

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE, 7-11 aprile 2025

Medicinale: EVKEEZA (evinacumab)

Indicazione rimborsata: Evinacumab è indicato in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 6 mesi con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). Il medicinale è rimborsato nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni con diagnosi di HoFH con mutazione *null/null* e/o che non risultino a target di LDL-C dopo il trattamento con evolocumab oppure non risultino a target di LDL-C o non abbiano tollerato il trattamento con lomitapide.

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.	X
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.	O
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: L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una patologia genetica rara (interessa circa 1 soggetto ogni 300.000) caratterizzata da elevati livelli di colesterolo LDL, >500 mg/dL se non trattata, associati alla comparsa di estesi xantomi cutanei e tendinei, malattia cardiovascolare aterosclerotica fin dall'adolescenza ed elevata mortalità in giovane età. Nella maggior parte dei casi l'HoFH è determinata da mutazioni nel gene del recettore di membrana per le LDL (LDLR), che normalmente consente la rimozione delle lipoproteine dal circolo ematico; in <10% dei casi entrano in gioco mutazioni di altri geni coinvolti nel metabolismo lipidico quali apoB, PCSK9 e LDLRAP1. Indipendentemente dal difetto genetico, la gravità del fenotipo FH omozigote dipende dall'attività residua del recettore LDL. Le opzioni di trattamento attualmente disponibili sono per lo più dipendenti dall'espressione di una qualche attività di LDLR; la loro efficacia è, quindi, molto ridotta in presenza di mutazioni che determinano una attività LDLR minima o assente.

L'attuale strategia terapeutica nella HoFH prevede l'impiego in prima linea delle statine ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe, quindi PCSK9i (evolocumab, rimborsato a partire dai 12 anni di età) e lomitapide (l'unico farmaco con un meccanismo LDLR-indipendente, ma limitato dai frequenti disturbi gastrointestinali e dal potenziale sviluppo di epatopatia e indicato solo negli adulti). Ulteriori opzioni, non farmacologiche, sono rappresentate dalla aferesi delle lipoproteine (con frequenza ogni 1 o 2 settimane) e dal trapianto di fegato. A causa della efficacia limitata, anche se usati in combinazione, e/o

della ridotta tollerabilità o disponibilità dei trattamenti attuali, i pazienti con HoFH spesso non riescono a raggiungere e mantenere i livelli di LDL (<100 mg/dL per gli adulti o <135 mg/dL per i bambini o, se pregressi eventi CV, <70 mg/dL) raccomandati dalle linee guida internazionali per la riduzione del rischio CV. Residua, quindi, un **bisogno terapeutico importante**.

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.	O
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.	X
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 e sicurezza di evinacumab nell'ipercolesterolemia familiare omozigote sono attualmente limitate allo studio ELIPSE-HoFH, studio randomizzato 2:1, controllato verso placebo, che ha previsto una fase di trattamento in doppio cieco della durata di 24 settimane e una fase di trattamento in aperto di ulteriori 24 settimane. Lo studio ha arruolato 65 soggetti (di cui 2 adolescenti) con HoFH con varie mutazioni genetiche, in trattamento con la migliore terapia ipolipemizzante possibile (afèresi delle lipoproteine inclusa). La maggior parte dei pazienti era in trattamento con almeno 3 ipolipemizzanti; la quasi totalità (93.8%) era in trattamento con una statina (il 76.9% ad alta potenza), il 76.9% (n=50) con PCSK9i, il 75.4% (n=49) con ezetimibe, il 33.8% (n=22) con afèresi e il 21.5% (n=14) con lomitapide. Nonostante questi trattamenti, il profilo lipidico al basale evidenziava aumentati livelli di colesterolo LDL (255 mg/dL) e di altri parametri, quali ApoB e Lp(a), mentre risultavano accettabili i livelli di colesterolo HDL e di trigliceridi.

Dopo 24 settimane di trattamento evinacumab, in aggiunta alla terapia ipolipemizzante di base, è risultato superiore al placebo nella riduzione del colesterolo LDL (endpoint primario), determinando una variazione rispettivamente di -47.1% vs +1.9%, con una differenza media tra i due trattamenti di -49.0% (IC95% da -65.0 a -33.1%, p<0.0001) e, in termini assoluti, di -134 mg/dL. La riduzione è risultata evidente già dalla seconda settimana di trattamento e si è mantenuta fino alla 24a settimana e, in aperto, fino alla 48a settimana. L'effetto di evinacumab è risultato evidente anche sugli endpoint secondari, comprendenti altri parametri lipidici (apoB -36.9%, colesterolo non HDL -51.7%) e differenti definizioni di risposta (pazienti con ≥50% di riduzione del C-LDL: 55.8% evinacumab vs 4.5% placebo; pazienti con C-LDL <100 mg/dL: 46.5% vs 22.7%; pazienti che soddisfano i criteri US per l'afèresi: 7.0% vs 22.7%). Come ulteriore endpoint,

evinacumab ha ridotto i livelli dei trigliceridi (-50.4% rispetto al placebo); ridotto anche il colesterolo HDL del -30% (vs +0.8% del placebo), portando i livelli medi da 44 mg/dL del basale a 31 mg/dL a 24 settimane, mentre minime (-1.9%) sono state le variazioni della Lp(a).

