in trattamento con inibitori di PCSK9 confrontandoli tra loro.
3. Misurazione dell'incidenza per soggetto degli eventi avversi al follow-up a breve e lungo termine (3 e 5 anni) in pazienti in trattamento con inibitori di PCSK9 confrontandoli tra loro.
4. Quantificazione economica dei trattamenti farmacologici per l'ipercolesterolemia con inibitori di PCSK9 con analisi svolte mensilmente.

Obiettivi secondari

1. Miglioramento del profilo lipidico in pazienti in trattamento con inibitori di PCSK9 confrontandoli tra loro al follow-up a breve e lungo termine.
2. Monitoraggio dell'aderenza e persistenza alla terapia farmacologica per l'ipercolesterolemia in pazienti in trattamento con inibitori di PCSK9 confrontandoli tra loro. In particolare, verrà determinato in ciascun paziente il rapporto tra la dose effettivamente assunta e la dose teorica prescritta (analisi dell'aderenza). Inoltre, verrà studiata la durata di trattamento con PCSK9 inibitori (analisi della persistenza) tramite tecnica *time-to-event* (identificando in ciascun paziente la prima e l'ultima somministrazione e, conseguentemente la durata di trattamento individuale, suddividendo la casistica in sottogruppi in base al trattamento stesso;

assumendo come censorizzati i casi ancora in trattamento alla data di chiusura di ogni analisi, ovvero includendo nell'analisi anche i soggetti che in tale data risultavano continuare il trattamento farmacologico con gli inibitori di PCSK9 (i quali casi vengono gestiti pertanto come pazienti "censorizzati", ossia "senza evento"). Da tale analisi verrà stimata la durata mediana di trattamento corredata da intervallo di confidenza al 95%; saranno infine esaminate eventuali co-variate capaci di influenzare tale mediana.

Endpoint secondari

1. Variazione percentuale degli altri parametri relativi al profilo lipidico (HDL, Lp(a), trigliceridi, ApoB dal basale al follow-up a breve e lungo termine (3 e 5 anni).
2. Misurazione dell'aderenza e persistenza (definita come la presenza di almeno due prescrizioni e l'assenza di interruzioni di 60 giorni tra la data di una prescrizione più il numero di unità posologiche e la prescrizione successiva) a 1, 3 e 5 anni dall'inizio/rilevazione della terapia.

Disegno dello studio

Il presente è uno studio osservazionale, prospettico, no-profit, multicentrico sull'impiego degli inibitori di PCSK9, volto a valutare il rapporto costo-efficacia e la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE). I pazienti inclusi nello studio saranno i soggetti con ipercolesterolemia candidabili al trattamento con inibitori di PCSK9. Lo studio prevede l'esecuzione di valutazioni cliniche e di laboratorio, come da normale pratica clinica. Le indicazioni d'uso dei farmaci ipolipemizzanti (ATC C10 Sostanze modificatrici dei lipidi) e il monitoraggio della loro efficacia saranno come da normale pratica clinica, secondo nota 13 AIFA.

I criteri di eleggibilità per l'impiego degli inibitori di PCSK9 saranno in linea con le disposizioni previste dalle apposite delibere regionali.

Le procedure previste dallo studio e il monitoraggio della risposta terapeutica seguiranno la normale pratica clinica, come riportato graficamente nella *Figura 4*. In particolare, in merito alla terapia farmacologica svolta dai pazienti inclusi nel presente studio e monitorati nel tempo prevede:

Terapia standard of care

- Prima scelta: statine. 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 >50% per una statina ad alta potenza. Il trattamento sarà attuato alla dose terapeuticamente efficace e tollerata di statina verificandone l'aderenza e i tempi di assunzione e ottimizzando altresì la dieta e lo stile di vita.
- Seconda scelta: ezetimibe, farmaco da impiegare in associazione alle statine nel caso in cui non si riesca a raggiungere il target lipidico. L'uso in monoterapia è rimborsato per i pazienti con intolleranza o con controindicazioni all'uso di statine.

