



WORKSHOP

Presentazione del rapporto sui farmaci in Toscana 2018
12 DICEMBRE 2018

Salone delle Robbiane - Villa La Quiete - Via di Boldrone, 2 - Firenze

Nuove terapie ipolipemizzanti

Carlo Piccinni



FONDAZIONE
**RICERCA
E SALUTE**

Il controllo del C-LDL secondo le LLGG

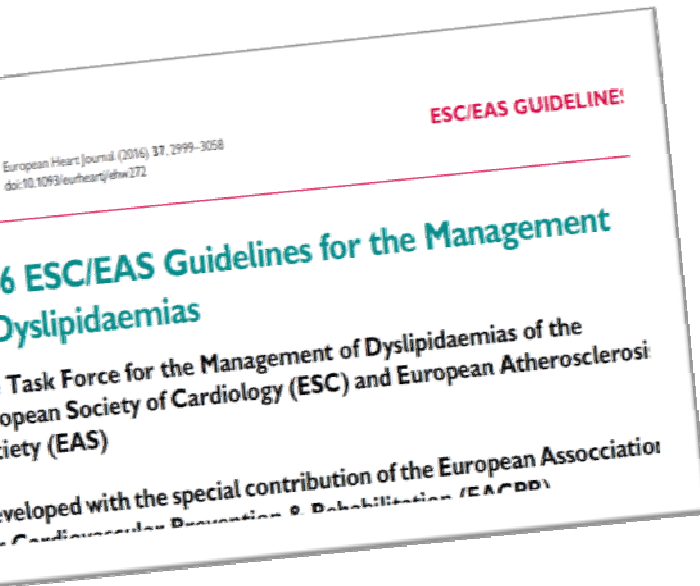


Table 10 Treatment targets and goals for cardiovascular disease prevention

Smoking	No exposure to tobacco in any form.
Diet	Healthy diet low in saturated fat with a focus on whole grain products, vegetables, fruit and fish.
Physical activity	2.5–5 h moderately vigorous physical activity per week or 30–60 min most days.
Body weight	BMI 20–25 kg/m ² , waist circumference <94 cm (men) and <80 cm (women).
Blood pressure	<140/90 mmHg ^a
Lipids	Very high-risk: LDL-C <1.8 mmol/L

Risk category	Very high-risk: LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline ^b is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL).
	High-risk: LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline ^b is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL).
	Low to moderate risk: LDL-C <3.0 mmol/L (115 mg/dL)

L) or a reduction of at least 50% if the baseline^b is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL).

or a reduction of at least 50% if the baseline^b is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL).

moderate risk: LDL-C <3.0 mmol/L (115 mg/dL).

LDL-C secondary targets are <2.6, 3.4 and 4.1 mmol/L (100, 130 and 145 mg/dL) for very high-, moderate-risk subjects, respectively.

LDL-C target, but >1.0 mmol/L (40 mg/dL) in men and >0.8 mmol/L (30 mg/dL) in women with established cardiovascular disease.

I pazienti ad elevato rischio CV

16 Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
...be statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A	62, 64, 68
...case of statin intolerance, ...bile or bile acid sequestrants, ...se combined, should be considered.	IIa	C	239, 256, 257
...goal is not reached, statin combination with a cholesterol esterification inhibitor should be considered.	IIa	B	63
...goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C	
...patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated dose, in combination with ...bile or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C	115, 116

Very high-risk

Subjects with any of the following:

- Documented cardiovascular disease (CVD), clinical or unequivocal on imaging. Documented CVD includes previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft surgery (CABG)) and other arterial revascularization procedures, stroke and transient ischaemic attack (TIA), and peripheral arterial disease (PAD). Unequivocally documented CVD on imaging is what has been shown to be strongly predisposed to clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound.
- DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia.
- Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²).
- A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.

