

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: VAZKEPA (icosapent etile)

Indicazione autorizzata: Vazkepa è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti adulti in trattamento con statine ad elevato rischio cardiovascolare e con trigliceridi elevati (≥ 150 mg/dL) e

- malattia cardiovascolare accertata o
- diabete e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare.

Indicazione rimborsata: Icosapent etile è rimborsato nel trattamento di pazienti di età 18-80 anni con malattia cardiovascolare accertata e BMI ≥ 27 kg/m², in trattamento con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe, che abbiano raggiunto i livelli target di colesterolo LDL (<70 mg/dL), e presentino ipertrigliceridemia residua (TG ≥ 200 mg/dL) non spiegabile da altre cause e confermata in almeno 3 determinazioni nonostante buona aderenza dietetica.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	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
MODERATO	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
SCARSO	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
ASSENTE	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
Commento: Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità in Italia e in Europa. Esse riconoscono un'eziologia multifattoriale (età, sesso maschile, familiarità, fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito). Negli studi epidemiologici, l'ipertrigliceridemia è correlata ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, anche dopo aggiustamento per i livelli di colesterolo LDL. Le linee guida internazionali concordano nel definire come normale un livello di trigliceridi TG <150 mg/dL (o <1.7 mmol/L) e nel raccomandare come obiettivo primario, anche nei pazienti con TG moderatamente elevati, il controllo del colesterolo LDL. Pertanto, in pazienti con livelli di LDL-C gestiti in modo ottimale, la riduzione dei trigliceridi è un obiettivo secondario di trattamento. Attualmente, per i risultati di riduzione del colesterolo LDL e la cardioprotezione, le statine rappresentano il trattamento di prima scelta. Nel paziente con ipertrigliceridemia residua nonostante statina alla massima dose tollerata, è possibile aggiungere un secondo farmaco tra PUFA-n3 e fibrati. Residua, quindi, un bisogno terapeutico moderato.		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		

MASSIMO	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
IMPORTANTE	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.	X
MODERATO	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
SCARSO	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.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento: Le evidenze di efficacia di icosapent etile derivano principalmente da uno studio (REDUCE-IT) randomizzato, controllato vs placebo, condotto in una popolazione in prevenzione CV secondaria o primaria a rischio elevato (diabete + altro fattore di rischio), in trattamento con statine e con ipertrigliceridemia residua. I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere icosapent etile 2 g BID o placebo, costituito da un olio minerale (paraffina). Tra le caratteristiche al basale, è da evidenziare che i pazienti non erano in trattamento on top per la riduzione del colesterolo LDL: la maggior parte di essi, infatti, assumeva una terapia a base di statine di moderata intensità (solo il 31% ad alta intensità) e circa il 6% anche ezetimibe (il protocollo escludeva, inoltre, il trattamento con inibitori PCSK9). In aggiunta, i livelli di LDL-C (mediana 75 mg/dL, IQR 62-89) risultavano superiori ai valori attualmente raccomandati come obiettivo terapeutico per la popolazione in esame.

In un follow-up mediano di 4.9 anni, icosapent etile ha ridotto in misura significativa il rischio dell'endpoint composito primario MACE-5 (17.2% vs 22.0%, HR 0.75, 95%IC 0.68-0.83, $p<0.0001$; NNT 21) e dell'endpoint composito secondario chiave MACE-3 (11.2% vs 14.8%, HR 0.74, 95%IC 0.65-0.83, $p<0.0001$; NNT 28). Anche gli altri endpoint (compositi e singoli componenti dei precedenti), valutati in ordine gerarchico, sono risultati significativamente ridotti, ad eccezione della mortalità per tutte le cause. I risultati dell'endpoint primario e secondario chiave hanno mostrato una correlazione scarsa o assente con i livelli di TG o LDL-C. Inoltre, sebbene l'interazione non sia risultata significativa, l'efficacia complessiva si è dimostrata inferiore nella coorte in prevenzione primaria (12.2% vs 13.6%; HR 0.88, 95%IC 0.70-1.09; NNT 71) rispetto alla coorte in prevenzione secondaria (19.3% vs 25.5%; HR 0.73, 95%IC 0.65-0.81; NNT 16).

