

**VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'****Medicinale: PRALUENT (alirocumab)**

**Indicazione:** PRALUENT® è indicato negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:- in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure - in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso delle statine è controindicato.

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>Commento:</b>		
L'ipercolesterolemia è oramai universalmente riconosciuta quale fattore di rischio cardiovascolare modificabile sul quale è possibile agire sia attraverso cambiamenti dello stile di vita, che tramite un approccio farmacologico in grado di modificare il livello sierico di tale parametro. La relazione tra i livelli di colesterolo LDL (C-LDL) e l'occorrenza di eventi cardiovascolari è stata, infatti, ampiamente studiata e l'avvento delle statine, molecole in grado di ridurre significativamente i livelli di colesterolo LDL, ha determinato un'importante riduzione del rischio cardiovascolare, in particolare nei pazienti ad alto rischio. Sono, inoltre, già a disposizione del clinico ulteriori molecole quali l'ezetimibe, un inibitore selettivo della proteina di Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), coinvolta nel trasporto del colesterolo assunto tramite la dieta dal lume intestinale agli enterociti e nel ricircolo biliare, e un altro inibitore della PCSK-9 quale l'evolocumab (Repatha) anch'esso dimostratosi efficace nel ridurre l'occorrenza di MACE. // <b>bisogno terapeutico nell'indicazione in domanda è quindi considerato moderato.</b>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

**Commento:**

A supporto dell'indicazione in domanda sono stati sottoposti i risultati dello studio randomizzato ODYSSEY OUTCOMES, volto a valutare l'effetto dell'aggiunta di alirocumab alla terapia ipocolesterolemizzante convenzionale, così come definita ai tempi di conduzione dello studio, in termini di riduzione dell'incidenza di nuovi eventi CV in pazienti ad alto rischio. Nello studio sono stati arruolati 18.924 pazienti con recente sindrome coronarica acuta (entro 1-12 mesi dall'evento acuto) ed inadeguato controllo lipidico [livelli di LDL  $\geq 70$  mg/dl (1,8 mmol/l), o di non-HDL  $\geq 100$  mg/dl (2,6 mmol/L) o di apolipoproteina B  $\geq 80$  mg/dL] nonostante terapia con atorvastatina 40-80 mg/die, o rosuvastatina 20-40 mg/die, alla massima dose tollerata o documentata intolleranza alle statine. A tal proposito si evidenzia come nello studio solo una minima percentuale di soggetti assumesse ezetimibe (2,8% nel braccio d'intervento e 3% nel braccio di controllo), diversamente da quanto previsto dalla pratica clinica corrente che, ove indicato, prevede l'aggiunta di ezetimibe alla terapia statinica ed identifica l'utilizzo dell'inibitore della PCSK-9 quale terza linea di trattamento. Per quanto riguarda l'efficacia dell'intervento farmacologico alirocumab in aggiunta alla terapia statinica ad alta potenza, ha dimostrato di ridurre significativamente l'occorrenza di MACE (endpoint primario dello studio) (9,5% vs 11,1; HR 0.85 (IC 95% 0.78 a 0.93);  $p < 0.001$ ), nonché la mortalità per tutte le cause. Tuttavia, esaminando le cause di morte separatamente, non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due bracci di trattamento in termini di morte per cause coronariche [2,2% vs 2,3%; HR: 0,92 -IC 95%: 0,76-1,11;  $p = 0,38$ ] e decessi per malattie cardiovascolari [2,5% vs 2,9%; HR: 0,88 -IC 95%: 0,74-1,05]) (tale risultato potrebbe essere ascritto al limitato numero di eventi occorsi in ciascuna sottocategoria).

Da un punto di vista dell'impatto clinico, inoltre, i risultati dello studio ODYSSEY OUTCOMES appaiono di rilevanza contenuta (riduzione del rischio assoluto dell'1,6% per l'endpoint primario composito MACE, dell'1% per l'infarto miocardico non fatale, dello 0,2% per l'angina instabile richiedente ospedalizzazione, dello 0,6% per la mortalità da tutte le cause) nonché, per l'assenza di differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento in termini di morte per cause coronariche [2,2% vs 2,3%; HR: 0,92 -IC 95%: 0,76-1,11;  $p = 0,38$ ] e morte cardiovascolare [2,5% vs 2,9%; HR: 0,88 -IC 95%: 0,74-1,05]). Si evidenzia, infine, come la popolazione di pazienti che è risultata trarre maggiore beneficio dal trattamento con alirocumab in aggiunta a terapia statinica ad alta potenza, sia rappresentata da quei sottogruppi di pazienti con valori di LDL-Colesterolo al baseline uguali o superiori a 100 mg/dl. Tale popolazione è, peraltro, già sostanzialmente ricompresa in quella identificata dai criteri di eleggibilità al trattamento previsti dal Registro AIFA attualmente in uso. Pertanto, rispetto alle alternative disponibili, il **valore terapeutico aggiunto** nella indicazione in domanda è considerato **scarso**.

**QUALITA' DELLE PROVE**

(Vedi tabella allegata GRADEpro: <https://gradepro.org/>)

<b>ALTA</b>		O
<b>MODERATA</b>		X
<b>BASSA</b>		O
<b>MOLTO BASSA</b>		O

**Commento:**

Le prove a supporto dell'indicazione in valutazione provengono dallo studio ODYSSEY OUTCOMES, un trial clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco al quale viene applicato un punto di downgrading per mancata trasferibilità (elevata percentuale di soggetti non trattati con ezetimibe). La **qualità delle prove** è considerata **moderata**.

**GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'**

Si ritiene che a PRALUENT **non possa essere riconosciuta l'innovatività** in questa indicazione in considerazione del 1) bisogno terapeutico **moderato** 2) valore terapeutico aggiunto **scarso** 3) qualità delle evidenze **moderata**.

Data: 6-8 novembre 2019

Domanda: Alirocumab rispetto a terapia statinica ad alta potenza per ridurre eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio

Setting: pazienti con recente sindrome coronarica acuta (SCA) ed inadeguato controllo dei livelli lipidici nonostante una terapia statinica ad alta potenza

Bibliografia: Schwartz GG et al., ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	alirocumab	terapia statinica ad alta potenza	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Superiorità di alirocumab in aggiunta alla terapia standard vs placebo nel ridurre l'endpoint primario composito MACE (Major adverse cardiovascular events) (follow up: mediana 2,8 anni)</b>												
1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	903/9462 (9.5%)	1052/9462 (11.1%)	HR 0.85 (0.78 a 0.93)	16 meno per 1.000 (da 23 meno a 7 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Superiorità di alirocumab in aggiunta alla terapia standard vs placebo nel ridurre la mortalità da coronary heart disease (follow up: mediana 2,8 anni)</b>												
1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	serio	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	205/9462 (2.2%)	222/9462 (2.3%)	HR 0.92 (0.76 a 1.11)	2 meno per 1.000 (da 6 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Superiorità di alirocumab in aggiunta alla terapia standard vs placebo nel ridurre "any coronary heart disease event" (follow up: mediana 2,8 anni)</b>												
1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	serio	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	1199/9462 (12.7%)	1052/9462 (11.1%)	HR 0.88 (0.81 a 0.95)	13 meno per 1.000 (da 20 meno a 5 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Explanations

a. La terapia convenzionale dell'ipercolesterolemia all'epoca della conduzione dello studio, non prevedeva l'aggiunta di ezetimibe alla terapia statinica mentre, attualmente rappresenta lo standard di cura prima di intraprendere eventuale trattamento con Inibitore della PCSK-9

## References

1. Schwartz GG et al., ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29, 379(22):2097-2107.