Le analisi di sottogruppo rispetto a caratteristiche demografiche, varianti genotipiche e trattamento ipolipemizzante concomitante hanno evidenziato un beneficio di evinacumab in ogni caso, sebbene la numerosità di alcuni sottogruppi sia stata estremamente limitata (n= 2 o 3).

Nello studio a braccio singolo R1500-CL-17100, condotto nei soggetti di età 5-11 anni, l'effetto di evinacumab sulla riduzione del colesterolo LDL è sembrato simile a quello dimostrato nei soggetti più anziani studiati. Nei bambini di età inferiore a 5 anni, le evidenze sono limitate a una analisi PK/PD di estrapolazione e ai risultati clinici di 5 soggetti trattati in un programma di uso compassionevole.

L'effetto di evinacumab sugli eventi cardiovascolari e sulla mortalità, così come sulla qualità di vita, non è stato determinato. Allo stesso modo non è possibile prevedere l'effetto combinato della riduzione di colesterolo LDL e di colesterolo HDL sul rischio cardiovascolare.

La valutazione del profilo di sicurezza si è basata sui dati dello studio pivotal e di altri studi, condotti anche in altra patologia. Nonostante questo, l'analisi è comunque limitata dalla numerosità dei soggetti trattati e dalla durata dell'esposizione. Per quanto apprezzabile, evinacumab non ha mostrato particolari criticità. Più frequentemente si sono avute nasofaringiti (13.7%) e sintomi simil-influenzali (7.7%). La reazione avversa più grave è stata l'anafilassi (verificatasi in un paziente con ipercolesterolemia persistente). Per affrontare le incertezze relative alla sicurezza a lungo termine, è stato inserito come obbligo specifico dell'autorizzazione in circostanze eccezionali uno studio PASS che include il MACE tra i suoi endpoint.

A motivo di una efficacia dimostrata su un endpoint biochimico, in assenza di dati su eventi cardiovascolari e mortalità, così come sulla QoL, il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **moderato**.

QUALITÀ DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://grade.pro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento: Le evidenze di evinacumab derivano principalmente da due studi: lo studio ELIPSE-HoFH e lo studio R1500-CL-17100. Lo studio R1500-CL-17100 è uno studio a singolo braccio che ha arruolato soggetti con HoFH di età compresa tra 5 e 11 anni. Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato soltanto lo studio pivotale ELIPSE-HoFH, studio randomizzato controllato verso placebo che ha valutato la variazione dei livelli di colesterolo LDL e, secondariamente, di altri parametri lipidici in soggetti con HoFH adolescenti e adulti. A seguito dell'applicazione di un downgrading (mancanza di generalizzabilità per l'arruolamento di soli 2 pazienti adolescenti e l'utilizzo di un endpoint biochimico valutato a breve termine), la **qualità delle prove** è da considerarsi **moderata**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITÀ

Al farmaco viene confermata l'innovatività condizionata a fronte di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove moderata.

Domanda: Evinacumab rispetto a placebo per l'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH)

Setting: adolescenti e adulti con HoFH, in trattamento alla massima dose tollerata con ipolipemizzanti (afèresi compresa)

Bibliografia: Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al for the ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383: 711-720, doi: 10.1056/NEJMoa2004215; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evkeeza/assessment-history-section>

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

Variazione percentuale dei livelli di colesterolo LDL (follow up: 24 settimane)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	43	22	-	LS mean difference 49 % inferiore (65 inferiore a 33.1 inferiore)	 Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----	----	---	---	---	------------

Pazienti con riduzione del colesterolo LDL >=50% dal basale (follow up: 24 settimane)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	24/43 (55.8%)	1/22 (4.5%)	OR 24.2 (3.0 a 195.6)	490 più per 1.000 (da 80 più a 858 più)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---------------	-------------	---------------------------------	---	---	---------

Pazienti che raggiungono il target di C-LDL <100 mg/dL (follow up: 24 settimane)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	20/43 (46.5%)	5/22 (22.7%)	OR 5.7 (1.3 a 24.9)	399 più per 1.000 (da 49 più a 653 più)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---------------	--------------	-------------------------------	---	---	---------

Pazienti che rispondono ai criteri di eleggibilità europei per l'afèresi delle lipoproteine (follow up: 24 settimane)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	14/43 (32.6%)	17/22 (77.3%)	OR 0.1 (0.0 a 0.3)	519 meno per 1.000 (da 268 meno a --)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---------------	---------------	------------------------------	---	---	---------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

a. studio ELIPSE-HoFH

b. arruolati solo 2 adolescenti e scelta di endpoint biochimico valutato a breve termine