Il farmaco è risultato generalmente ben tollerato: l'incidenza di eventi avversi non è stata diversa tra i due gruppi di trattamento, così come gli eventi avversi seri causa di discontinuazione. Da segnalare un tasso più elevato nel gruppo trattato con icosapent etile di emorragie (11.8% vs 9.9%, $p=0.0055$), soprattutto gastrointestinali, e di fibrillazione atriale/flutter atriale (5.8% vs 4.5%, $p=0.0079$).

Sebbene dimostrato rispetto a un placebo verosimilmente non completamente inerte e in una popolazione non trattata on top dei farmaci raccomandati per la riduzione del colesterolo LDL, i dati dello studio sembrano configurare un **valore terapeutico aggiunto importante**. La certezza di tali dati, tuttavia, non

<i>risulta sufficiente come dettagliato nella sezione relativa alla qualità delle prove.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE		
<i>(Vedi tabella allegata GRADE pro: https://gradepro.org/)</i>		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
Commento: <i>Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato lo studio pivotale REDUCE-IT, studio randomizzato controllato verso placebo. La mancanza di riproducibilità dei risultati (unico studio con risultati non coerenti con quelli di altri farmaci della stessa classe) e la mancanza di generalizzabilità (pazienti non trattati on top dei farmaci raccomandati per la riduzione del LDL-C e in assenza di informazioni rispetto all'eventuale controllo dietetico) determinano l'applicazione di due downgrading alla qualità delle prove che pertanto è da considerarsi bassa.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Al farmaco non viene riconosciuta l'innovatività a fronte di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto importante e una qualità delle prove bassa.		

Domanda: Icosapent-etile rispetto a placebo per ridurre il rischio cardiovascolare

Setting: pazienti con ipertrigliceridemia (TG a digiuno >150 mg/dL), in terapia con statine e in prevenzione CV secondaria o primaria (diabete + almeno un altro fattore di rischio)

Bibliografia: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information_it.pdf; Bhatt DL et al for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019; 380: 11-22, doi: 10.1056/NEJMoa1812792

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	icosapent-etile	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Efficacia: MACE a 5 punti (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o ricovero ospedaliero per angina instabile) nella popolazione totale - endpoint primario - (follow up: mediana 4,7 anni)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	serio ^b	serio ^c	non importante	nessuno	705/4089 (17.2%)	901/4090 (22.0%)	HR 0.75 (0.68 a 0.83)	50 meno per 1.000 (da 65 meno a 34 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	---	---------------	------------

Efficacia: MACE a 3 punti (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale) nella popolazione totale - endpoint secondario principale- (follow up: mediana 4,7 anni)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	serio ^b	serio ^c	non importante	nessuno	459/4089 (11.2%)	606/4090 (14.8%)	HR 0.74 (0.65 a 0.83)	36 meno per 1.000 (da 49 meno a 24 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	---	---------------	---------

Efficacia: MACE a 3 punti (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale) nella popolazione in prevenzione secondaria (follow up: mediana 4,7 anni)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	serio ^b	serio ^c	non importante	nessuno	361/2892 (12.5%)	489/2893 (16.9%)	HR 0.72 (0.63 a 0.82)	44 meno per 1.000 (da 59 meno a 28 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	---	---------------	---------

Sicurezza: episodi di sanguinamento (valutato con: incidenza cumulativa)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	482/4089 (11.8%)	404/4090 (9.9%)	RR 1.19 (1.05 a 1.35)	19 più per 1.000 (da 5 più a 35 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	-----------------	--------------------------	---	------------------	---------

Sicurezza: episodi di fibrillazione atriale/flutter atriale (valutato con: incidenza cumulativa)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	236/4089 (5.8%)	183/4090 (4.5%)	RR 1.31 (1.07 a 1.59)	14 più per 1.000 (da 3 più a 26 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	------------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. studio REDUCE-IT

b. incoerenza dei risultati rispetto a studi condotti con altri farmaci della stessa classe

c. pazienti in terapia con statina di moderata intensità (63%) e elevata intensità (31%); opzionale ezetimibe in aggiunta (6.4%), escluso trattamento con PCSK9i; assenza di informazioni rispetto all'eventuale controllo dietetico