- **Precedente evento/patologia CV**
- **Diabete con danno d'organo o con altri fattori di**

e criticità delle «precedenti» terapie ipolipemizzanti

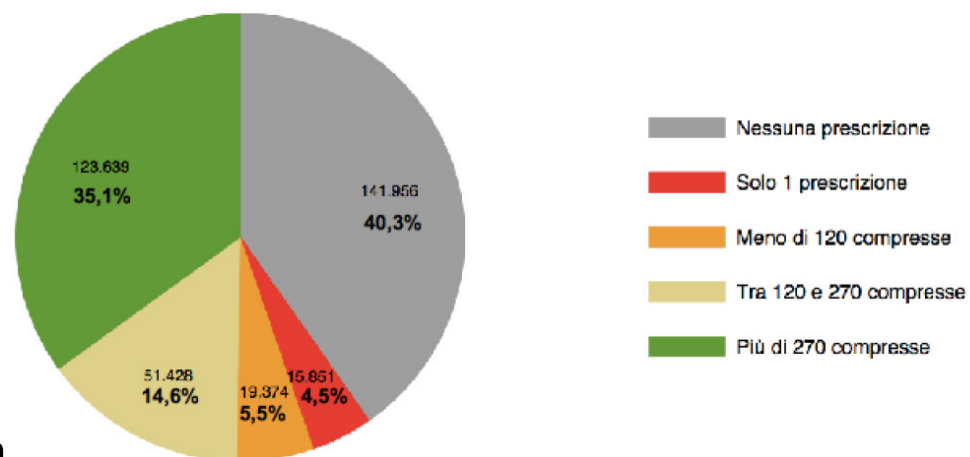
Statine, Ezetimibe, Fibrati e Omega-3

Rimborsate in accordo alla Nota AIFA 13 (*determina del 19 giugno 2014*) → basata su categorie di rischio e target C-LDL

Problema della scarsa aderenza al trattamento



Cosa è successo nel 2016
alle 352.248 persone che hanno cominciato la terapia
tra 2007 il 2015?



Possibili problemi di tollerabilità

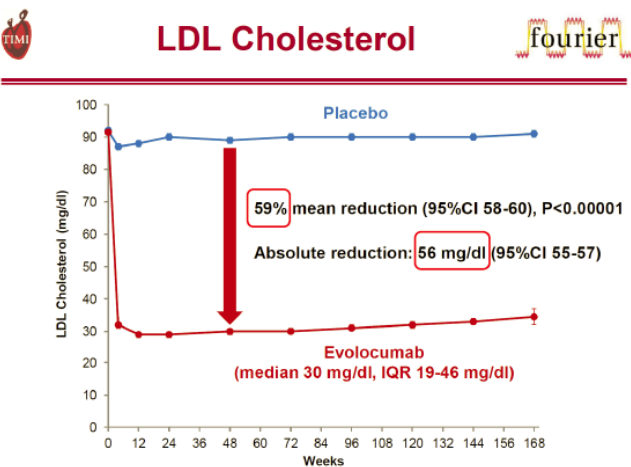
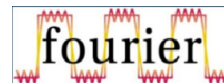
Disponibili diversi generici

I nuovi ipolipemizzanti: PCSK9i (inibitori della proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9)

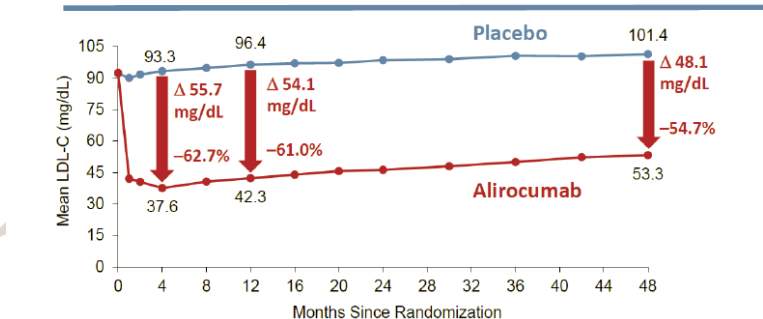
Evolocumab, Alirocumab

meccanismo d'azione differente dai precedenti ipolipemizzanti →
nuove alternative ai precedenti ipolipemizzanti

da grandi studi per la prevenzione di eventi CV



LDL-C: On-Treatment Analysis



Excludes LDL-C values after premature treatment discontinuation or blinded switch to placebo. Approximately 75% of months of active treatment were at the 75 mg dose