Terapia con inibitori di PCSK9

- Terza scelta: i nuovi anticorpi monoclonali devono essere riservati ai pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote o eterozigote, a rischio cardiovascolare alto o molto alto con valori di C-LDL che si discostano dal valore *target*. Questi farmaci saranno prescrivibili secondo i criteri di eleggibilità e rimborsabilità previsti dal Dipartimento Politiche del Farmaco Regione Toscana e da AIFA.

Tutti i pazienti saranno monitorati nel tempo al fine di raccogliere dati in merito all'efficacia della terapia farmacologica

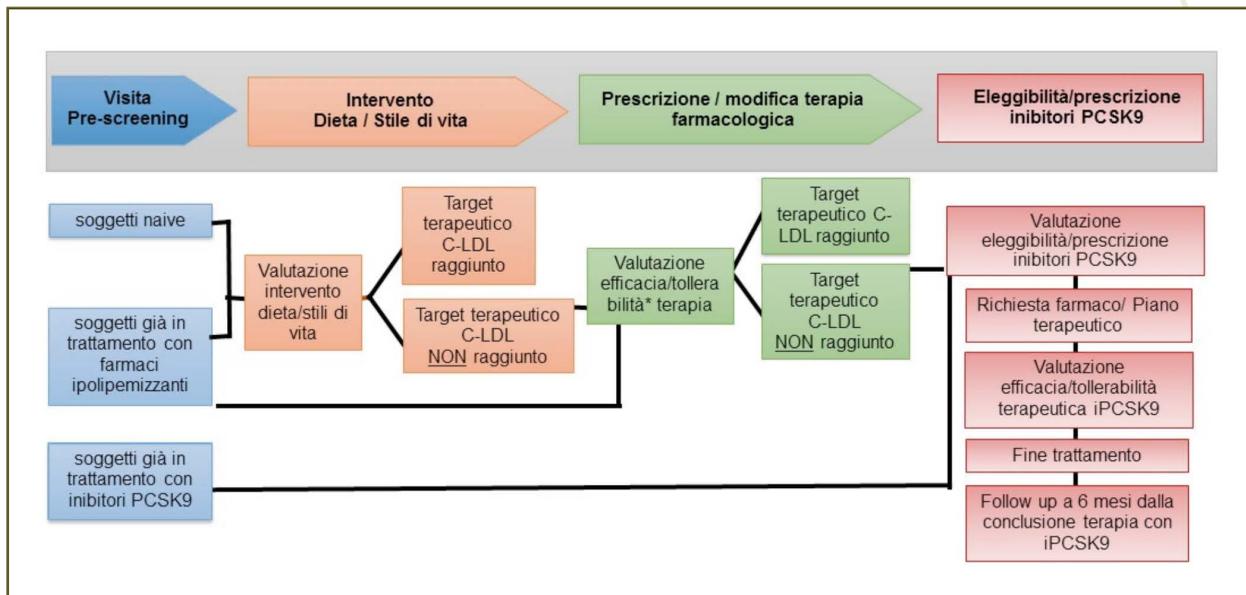


Figura 4 - Disegno di studio. Legenda: *Farmacovigilanza con segnalazione ADR/Intolleranza alle statine; §Questionario EQ-5D.

per l'ipercolesterolemia sia in termini di riduzione di eventi cardiovascolari, sia in termini di raggiungimento del target di C-LDL. Saranno inoltre monitorati attentamente l'aderenza alla terapia, al monitoraggio della spesa e la segnalazione di qualsiasi reazione avversa ai farmaci ipolipemizzanti.

La coorte dei pazienti che non sarà eleggibile al trattamento con gli inibitori di PCSK9 verrà osservata con il supporto di ARS per tutta la durata dello studio.

Dimensioni del campione

Nello studio verranno arruolati circa 9000 soggetti.

Criteri di inclusione:

1. Soggetti di tutti i sessi.
2. Soggetti di età ≥ 12 anni e ≤ 80 anni.
3. Soggetti già in terapia con farmaci per l'ipercolesterolemia primaria o soggetti che potrebbero avere necessità di iniziare il trattamento con farmaci per

l'ipercolesterolemia primaria secondo nota 13 AIFA.

