



SCHEMA FARMACO

(a cura del Coordinamento HTA)

Principio attivo, nome commerciale e ditta	Evolocumab REPATHA® Ditta: Amgen Europe B.V.
Forma farmaceutica	Soluzione per uso sottocutaneo
Composizione qualitativa e quantitativa	REPATHA 140 mg/1 ml soluzione iniettabile in penna preriempita (2 penne per confezione)
Indicazioni terapeutiche	<p><u>Ipercolesterolemia e dislipidemia mista:</u> nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar e eterozigote e non familiar) o da dislipidemia mista, è indicato, in aggiunta alla dieta, come segue:</p> <p>(1) 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,</p> <p>oppure</p> <p>(2) in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.</p> <p><u>Ipercolesterolemia familiar omozigote:</u> è indicato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiar omozigote.</p>
Posologia	<p>Nella ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista negli adulti, la dose raccomandata è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese.</p> <p>Nella ipercolesterolemia familiar omozigote in adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni, la dose iniziale raccomandata è 420 mg una volta al mese. Dopo 12 settimane di trattamento e in assenza di una risposta clinicamente rilevante, è possibile aumentare la frequenza della somministrazione a 420 mg ogni 2 settimane. I pazienti sottoposti ad aferesi possono iniziare il trattamento con 420 mg ogni 2 settimane, facendolo coincidere con lo schema dell'aferesi.</p> <p>Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, in pazienti con compromissione epatica lieve, in pazienti anziani (età ≥ 65 anni).</p> <p>La DDD è pari a 10 mg (fonte: Farmadati).</p>
Prezzo unitario al pubblico	€717,40 (IVA esclusa) per 2 penne (€ 647,45 se incluso sconto -5%,-5%). Fonte: Farmadati
Prezzo unitario ex-factory	€ 434,68 (IVA esclusa) per penna in confezione da 2 penne (€ 392,30 se incluso sconto -5%,-5%). Fonte: Farmadati La negoziazione del farmaco con AIFA prevede un accordo riservato prezzo/volume (GU 7/2/2017).

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)	<p>Se consideriamo l'impiego di evolocumab in pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista ad una dose di 240 mg al mese al prezzo ex-factory per confezione di € 392,30, la spesa annuale per paziente è di circa € 4.700.</p> <p>Nei pazienti con ipercolesterolemia omozigote, la spesa per paziente è più alta data la maggiore dose di farmaco somministrato.</p>
Uso potenziale in regione Toscana	<p>Dati di letteratura stimano 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 (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 evolocumab+terapia standard ipolipemizzante, il comparator è la terapia standard ipolipemizzante senza evolocumab.</p> <p>Nel caso di monoterapia con evolocumab, il comparator può essere nessun trattamento oppure ezetimibe oppure la terapia standard ipolipemizzante.</p>

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

A

Studio	n. pz	Durata (sett)	Inclusione pz in base a LDL e terapie background	Fattori rischio CV	Media LDL baseline	Riduzione LDL	Riduzione esiti CV
Fourier	27564	113	LDL \geq 70 mg/dl se in terapia con statine ad alta o moderata intensità	81% IMA 19% ictus non emorragico	92	59% vs terapia standard	-1,5% (morte CV +IMA +ictus +ricovero CV + rivascolar)
Osler 1-2 (estensione di RCT fase 2-3)	4465	52	Pz inclusi nei precedenti RCT di fase 2-3	20% CHD 45% rischio >10% a 10 aa	120 (IQR 97-149)	58% vs terapia standard	ND
Laplace 2	1896	12	LDL \geq 80 mg/dl se in terapia intensiva con statine allo screening; \geq 100 se in terapia non intensiva \geq 150 senza statine	23% CHD	109 (SD 41)	63-75% vs placebo (+ statina); 41-43% vs ezetimibe	ND
Descartes	901	52	LDL \geq 75 mg/dl in terapia con statine \pm ezetimibe (in base a rischio CV). 111 pz non avevano terapia di background	15% CHD 26% alto rischio (ATP3)	104 (SD 22)	57% vs placebo (\pm statina)	ND
Rutherford 2	329	12	Ipercolesterolemia familiare eterozigote. LDL >100 (in terapia con statine \pm ezetimibe)	31% CHD	159 (SD 42)	59-61% vs placebo (+ terapia background)	ND
Gauss 2	307	12	Pz intolleranti alle statine con LDL > 100 (17-20% ricevevano comunque una statina - tot 33% con terapia background)	58% rischio > 20% a 10 anni	193 (SD 64)	37-39% vs ezetimibe	ND