Le previsioni di impatto dei costi dei PCSK9i

THE ANALYST'S COUCH

dyslipidaemia market

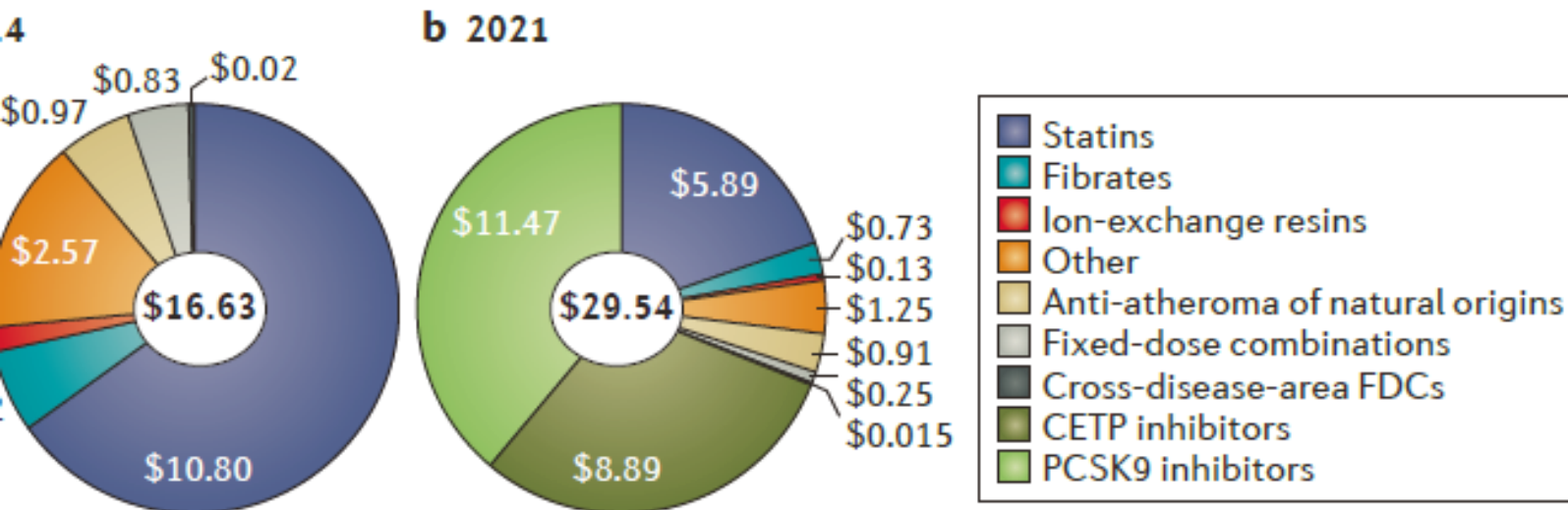
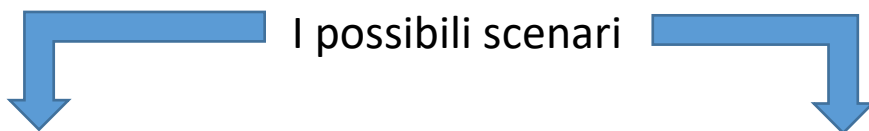


Figure 1 | **Shifting composition of the dyslipidaemia market.** Data are for the United States, and five major European Union markets (namely, France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom). The dyslipidaemia market is forecast to grow from US\$16.6 billion in 2014 to \$29.5 billion in 2021. 'Other' refers to the compounds in Merck & Co.'s ezetimibe franchise: Zetia, Vytorin, and Vytorin Zetia, as well as to the niacin class. All values are in US\$ billions. CETP, cholesteryl ester transport protein; FDC, fixed-dose combination; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

L'onda dei PCSK9i sulla sostenibilità del SSN



Le strategie attuate per governare l'onda



Centri prescrittori e Registri AIFA (feb-mar 2017) con criteri di eleggibilità alla rimborsabilità

*pazienti di età ≥ 12 e ≤ 80 anni con **ipercolesterolemia familiare omozigote** (solo evolocumab);*

*pazienti adulti in **prevenzione primaria** di età ≤ 80 anni con **ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL** nonostante **terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine;***