4. Soggetti residenti e seguiti da centri autorizzati in Regione Toscana.
5. Firma del consenso informato.

Criteri di esclusione:

1. Soggetti arruolati in altre sperimentazioni cliniche con farmaci che potrebbero avere un impatto nella determinazione dei livelli di colesterolo LDL.
2. Soggetti che a giudizio del medico potrebbero non risultare *complianti* o avere qualsiasi altro disturbo clinico significativo, condizione o malattia per i quali la partecipazione allo studio potrebbe costituire un rischio per la sicurezza.

Raccolta e analisi dei dati

Lo studio non prevede l'esecuzione di valutazioni cliniche e di laboratorio oltre la normale pratica clinica e quanto richiesto per la valutazione dell'eleggibilità al tratta-

mento farmacologico con i nuovi farmaci per l'ipercolesterolemia primaria e la valutazione dell'efficacia terapeutica e delle eventuali reazioni avverse.

Saranno raccolti nella scheda Case Report Form (CRF) informatizzata i dati relativi alle terapie farmacologiche per l'ipercolesterolemia in atto o da attivare, nonché i dati di aderenza terapeutica, di efficacia e i dati relativi alla farmacovigilanza. Saranno inoltre raccolti i dati relativi ai questionari sulla qualità della vita che saranno completati in occasione delle visite programmate. Saranno rilevati i dati in merito agli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), ovvero morte cardiovascolare, infarto acuto del miocardio, rivascolarizzazione coronarica (PCI), periferica o carotidea, angina instabile, *stroke*, angina da sforzo, arteriopatia obliterante periferica.

La metodologia utilizzata per la gestione dello studio e la raccolta dei dati sarà la predisposizione di una piattaforma web che collegherà in rete i centri autorizzati alla prescrizione. Tale piattaforma sarà accessibile per la compilazione di:

- dati clinici: utente medico sperimentatore;
- dati di dispensazione dei farmaci inibitori di PCSK9 prescritti: utente farmacista;
- dati di farmacovigilanza: utente farmacista referente della Farmacovigilanza competente per territorio;
- dati di monitoraggio: utente amministratore Clinical Trial Office/Task Force Aziendale.

La piattaforma web (*Figura 5*) prevede l'invio di *alert* agli utenti abilitati, finalizzato al monitoraggio dell'efficacia terapeutica ed aderenza, qualora si presentassero ritardi temporali nella rivalutazione del paziente (follow-up) oppure nella dispensazione del farmaco prescritto.

I dati raccolti dal presente studio saranno integrati con i dati estrapolati dal database dell'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana al fine di descrivere i pazienti con ipercolesterolemia candidabili in Toscana al trattamento con gli inibitori del PCSK9, in termini di caratteristiche al momento dello screening per l'eleggibilità al trattamento e descrivere i pazienti trattati in Toscana con gli inibitori del PCSK9, in termini di caratteristiche al momento dell'inizio del reclutamento. Sarà inoltre descritta, attraverso l'integrazione con i dati di ARS, la coorte di pazienti non eleggibili al trattamento con gli inibitori, in termini di trattamento ipolipemizzante osservato, occorrenza di MACE, eventuale successivo inizio della terapia con inibitori, occorrenza di eventi avversi. Sarà inoltre eseguito il follow-up della coorte dei soggetti trattati, in modo da integrare le informazioni ottenute dalla CRF, con occorrenza di MACE, cessazione della condizione di assistibilità per morte o per emigrazione, occorrenza di eventi avversi.

Durata: Lo studio avrà una durata di 10 anni.