Evolocumab: sintesi delle caratteristiche e dei risultati dei principali RCT di fase 3 [adattata da EMA EPAR evolocumab]

B

Studio	n. pz	Durata (sett)	Inclusione pz in base a LDL e terapie background	Fattori rischio CV	Media LDL baseline	Riduzione LDL
Tesla	50	12	Pz con LDL > 130 mg/dl (in trattamento). 100% in terapia con statine, 92% con ezetimibe	43% CHD	347	31% vs placebo (+ terapia standard)
Taussig	46 (omozigote)	5 anni (in corso) Risultati parziali a 24 sett	LDL > 100 mg/dl in pz non in aferesi		320 (considerando anche 56 pz con ipercolesterolemia familiare eterozigote grave)	-23% (-19,5% in pz in aferesi, -24,5% in pz non in aferesi)

Evolocumab: studi su pazienti con iperlipidemia familiare omozigote [adattata da EMA EPAR evolocumab]

<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 evolocumab. Gli studi registrativi del farmaco sono riportati nella Tabella 1 secondo la traduzione dall'inglese all'italiano eseguita dalla Regione Emilia Romagna (2017).</p> <p>Il Pannello A mostra gli RCT di fase III registrativi condotti soprattutto nella ipercolesterolemia familiare eterozigote (6 trial), mentre il Pannello B mostra gli studi nella ipercolesterolemia familiare omozigote (2 trial).</p> <p>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 evolocumab a riguardo della riduzione del LDL-C che si attesta intorno al 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).</p> <p>La riduzione di LDL-C vs ezetimibe (ovvero la principale alternativa terapeutica disponibile) è stata meno pronunciata (mediamente circa il 40%), sia in aggiunta alla terapia standard che negli intolleranti alla statina; considerando i risultati a due anni dallo studio di sicurezza in aperto (OSLER 2), l'efficacia ipocolesterolemizzante sembra comunque mantenersi nel tempo.</p> <p>L'efficacia su LDL-C a 12 settimane è apparsa meno marcata negli studi su pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (-19% nei pazienti in aferesi, studio TAUSSIG; -24% nei pazienti non in aferesi, studio TESLA), ma bisogna comunque tener presente la maggiore gravità di questi pazienti e il loro conseguente unmet clinical need. Lo studio TAUSSIG prevede un'estensione sino a cinque anni, tuttora in corso, essenzialmente per valutazione della sicurezza ma che potrà fornire informazioni anche sul mantenimento dell'efficacia.</p> <p>Per quanto riguarda l'efficacia su endpoint cardiovascolari maggiori, non vi sono studi specifici nella documentazione registrativa del farmaco. Una revisione sistematica delle evidenze complessive (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>Sono tre i principali studi post-registrativi di evolocumab condotti nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare: FOURIER (Sabatine et al. 2017) e GLAGOV (Nicholls et al. 2016), ambedue finalizzati al confronto evolocumab+statina vs statina da sola, e infine GAUSS-3 (Nissen et al. 2016) finalizzato al confronto evolocumab vs ezetimibe.</p> <p>Riguardo agli end-point, FOURIER si è basato sull'end-point forte degli eventi</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>cardiovascolari maggiori, GLAGOV ha valutato il volume dell'ateroma mentre GAUSS-3 si è di nuovo focalizzato sui valori di LDL-C.</p> <p>Il risultato più importante è quello dello studio di FOURIER (Sabatine et al. 2017) che ha randomizzato 13.784 pazienti a ricevere evolocumab (140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese) verso 13.780 pazienti trattati con placebo. Entrambi in gruppi ricevevano la terapia di base con statine. L'end-point primario dello studio era un end-point composito che includeva la mortalità per cause cardiovascolari, l'infarto del miocardio, lo stroke, l'ospedalizzazione per angina instabile o la rivascolarizzazione coronarica. Dai risultati dello studio è emerso che l'incidenza degli eventi cardiovascolari si era significativamente ridotta nel gruppo trattato con evolocumab rispetto al trattamento di riferimento [1.344 pazienti (9,8%) verso 1.563 pazienti (11.3%); hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.79 to 0.92]. Anche l'end-point composito secondario (mortalità per cause cardiovascolari, infarto del miocardio o stroke) si era ridotto [816 pazienti (5,9%) verso 1.013 pazienti (7,4%); hazard ratio, 0.80; 95% confidence interval, 0.73 to 0.88] ad una durata mediana di 2,2 anni di follow-up. Per quanto riguarda la riduzione del C-LDL i risultati indicano come, dopo 48 settimane e partendo da un valore medio di C-LDL di 92 mg/dL, l'associazione di evolocumab ad una terapia a base di statine ha determinato una riduzione del colesterolo LDL del 59% con un valore mediano di C-LDL di 30 mg/dl nel braccio evolocumab. Come dichiarato dagli autori dello studio, la principale limitazione del trial è rappresentata dal breve follow-up se confrontato con quello di altri studi che hanno valutato le terapie ipolipemizzanti il cui follow-up medio era stato di 5 anni. Da sottolineare inoltre che l'entità del beneficio incrementale determinato da evolocumab (riduzione degli eventi cardiovascolari del 1,5%) è piuttosto modesta.</p> <p>Lo studio GLAGOV, condotto su 968 pazienti, ha mostrato una riduzione dell'ateroma con evolocumab (0,95%) e un incremento con placebo (0,05%) (differenza -1.0% [95% CI, -1.8% to -0.64%]; p < .001) a 76 settimane di follow-up. Lo studio GAUSS-3 ha rilevato che, in confronto con ezetimibe, evolocumab determina una maggior riduzione del LDL-C a 24 settimane.</p> <p>Risultati consolidati sul potenziale beneficio cardiovascolare di evolocumab si potranno avere alla pubblicazione di uno studio specificamente disegnato (ClinicalTrial.gov code number NCT01764633), atteso per il 2018.</p> <p>Sicurezza</p> <p>Evolocumab non sembra porre particolari problemi di sicurezza (Schmidt et al. 2017; 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)
REPATHA® 140 mg/1 ml, 2 penne. Ditta: Amgen Europe B.V.	evolocumab	2	€717,40 (IVA esclusa) per 2 penne (€647,45 se incluso sconto -5%, -5%).	€ 434,68 (IVA esclusa) per 2 penne (€ 392,30 se incluso sconto -5%, -5%).	-	-	circa €4.700 per anno