*pazienti adulti in **prevenzione secondaria** di età ≤ 80 anni con **ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C ≥ 100 mg/dL** nonostante **terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.***

Percorsi prescrittivi gestiti dalle Regioni → Regione Toscana (BUR n.29 del 19 luglio 2018) individua un gruppo di lavoro ad hoc e la lista dei Centri

La necessità di conoscere la portata dell'onda

International Journal of Cardiology 246 (2017) 62–67

Contents lists available at ScienceDirect

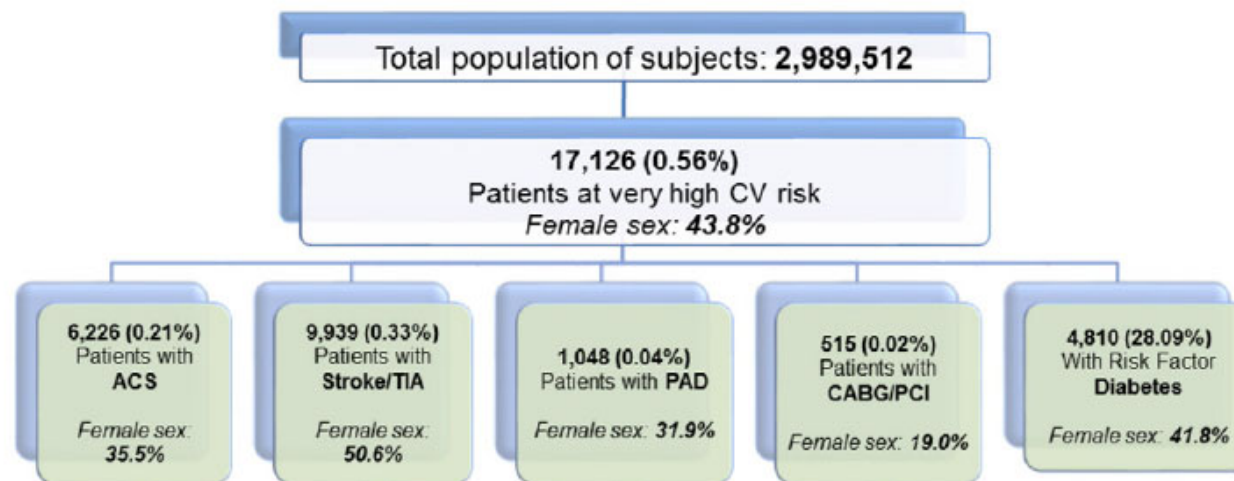
International Journal of Cardiology



journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcar

...ring drugs in patients at very high risk of car
...sis on nearly 3,000,000 Italian subjects of the
...ry

...Silvia Calabria^b, Elisa Rossi^c, Nello Martini^d, on the behal
...r...



Cosa occorre conoscere nel primo periodo di uso dei PCSK9i...

conoscere le modalità con cui i PCSK9i sono impiegati nella reale pratica clinica per:

- individuare in maniera tempestiva eventuali usi inappropriati

Le domande a cui rispondere

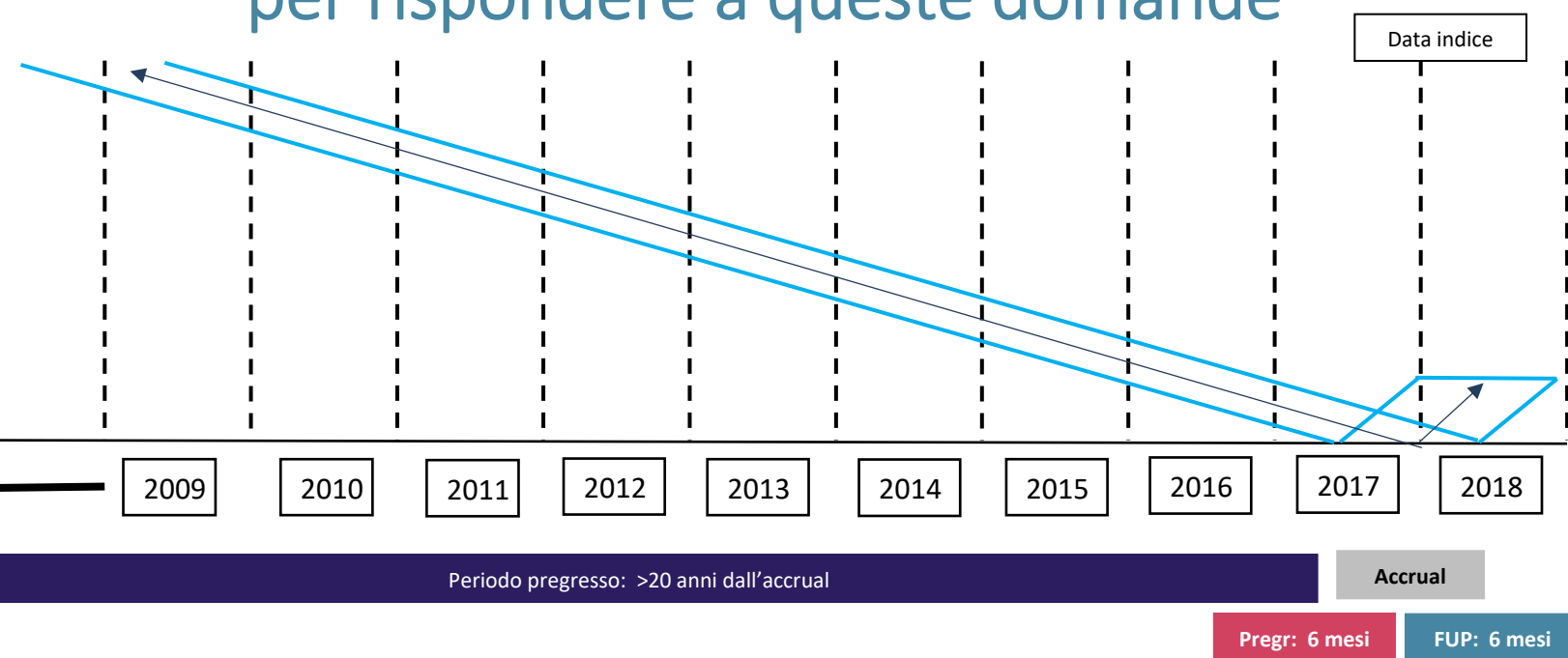
2. UTILIZZO DEI NUOVI IPOLIPEMIZZANTI IN TOSCANA

*Carlo Piccinni, Aldo P. Maggioni, Antonella Pedrini, Silvia Calabria, Giulia Ronconi, Letizia Dondi, Nello Martini - Fondazione ReS (Ricerca e Salute) partner CINECA
Luisa Gini, Giuseppe Roberto, Ippazio Cosimo Antonazzo - Agenzia regionale di sanità della Toscana
Letizia Sampietro, Francesco Sbrana, Beatrice Dal Pino, Elisabetta Volpi, Stefania Biagini, Giuseppa Lo Turdo - Fondazione toscana Gabriele Monasterio*