Reazioni avverse: Secondo la legisla-

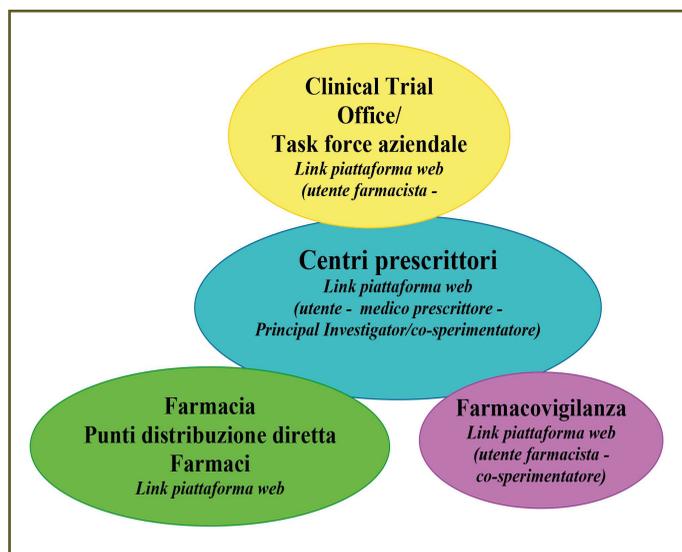


Figura 5 - Schema di Rete tra operatori sanitari (medici e farmacisti) coinvolti nel monitoraggio dell'impiego degli inibitori di PCSK9.

zione vigente qualsiasi Sospetta Reazione Avversa a Farmaco (Adverse Drug Reactions, ADRs), attesa o inattesa, grave o non grave, che si manifesti in seguito all'utilizzo dei farmaci dovrà essere segnalata. Lo sperimentatore riporterà tutte le reazioni avverse compilando la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa, prevista per i farmaci con AIC, direttamente online attraverso il link al sito www.vigifarmaco.it (comunicazione AIFA del 24/02/2017). Questa stessa scheda sarà trasferita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, previa validazione da parte del Responsabile di Farmacovigilanza dell'Ente di riferimento o Referente Regionale. Per il presente studio è prevista una apposita sezione della CRF dedicata alla Farmacovigilanza, in cui il medico sperimentatore dovrà inoltre compilare dei campi strutturati per descrivere la reazione osservata e poterne estrapolare ed analizzare i dati raccolti. Nella sezione dedicata della CRF il responsabile di Farmacovigilanza dell'Ente di riferimento o Referente Regionale dovranno infine confermare l'avvenuta registrazione della scheda ADR nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Aspetti etici: Il desiderio di tutti i pazienti di partecipare allo studio osservazionale verrà rispettato, e verrà richiesto il consenso informato da tutti i pazienti. Il paziente può partecipare (o non partecipare) in maniera autonoma allo studio. La partecipazione allo studio non cambierà e non influenzerà in nessun caso le procedure mediche programmate. In ogni momento il paziente può negare il consenso a continuare lo studio senza addurre una motivazione specifica. Non verrà fatta nessuna discriminazione in termini di genere, razza, orientamento politico e religioso o per le tendenze sessuali. Inoltre, i ricercatori analizzeranno in maniera rigorosa i dati ottenuti e li utilizzeranno in maniera anonima e protetti da una codifica alfanumerica.

I dati del paziente verranno raccolti nella apposita scheda di rilevazione informatizzata (CRF, Case Report Form). L'accesso a tale sistema sarà protetto da login e password fornite agli operatori sanitari coinvolti nella sperimentazione clinica secondo il proprio profilo. I dati individuali saranno informatizzati criptando i dati identificativi del paziente. Il protocollo dello studio è stato esaminato ed approvato dai Comitati Etici competenti per territorio dei centri partecipanti allo studio (i.e. Comitato Etico di Area Vasta Nord-Ovest, Comitato Etico di Area Vasta Centro, Comitato Etico di Area Vasta Sud-Est). Le informazioni contenute nei documenti clinici del paziente saranno trattate nel rispetto del segreto professionale e delle vigenti leggi in materia di tutela dei dati personali (DLvo n.196 del 30/06/2003). La documentazione clinica sarà a disposizione delle autorità sanitarie. I risultati dello studio rimarranno confidenziali e nessun paziente sarà identificabile sulla base dei risultati pubblicati.

Metodi statistici: I dati saranno espressi come media +/- deviazione standard, mediana e range interquartile o proporzione, a seconda della loro distribuzione.

