

Principio attivo, nome commerciale e ditta	Alirocumab PRALUENT® Ditta: Sanofi
Forma farmaceutica	Soluzione per uso sottocutaneo
Composizione qualitativa e quantitativa	PRALUENT 150 mg/1 ml, 1 penna PRALUENT 75 mg/1 ml, 1 penna PRALUENT 150 mg/1 ml, 2 penne PRALUENT 75 mg/1 ml, 2 penne Tutte le specialità sono formulate come soluzione iniettabile in penna preriempita ad uso sottocutaneo.
Indicazioni terapeutiche	In adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, Praluent è indicato: 2) in associazione con una statina o 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 (2) in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.
Posologia	La dose iniziale abituale di Praluent è 75 mg, somministrata per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane. I pazienti che richiedono una riduzione maggiore del C-LDL (>60%) possono iniziare con una dose di 150 mg, somministrata per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane. La dose di Praluent può essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente, quali il livello basale di C-LDL, l'obiettivo della terapia e la risposta. I livelli lipidici possono essere valutati 4 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo la modifica, quando viene raggiunto di solito un livello costante di C-LDL, e la dose può essere aggiustata (aumento o riduzione) di conseguenza. I pazienti devono essere trattati con la dose minima necessaria per ottenere la riduzione di C-LDL desiderata. La DDD è pari a 5,4 mg (fonte: Farmadati).
Prezzo unitario al pubblico	PRALUENT 150 mg/1 ml, 1 penna: €358,13 (€323,21 se incluso sconto -5%,-5%). PRALUENT 75 mg/1 ml, 1 penna: €358,13 (€323,21 se incluso sconto -5%,-5%). PRALUENT 150 mg/1 ml, 2 penne: €716,26 (€646,43 se incluso sconto -5%,-5%). PRALUENT 75 mg/1 ml, 2 penne: €716,26 (€646,43 se incluso sconto -5%,-5%)
Prezzo unitario ex-factory	PRALUENT 150 mg/1 ml, 1 penna: €217 (€195,84 se incluso sconto -5%,-5%). PRALUENT 75 mg/1 ml, 1 penna: €217 (€195,84 se incluso sconto -5%,-5%). PRALUENT 150 mg/1 ml, 2 penne: €434 (€391,69 se incluso sconto -5%,-5%). PRALUENT 75 mg/1 ml, 2 penne: €434 (€391,69 se incluso sconto -5%,-5%). Fonte: Farmadati La negoziazione del farmaco con AIFA prevede un accordo riservato prezzo/volume

	(GU 6/3/2017).
Regime di rimborsabilità	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri specialistici individuati dalle regioni o su prescrizione di cardiologo, internista. Registro AIFA. Classe A.
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Circa €4,700 per anno; la possibilità di usare la penna da 75mg (anziché 150) non determina alcun risparmio per l'impostazione di flat price stabilita per PRALUENT.
Uso potenziale in regione Toscana	<p>Dati di letteratura indicano una prevalenza dell'ipercolesterolemia eterozigote familiare in un intervallo compreso tra 1 persona su 200 e 1 persona su 500. Proiettando questo valore sulla popolazione italiana, risulta che circa 170mila persone in Italia ne sono affette (Averna et al 2013; Regione Veneto 2016), di cui circa 10.000 in Toscana (assumendo circa 3,8 milioni di abitanti).</p> <p>La prevalenza di pazienti non in grado di tollerare una dose efficace di statine si aggira tra il 10% ed il 15% (Banach et al. 2015), la metà dei quali presenta un rischio alto o molto alto di evento cardiovascolare fatale a 10 anni mentre il 30% non raggiunge il target terapeutico di colesterolo LDL (Mampuya et al 2013). Sulla base di questi dati, i pazienti toscani che non risultano essere a target terapeutico nonostante siano aderenti ad un trattamento con statine ad alta potenza (più eventualmente ezetimibe) sono stimabili attorno a 1100, pari allo 0,031% della popolazione totale (Regione Veneto 2016). Indipendentemente dai fattori di rischio, 320 pazienti toscani (29%) hanno una distanza dal target terapeutico superiore al 30% (Regione Veneto 2016). Tenendo conto che la popolazione della Regione Veneto è più numerosa della popolazione toscana, questo dato di 320 pazienti toscani è in linea con la stima di 450 pazienti riportata nel documento della Regione Veneto.</p> <p>Moltiplicando 320 pazienti per un costo annuo di €4mila, si può prevedere un impatto dei PCSK9 sul budget regionale di circa €1,3 milioni annui. Questo valore probabilmente rappresenta una sottostima di quanto è verosimile che accadrà nei prossimi anni. Va infatti ricordato che le linee guida europee più recenti (Catapano et al. 2016; Lloyd Jones et al. 2017) tendono ad estendere progressivamente i criteri di impiego di questi farmaci.</p>
Comparator	<p>Nel caso di associazione di alirocumab+terapia standard ipolipemizzante, il comparator è la terapia standard ipolipemizzante senza alirocumab.</p> <p>Nel caso di monoterapia con alirocumab, il comparator può essere nessun trattamento oppure ezetimibe oppure la terapia standard ipolipemizzante.</p>

Tabella 1. Caratteristiche degli studi registrativi che hanno valutato alirocumab.