DOMANDA

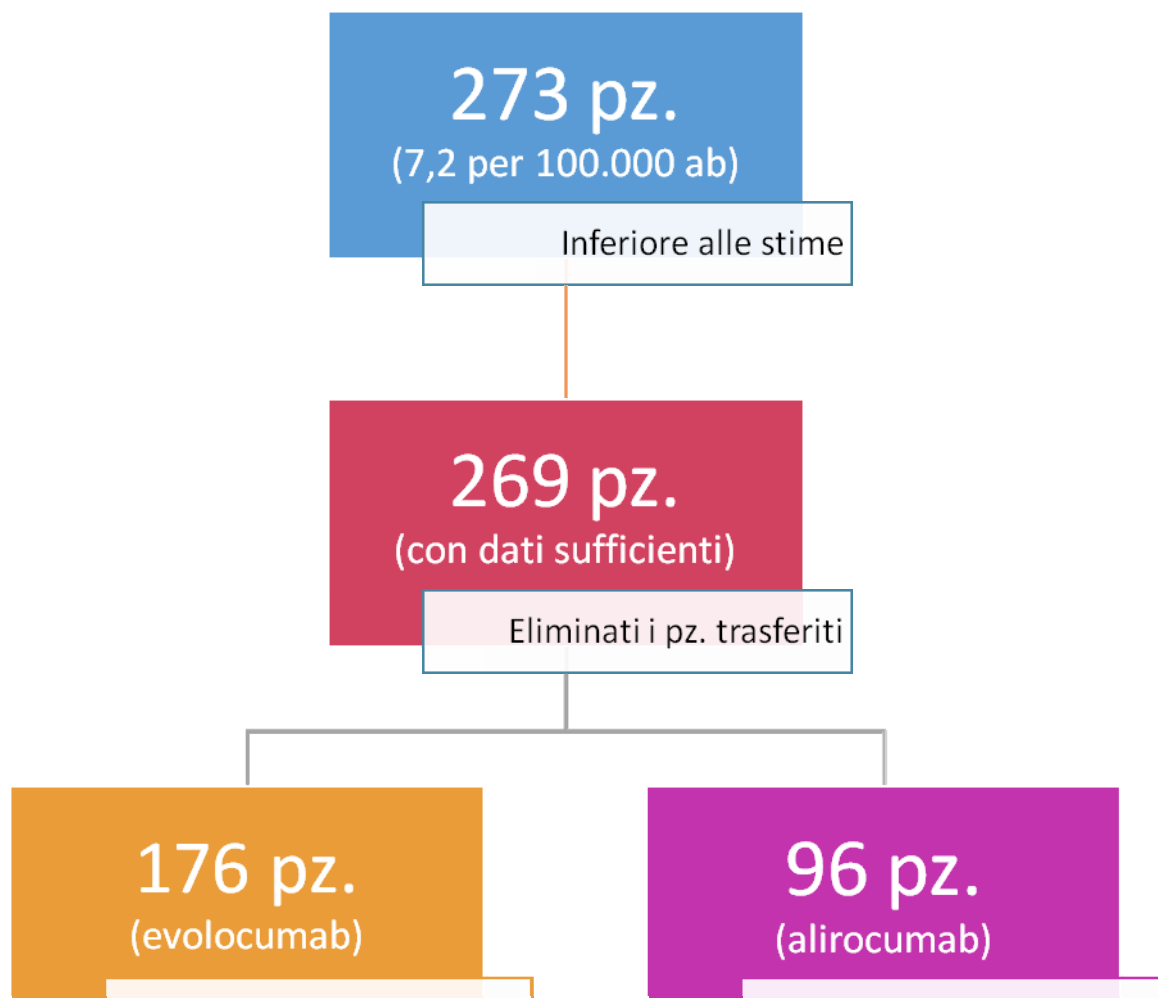
Chi sono i pazienti trattati con farmaci PCSK9i (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type inhibitor*)? Per quale motivazione clinica sono stati trattati? Quale era la precedente terapia ipolipemizzante? In che modo sono impiegati i PCSK9i?