L'efficacia dei diversi trattamenti, e la loro comparazione, sarà studiata con l'impiego delle curve di Kaplan-Meier, considerando l'occorrenza dei principali eventi cardiovascolari. Il confronto tra le curve di Kaplan-Meier sarà eseguito tramite log-rank test. Allo scopo di individuare le associazioni con i fattori di rischio, e di aggiustare i risultati rispetto alle diverse condizioni cliniche mostrate inizialmente da ciascun paziente, sarà calcolata una regressione multivariata sull'intero campione dei soggetti trattati con gli inibitori di PCSK9. Tale regressione sarà calcolata con due distinti approcci metodologici (regressione multivariata di Cox e survival random forest); i risultati di ciascun metodo saranno

confrontati sulla base dell'accuratezza predittiva, calcolata con cross-validazione e curva ROC di sopravvivenza (35). Inoltre, sarà calcolato il numero di eventi occorsi a ciascun paziente durante il follow-up, confrontandolo tra i diversi gruppi di trattamento con un test del chi-quadrato.

Circa i profili dei *biomarker*, registrati longitudinalmente, sarà effettuata un'analisi della varianza a due vie per misure ripetute, seguita dall'opportuno test di post-hoc. Nel caso le distribuzioni risultino non lineari, sarà eseguito il test non-parametrico di Friedman.

I parametri di aderenza alla terapia nei diversi gruppi di trattamento saranno studiati con analisi della varianza ad una via, seguita dall'opportuno test di post-hoc. Nel caso le distribuzioni risultino non lineari, sarà eseguito il test non-parametrico di Kruskal-Wallis o del chi-quadrato.

La persistenza al trattamento sarà valutata tramite le classiche metodiche di analisi della sopravvivenza (36).

Le associazioni tra aderenza (e persistenza al trattamento), e le altre variabili acquisite nel corso dello studio, saranno valutate con un modello generale lineare multivariato, aggiustando i risultati rispetto alle condizioni cliniche pre-trattamento ed alle altre variabili confondenti. I pazienti che, conseguentemente a considerazioni cliniche, cambieranno gruppo di trattamento durante lo studio, saranno esclusi dalle analisi di confronto tra i gruppi.

Non si è proceduto al calcolo del campione, avendo considerato come "pilota" il presente studio.

Tutte le analisi saranno eseguite utilizzando il software statistico R.

Analisi farmacoeconomica: L'EQ-5D è uno strumento ampiamente utilizzato in numerosi paesi (EuroQol Group 1990) ed è disponibile anche in lingua italiana. Dal momento che questo questionario misura

l'utilità, il suo impiego è raccomandato negli studi di valutazione del rapporto di costo/efficacia degli interventi terapeutici. L'EuroQol è un questionario generico sullo stato di salute che include 5 dimensioni: mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore e ansia/depressione (33). Per ciascuna dimensione il questionario indaga se il soggetto abbia problemi gravi, problemi moderati o nessun problema. Il questionario include inoltre una scala visivo analogica compresa tra 0 e 100 sulla quale il paziente indica il livello percepito del proprio stato di salute.

Per la valutazione farmacoeconomica i dati saranno analizzati come segue:

1. Calcolo dell'*incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) stimato come $(\text{COSTOpz-on-PCSK9} - \text{COSTOpz-senza-PCSK9}) - (\text{QALYpz-PCSK9} - \text{QALYpz-senza-PCSK9})$.
2. Calcolo del *net monetary benefit* assoluto (NMB) per pazienti trattati e non trattati con PCSK9 (dove $\text{NMB} = \text{QALY} \times \text{sogliaWTP} - \text{somma costi}$) e successivo confronto del NMB tra sottogruppi trattati con i diversi principi attivi. Si assume soglia di *willingness-to-pay* = 40mila € per QALY.

Queste analisi verranno svolte anche in itinere a scadenze annuali del follow-up.

Politica per la proprietà e la pubblicazione dei dati: I dati verranno conservati per 15 anni dal termine dello studio. I dati ottenuti con lo studio saranno proprietà dei centri partecipanti. La pubblicazione dei dati derivanti dal presente studio avverrà indipendentemente dai risultati ottenuti. La trasmissione o diffusione dei dati, per il tramite di pubblicazioni scientifiche e/o di presentazione in congressi, convegni e seminari, partecipazione a studi multicentrici, avverrà esclusivamente a seguito di un'elaborazione meramente statistica degli stessi, e comunque in forma assolutamente anonima.