A

Studio	n. pz	Durata (sett)	Popolazione studiata	Con fattori rischio CV	Media LDL baseline	Riduzione LDL
FH I	485	52	Pz con ipercolesterolemia familiare eterozigote non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante	51%	145	56%
FH II	248	52	Pz con ipercolesterolemia familiare eterozigote non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante	39%	134	59%
High-FH	103	52	Pz con ipercolesterolemia familiare eterozigote con LDL > 160 mg/dL nonostante terapia ipolipemizzante	57%	198	39%
Long-term	2338	52	Pz ipercolesterolemici a rischio CV elevato non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante	91%	122	61%
Combo I	314	52	Pz ipercolesterolemici a rischio CV elevato non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante	99%	102	43%

Alirocumab: RCT di fase 3 vs placebo (pz non adeguatamente controllati da terapia corrente)
[adattata da EMA EPAR alirocumab]

B

Studio	n. pz	Durata (sett)	Popolazione studiata	Controllo	Con fattori rischio CV	Media LDL baseline	Riduzione LDL
Combo II	720	52	Pz ipercolesterolemici a rischio CV elevato non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante	Ezetimibe 10 mg/die	100%	107	31%
Alternative	313	24	Pz con ipercolesterolemia primaria intolleranti alle statine (ad alte dosi)	Ezetimibe 10 mg/die Atorvastatina 20 mg/die	100%	191	30%
Mono	103	24	Pz con ipercolesterolemia	Ezetimibe 10 mg/die	99%	40	32%
Options I	205	24	Pz non controllati da atorvastatina	Atorvastatina 20 o 40 mg/die Switch a rosuvastatina	100%	105	24-31%
Options II	204	24	Pz non controllati da rosuvastatina	Rosuvastatina 10 o 20 mg/die	100%	111	25-36%

Alirocumab: RCT di fase 3 vs controllo attivo [adattata da EMA EPAR alirocumab]

<p>Sintesi dei dati di efficacia clinica (vedi tabella se applicabile)</p>	<p>Studi registrativi</p> <p>Dal dossier della registrazione europea (CHMP, 2015) emerge che il beneficio legato alla notevole riduzione del LDL-C rappresenta il principale valore aggiunto di alirocumab. Gli studi registrativi del farmaco sono riassunti nella Tabella 1. Questa tabella riporta la traduzione dall'inglese all'italiano eseguita dalla Regione Emilia Romagna (2017).</p> <p>Il Pannello A mostra i principali RCT di fase III verso placebo condotti nelle varie popolazioni non responsive alla terapia standard (5 trial), mentre il Pannello B mostra gli studi di fase III verso controllo attivo (5 trial), ad es. ezetimibe. Tutti questi trial hanno impiegato l'end-point della riduzione del LDL-C e/o il raggiungimento del target della LDL-C, i quali rappresentano ambedue un end-point surrogato. Gli end-point forti quali la riduzione della mortalità cardiovascolare o degli eventi cardiovascolari non sono stati valutati negli studi registrativi.</p> <p>Complessivamente, l'analisi degli studi di fase 3 mostra un'efficacia robusta di alirocumab a riguardo della riduzione del LDL-C che è di circa il 60% vs placebo a seconda della popolazione studiata (ipercolesterolemia primaria, ipercolesterolemia familiare eterozigote o dislipidemia mista) e del regime terapeutico concomitante (on top of placebo or on top of standard treatment). La riduzione di LDL-C vs ezetimibe (ovvero la principale alternativa terapeutica disponibile) è stata meno marcata (mediamente circa il 30%), sia in aggiunta alla terapia standard che negli intolleranti alla statina.</p> <p>Per quanto riguarda l'efficacia su end-point cardiovascolari maggiori, non vi sono studi specifici nella documentazione registrativa del farmaco. Una revisione sistematica delle evidenze complessive sul farmaco (Navarese et al. 2015) sembra confermare che l'ulteriore riduzione del LDL-C oltre il target attualmente indicato in 70 mg/dl dalle linee guida europee per i pazienti ad alto rischio può ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari. Vanno comunque ricordate alcune esperienze passate, in cui altri principi attivi che avevano dimostrato chiaramente l'efficacia sulla riduzione del LDL-C non avevano poi comportato alcun beneficio cardiovascolare, o addirittura un aumento della mortalità nel caso del torcetrapib per altre ragioni legate probabilmente al meccanismo di azione (studio ILLUMINATE, Barter et al. 2007).</p> <p>Evidenze post-registrative</p> <p>Il trial di Robinson et al. (2015), pur disegnato per valutare la riduzione del LDL-C con alirocumab "added-on", ha rilevato una incidenza di eventi cardiovascolari significativamente minore nei pazienti trattati con alirocumab; infatti, il composito di morte cardiovascolare, infarto non fatale, stroke ischemico fatale o non fatale e ospedalizzazione da angina instabile è stato 1.7% con alirocumab vs 3.3% nei controlli (hazard ratio, 0.52; 95%CI, 0.31 - 0.90; P=0.02).</p> <p>Nel trial ODYSSEY COMBO II, originariamente disegnato con un follow-up di 1 anno, l'estensione a 2 anni del follow-up dei pazienti ha confermato la riduzione di LDL-C e la buona tollerabilità (El Shahawy et al. 2017).</p> <p>La metanalisi di 10 RCT pubblicata da Ray et al. (2016) ha confermato che, nel confronto a tre tra alirocumab+statina vs ezetimibe vs statina da sola, alirocumab non solo determina una riduzione dell'LDL-C, ma si associa anche ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari (end-point composito: morte cardiovascolare, infarto non-fatale, stroke ischemico, ricovero per angina instabile) pur con il limite</p>
---	---