Come usare I DB amministrativi per rispondere a queste domande

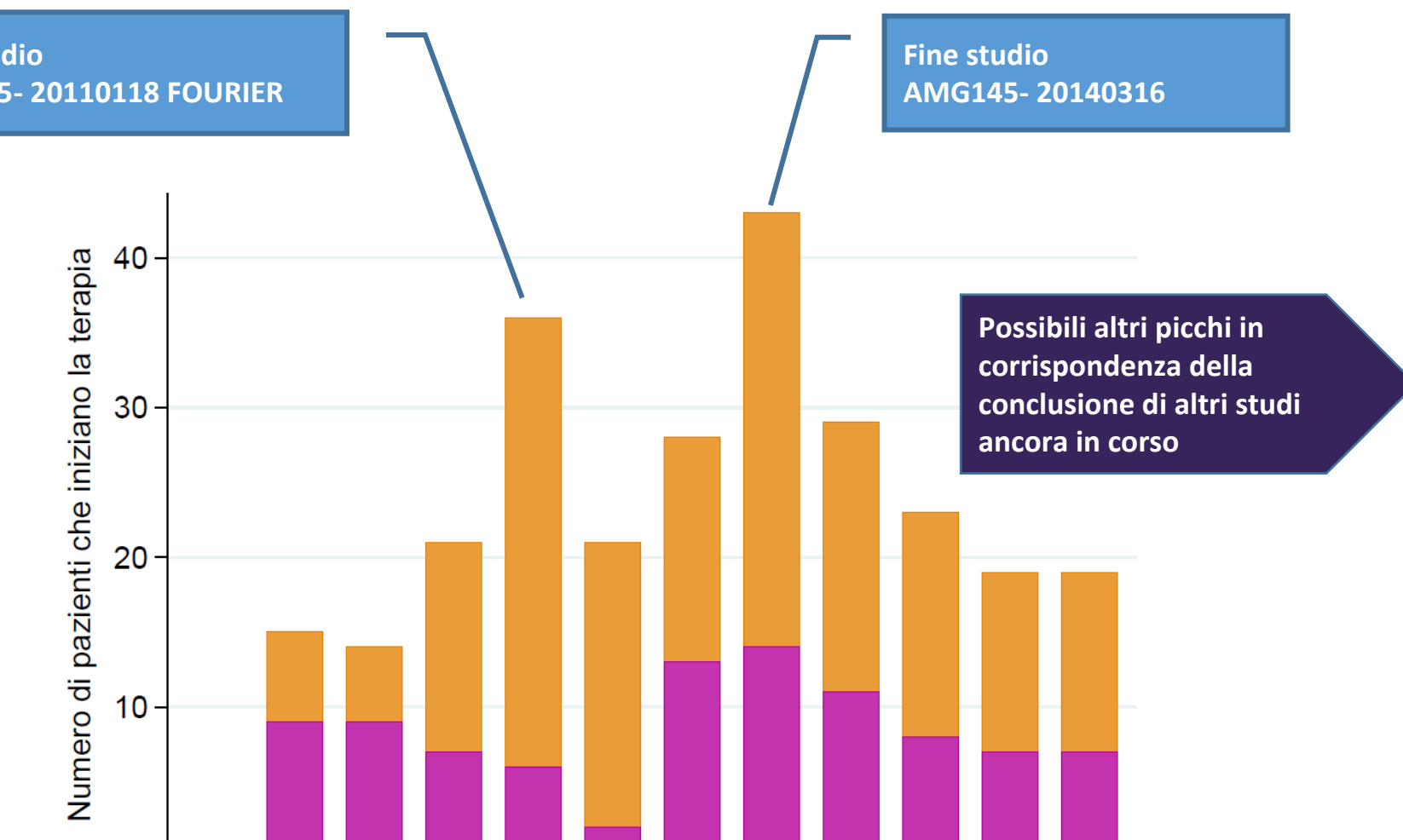


- Identificati i pazienti con prescrizione di PCSK9i da lug 2017 a giu 2018 (flusso FARM)
- **Analizzati i dati di 20 anni antecedenti la prima prescrizione di PCSK9i per verificare le condizioni di prevenzione primaria o secondaria e altre condizioni di rischio CV** (flussi SDO, SPA e FARM)
- **Analizzati i dati dei 6 mesi antecedenti la prima prescrizione di PCSK9i per studiare l'impiego di precedenti terapie inolinemizzanti** (flusso FARM)

Quanti pazienti hanno iniziato PCSK9i in Toscana da luglio 2017 a giugno 2018?



Trend temporale dell'inizio di PCSK9i in Toscana



Chi sono i pazienti trattati con PCSK9i?

Tabella 1
Caratteristiche socio-demografiche dei pazienti trattati con PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Totale
N	80	189	269
Genere			
F	35 (43,8)	43 (22,8)	78 (29,0)
M	45 (56,2)	146 (77,2)	191 (71,0)
Età			
Media	53,3	61,5	59,1
19-40	14 (17,5)	2 (1,1)	16 (5,9)
41-50	17 (21,3)	23 (12,2)	40 (14,9)
51-60	26 (32,5)	57 (30,2)	83 (30,9)
61-70	16 (20,0)	69 (36,5)	85 (31,6)
71-80	7 (8,8)	37 (19,6)	44 (16,4)
81+		1 (0,5)	1 (0,4)
Livello di Istruzione			
Sconosciuto	50 (62,5)	15 (7,9)	65 (24,2)
Basso	10 (12,5)	61 (32,3)	71 (26,4)