Studio CERTI - Costo Efficacia Regione Toscana terapia inibitori PCSK9

Elenco dei centri partecipanti:

Promotore e Centro Coordinatore:

Fondazione Toscana Gabriele Monasterio

Principal Investigator (centro coordinatore):

Dott. Tiziana Sampietro

Direttore U.O. Lipoaferesi, Centro di riferimento regionale per la diagnosi e il trattamento delle dislipidemie ereditarie, Ospedale San Cataldo Pisa Fondazione Toscana Gabriele Monasterio

Centri Partecipanti e Principal Investigators:

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (AOUC)

- Centro: SOD Malattie Aterotrombotiche, Principal Investigator: Rossella Marcucci
- Centro: SOD Diabetologia, Principal Investigator: Edoardo Mannucci

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (AOUP)

- Centro: UO Medicina 1 Universitaria, Principal Investigator: Stefano Taddei
- Centro: UO Cardiologia 1 Universitaria, Principal Investigator: Mario Marzilli
- Centro: UO Malattie Metaboliche Diabetologia, Principal Investigator: Stefano Del Prato

Azienda Ospedaliero Universitaria Senese (AOUS)

- Centro: Cardiologia Ospedaliera Principal Investigator: Fabio Furiozzi
- Centro: Cardiologia Universitaria Principal Investigator: Sergio Mondillo
- Centro: Medicina Interna I UOS Fisiopatologia clinica delle Malattie Metaboliche Principal Investigator: Stefano Gonnelli

Azienda USL TOSCANA NORD OVEST

- Centro: UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche c/o Presidio Ospedaliero di Livorno Principal Investigator: Graziano Di Cianni
- Centro: UOC Cardiologia c/o il Presidio Ospedaliero di Versilia Principal Investigator: Giancarlo Casolo
- Centro: UOC Nefrologia e Dialisi c/o il Presidio Ospedaliero Cecina, Piombino, Portoferraio, Principal Investigator: Stefano Bianchi

Azienda USL TOSCANA CENTRO

- Centro: SOC Diabetologia - Ambulatorio Dislipidemie PO San Giovanni di Dio, ex Az. USL 10 Firenze, Principal Investigator: Francesco Manetti
- Centro: SOC Cardiologia PO San Giovanni di Dio Querceto Loreno, ex Az. USL 10 Firenze, Principal Investigator: Loreno Querceto
- Centro: SOC Medicina Interna - Ambulatorio Dislipidemie, ex Az. USL 11 Empoli, Principal Investigator: Roberto Tarquini
- Centro: SOC Cardiologia, ex Az. USL 11 Empoli, Principal Investigator: Anna Dell'Elce
- Centro: SOC Medicina Interna - Ambulatorio Dislipidemie PO SS. Cosma e Damiano Pescia, ex Az. USL 3 Pistoia, Principal Investigator: Mila Straniti
- Centro: SOC Cardiologia PO SS. Cosma e Damiano Pescia, ex Az. USL 3 Pistoia, Principal Investigator: Marina Parigi
- Centro: SOC Medicina Interna - Ambulatorio Dislipidemie, ex Az. USL 4 Prato, Principal Investigator: Massimo Di Natale
- Centro: SOC Cardiologia, ex Azienda USL4 Prato, Principal Investigator: Emilio Di Vincenzo

Azienda USL TOSCANA SUD EST

- Centro: U.O. Cardiologia Nottola, ex Az. USL 7 Siena, Principal Investigator: Franco Bui
- Centro: U.O. Cardiologia Arezzo, ex Az. USL 8 Arezzo, Principal Investigator: Leonardo Bolognese
- Centro: U.O. Medicina Interna Arezzo, ex Az. USL 8 Arezzo, Principal Investigator: Luigi Nocentini
- Centro: U.O. Cardiologia Grosseto, ex Az. USL 9 Grosseto, Principal Investigator: Ugo Limbruno

Enti partecipanti (analisi dei dati)