	<p>legato alla natura di end-point secondario di questo dato. Un'altra importante limitazione è che lo studio di Ray et al. (2016) riporta solo i valori di riduzione percentuale del rischio relativo tra trattati e controlli, senza presentare la variazione del rischio assoluto (presumibilmente molto piccola, vedasi trial di Robinson et al, 2015).</p> <p>Infine, El Shahawy et al. (2017) hanno recentemente riportato i risultati a 2 anni del trial ODISSEY COMBO II.</p> <p>Sicurezza</p> <p>Il database generale di sicurezza di alirocumab (Jones et al. 2016) è costituito da oltre 5mila pazienti arruolati negli studi clinici di fase 2 e 3 (per un totale di oltre 4mila anni-paziente). La maggior parte di questa casistica deriva dagli studi sull'ipercolesterolemia primaria e sulla dislipidemia mista.</p> <p>Complessivamente, il profilo di sicurezza di alirocumab è risultato sovrapponibile a quello dei controlli come confermato anche dalle revisioni sistematiche di Schmidt et al. (2017) e di Navarese et al. (2015).</p>
--	--

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, STIMA SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO AL PUBBLICO PER CONFEZIONE (euro)	PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE (euro)	STIMA DI CONSUMO ANNUALE (pazienti)*	STIMA DI SPESA ANNUALE (euro)*	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (euro/anno)
PRALUENT 150 mg*/1ml,2 penne (Sanofi-Aventis)	Alirocumab	2	€716,26 (€646,43 se incluso sconto -5%, -5%).	€434 (€391,69 se incluso sconto -5%, -5%).	-	-	circa €4.700 per anno

*vedi sezione "Uso potenziale in regione Toscana".

NB: E' disponibile allo stesso prezzo la penna dosata a 75mg; inoltre è disponibile la confezione con 1 sola penna che costa esattamente la metà rispetto alla confezione con 2 penne.

PRODOTTI ANALOGHI GIA' DISPONIBILI NELLE AZIENDE DELLA REGIONE TOSCANA, SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

Vedasi scheda su evolocumab (Repatha).
--

Rapporto costo- efficacia	<p>La ricerca PubMed condotta il 13 ottobre 2017 con le parole chiave "(cost [titl] OR economic [titl]) AND (PCSK9 OR alirocumab)" ha selezionato 9 articoli. Tra questi, assume particolare interesse il recente editoriale pubblicato su JAMA da Mark e Schulman (2017) nel quale si sottolinea il rapporto costo-efficacia molto sfavorevole di alirocumab calcolato in base al costo annuale in America che è di oltre \$14mila per paziente per anno.</p> <p>Korman e Wisloff (2017) hanno esaminato l'attuale scenario in Norvegia (dove il farmaco è rimborsato solo per la ipercolesterolemia familiare omozigote) concludendo che il farmaco potrebbe essere rimborsato anche</p>
--------------------------------------	--