*vedi sezione "Uso potenziale in regione Toscana".

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

Vedasi scheda su alirocumab (Praluent)

Rapporto costo- efficacia	<p>La ricerca PubMed condotta il 13 ottobre 2017 con le parole chiave "(cost [titl] OR economic [titl]) AND (PCSK9 OR evolocumab)" ha selezionato 12 articoli. Tra questi, assume particolare interesse l'editoriale pubblicato sul BMJ da Hawkes (2017) nel quale si sottolinea il rapporto costo-efficacia sfavorevole di evolocumab calcolato in base al costo annuale in America che è di oltre \$14mila per paziente per anno. In riferimento agli scenari Americani, è stato proposto un costo annuo attorno a \$4200, anche se uno studio economico più favorevole al farmaco "giustificherebbe" un valore fino a \$9000. Per il Regno Unito un costo annuo di £4400 (€4750; \$5680) è comunque stato ritenuto eccessivo tanto è vero che il farmaco non viene rimborsato (NICE 2016).</p> <p>Sulla base di questi dati, il costo del farmaco in Italia (circa €4700 per anno per paziente) sembra determinare un profilo farmacoeconomico borderline ai limiti tra accettabilità e non accettabilità.</p>
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, le quali tutte si caratterizzano 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 offerti.</p> <p>Rispetto alla maggioranza dei più recenti farmaci oncologici, i quali hanno spesso un profilo farmacoeconomico nettamente sfavorevole (Davis et al. 2017, Prasad et al. 2017), 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, Sabrina Trippoli
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.
- Davis C, Naci H, Garpinar 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.
- 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: Repatha (international non-proprietary name: evolocumab), Procedure No. EMEA/H/C/003766/0000, 21 May 2015, url http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf. Ultimo accesso: 26 Ottobre 2017.
- Hawkes N. Evolocumab "must become cheaper" to be cost effective in enhancing benefits of statins. *BMJ*. 2017 Aug 30;358:j4042. doi: 10.1136/bmj.j4042. PubMed PMID: 28855205.
- 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.
- 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-Statins 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.
- 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.
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance 394. Published: 22 June 2016. Indirizzio web: nice.org.uk/guidance/ta394. Ultimo accesso: 26 Ottobre 2017.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et L. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2373-2384. doi:10.1001/jama.2016.16951. PubMed PMID: 27846344.
- Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 19;315(15):1580-90. doi: 10.1001/jama.2016.3608. PubMed PMID: 27039291.

- Prasad V. Do cancer drugs improve survival or quality of life ? BMJ. 2017 Oct 4;359:j4528. doi: 10.1136/bmj.j4528
- 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: 26 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_DDR_133_30-11-2016_334478.pdf&type=7&storico=False. Ultimo accesso: 26 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.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17. PubMed PMID: 28304224.
- 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.