Agenzia di Sanità Toscana, ARS (Rosa Gini, Giuseppe Roberto)
Health Technology Assessment della Regione Toscana, HTA (Andrea Messori)
Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, U.O. Bioingegneria (Andrea Ripoli)

RIASSUNTO

Premesse. Gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/Kexin di tipo 9 (PCSK9) sono stati recentemente approvati per ridurre il colesterolo delle lipoproteine a bassa densità nell'ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH) o nelle malattie cardiovascolari aterosclerotiche, specialmente nei pazienti in cui l'attuale terapia standard non è tollerata o inefficace. Tuttavia, il loro effetto a lungo termine e il rapporto costo-efficacia non sono stati ancora ben definiti.

Scopo dello studio. Valutare, a livello regionale, la sicurezza, la tollerabilità e l'effetto sulla spesa sanitaria italiana degli inibitori del PCSK9.

Disegno dello studio. Questo studio osservazionale, prospettico, *no-profit* sarà condotto in 24 siti toscani. Coinvolgerà 9000 pazienti idonei al trattamento con inibitori del PCSK9 secondo i criteri dell'Agenzia italiana per i farmaci (AIFA) e dovrebbe durare 10 anni.

Questo protocollo raccoglierà, attraverso un modulo di segnalazione elettronica dei casi, i seguenti dati: 1) efficacia del costo degli inibitori del PCSK9 a 3-5 anni, 2) efficienza nella riduzione delle LDL, 3) registrazione dei principali eventi cardiovascolari, 4) monitoraggio dell'adesione a terapia, 5) informazioni sulla farmacovigilanza.

Conclusioni. Questo studio offre l'opportunità di creare una rete per raccogliere e integrare le informazioni sugli inibitori del PCSK9 in riferimento alle prescrizioni e al rapporto costo-efficacia.

Keywords: *Studio costo-efficacia, PCSK9 inibitori, ipercolesterolemia familiare, aderenza alla terapia, prevenzione cardiovascolare.*

Bibliografia

- Hudson V. The dyslipidaemia market. *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 13: 807-808.
- 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.
- Mampuya WM, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland clinic experience. *Am Heart J.* 2013; 166: 597-603.
- 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: 1870-1882.
- Blom DJ, et al. A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *NEJM.* 2014; 370: 1809-1819.
- 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: 331-340.
- Sabatine MS, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *NEJM.* 2015; 372: 1500-1509.
- JJP, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Hearth J.* 2015; 36: 2996-3003.
- Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30: 473-483.
- 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 Hearth J.* 2015; 169: 906-15.e13.
- 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 Hearth J.* 2015; 36: 1186-1194.
- Robinson JG, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *NEJM.* 2015; 372: 1489-1499.
- 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: 3140-3148.
- 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: 138-146.

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: 2531-2540.
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: 2541-2548.
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: 137-144.
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. *Journal of Clinical Lipidology.* 2015; 9: 758-769.
21. Langslet G, et al. Evolocumab (AMG 145) for primary hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13: 477-488.
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: 682-689.
23. Cornier MA, Eckel RH. Non-traditional dosing of statins in statin-intolerant patients – Is it worth a try? *Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17: 475.
24. 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: 1769-1818.
25. 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: 1012-1022.
26. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1713-1722.
27. Catapano A.L, Graham I, De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2999-3058.
28. Modifica alla Nota 13 di cui alla determina del 26 marzo 2013 (GU n. 156 del 8.07.2014).
29. 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: 1397-1405.
30. 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: 339-343.
31. Cannon CP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *NEJM.* 2015; 372: 2387-2397.
32. Chowdhury R, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2940-2948.
33. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990; 16: 199-208.
34. Hunink MG, Weinstein MC, Wittenberg E, Pliskin P, Glasziou MF, Drummond JBW. *Decision Making in Health and Medicine.* Cambridge University Press. 2014.
35. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics.* 2005; 61: 91-105.
36. Marubini E, Valsecchi MG, Emmerson M, *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies.* John Wiley & Sons, 1995, New-York. 37. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna, Austria. 2013. <http://www.R-project.org/>