	per le altre indicazioni ben più frequenti, a condizione di dimezzarne l'attuale prezzo in Norvegia che è di €7.728 per paziente per anno. Sulla base di questi dati, il costo del farmaco in Italia (circa € 4.700 per anno) sembra determinare un profilo farmacoeconomico borderline ai limiti tra accettabilità e non accettabilità.
Sperimentazioni in corso in regione Toscana	-
Commenti dell'estensore della scheda	<p>Pur esistendo alcune differenze nell'efficacia dei PCSK9 tra l'impiego in prevenzione primaria e quello in prevenzione secondaria (Schmidt et al. 2017), va tuttavia sottolineato che questi farmaci sono indicati in popolazioni molto selezionate, che si caratterizzano tutte per l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti a prescindere dalla natura primaria o secondaria dell'intervento preventivo.</p> <p>I PCSK9 si caratterizzano per l'elevato costo e per il loro profilo farmacoeconomico ai limiti tra accettabilità e non-accettabilità. L'Italia è avvantaggiata rispetto ad altri paesi per il prezzo apparentemente più basso di questi farmaci, anche se questi confronti internazionali sono comunque viziati dalla natura spesso confidenziale degli sconti praticati.</p> <p>Rispetto alla maggioranza dei più recenti farmaci oncologici (Davis et al. 2017, Prasad et al. 2017), i quali hanno spesso un profilo farmacoeconomico nettamente sfavorevole, la costo-efficacia dei PCSK9 sembra essere leggermente migliore. Appare comunque problematica la scarsità di studi basati su end-point forti, la durata breve dei relativi follow-up ed anche la dimensione, generalmente modesta, del beneficio incrementale calcolato su tali end-point.</p>
Data di redazione della scheda	27 Ottobre 2017
Estensore della scheda	Andrea Messori, Erminia Caccese
Commento della ditta	-
Richiesta Portale numero	Non pertinente

BIBLIOGRAFIA

- Averna M, et al. Linee guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013; Suppl. 1.
- 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.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2109-22.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- Catapano AL, Graham I, DeBacker G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 2016; 37(39): 2999–3058.
- Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. Anti-PCSK9 antibodies for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: patient selection and perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 Sep 4;13:343-351. doi: 10.2147/VHRM.S130338.

- CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). Assessment report Praluent. Procedure No. EMEA/H/C/003882/0000, 23 July 2015, url http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf. Ultimo accesso: 19 Ottobre 2017.
- Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017 Oct 4;359:j4530. doi: 10.1136/bmj.j4530.
- El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, et al. Alirocumab Versus Ezetimibe Over 2 Years (from ODYSSEY COMBO II). *Am J Cardiol*. 2017 Sep 15;120(6):931-939.
- Jones PH, Bays HE, Chaudhari U, et al. Safety of Alirocumab (A PCSK9 Monoclonal Antibody) from 14 Randomized Trials. *Am J Cardiol*. 2016 Dec 15;118(12):1805-1811.
- Korman M, Wisloff T. Modelling the cost-effectiveness PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017 Apr 21. doi:10.1093/ehjcvp/pvx010. [Epub ahead of print]
- Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 3;70(14):1785-1822.
- Mampuya WM ,et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland clinic experience. *Am Heart J* 2013; 166: 597-603
- [Mark DB](#), [Schulman KA](#) PCSK9 Inhibitors and the Choice Between Innovation, Efficiency, and Affordability. *JAMA*. 2017 Aug 22;318(8):711-712. doi: 10.1001/jama.2017.8907.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7;163(1):40-51.
- Prasad V. Do cancer drugs improve survival or quality of life ? *BMJ*. 2017 Oct 4;359:j4528. doi: 10.1136/bmj.j4528
- Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, et al. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation*. 2016 Dec 13;134(24):1931-1943
- Regione Emilia-Romagna: Documento regionale di indirizzo sul ruolo di alirocumab ed evolocumab nella prevenzione cardiovascolare, Maggio 2017, http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/301-documento-regionale-di-indirizzo-sul-ruolo-di-alirocumab-ed-evolocumab-nella-prevenzione-cardiovascolare-maggio-2017/at_download/file/301-alirocumab-evolocumab.pdf. Ultimo accesso: 19 Ottobre 2017.
- Regione Veneto: Proposta per un accesso controllato al mercato dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria, Aggiornamento Novembre 2016, url https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/Pubblica/Download.aspx?name=133_Allegato_A_D_DR_133_30-11-2016_334478.pdf&type=7&storico=False. Ultimo accesso: 19 Ottobre 2017.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1489-99.
- Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 28;4:CD011748. doi:10.1002/14651858.CD011748.pub2.