La prescrizione di PCSK9i in Toscana

Tabella 2

Prescrizione dei PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

		Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Totale
	N	80	189	269
Per tipo di PCSK9i				
	Evolocumab	47 (58,8)	129 (68,3)	176 (65,4)
	Alirocumab	33 (41,3)	60 (31,7)	93 (34,6)
Per anno di inizio terapia				
	2017	23 (28,8)	85 (45,0)	108 (40,1)
	2018	57 (71,3)	104 (55,0)	161 (59,9)
Per area vasta della prima prescrizione				
	Centro	20 (25,0)	43 (22,8)	63 (23,4)
	Nord-Ovest	37 (46,3)	103 (54,5)	140 (52,0)
	Sud-Est	23 (28,8)	43 (22,8)	66 (24,6)

Attivazioni cliniche alla base della prescrizione di PCSK9i

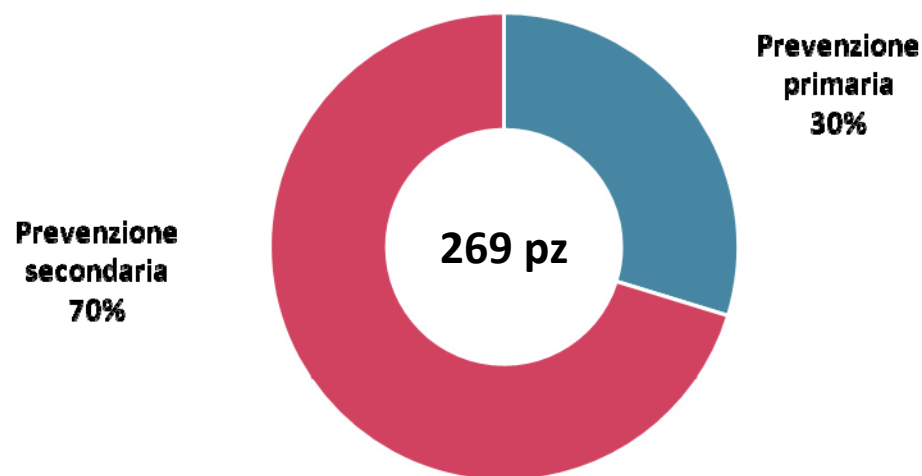


Tabella 3
Caratteristiche cliniche dei pazienti trattati con PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Totale
	80	189	269
Condizioni di rischio CV*			
Ipercolesterolemia familiare	55 (68,8)	89 (47,1)	144 (53,5)
Diabete	15 (18,8)	51 (27,0)	66 (24,5)
Insufficienza renale cronica	1 (1,3)	11 (5,8)	12 (4,5)
Epatite cronica	1 (1,3)	3 (1,6)	4 (1,5)
Pancreatite	1 (1,3)	1 (0,5)	2 (0,7)

I precedenti eventi CV

(>20 anni prima del PCSK9i)

Tabella 3

Caratteristiche cliniche dei pazienti trattati con PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Totale
	80	189	269
Caratterizzazione della prevenzione secondaria			
<i>Anni dall'ultimo evento CV^</i>			
Media	-	4,8	
0	.	30 (15,9)	
1	-	29 (15,3)	
2	-	22 (11,6)	
3+	-	108 (57,1)	
<i>N eventi CV^</i>			
Media	-	5,9	
1	-	20 (10,6)	
2	-	29 (15,3)	
3+	-	140 (74,1)	
<i>Tipologia di eventi CV^</i>			
SCA		93 (49,2)	
angina/ischemia croniche		157 (83,1)	
ictus/TIA		43 (22,8)	

La precedente terapia ipolipemizzante

(6 mesi prima del PCSK9i)

Terapia ipolipemizzante nei 6 mesi prima dell'inizio del PCSK9i nei pazienti trattati nella Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Totale
Ipolipemizzanti nei 180 gg precedenti N	80	189	269
Nessun ipolipemizzante registrato	29 (36,3)	32 (16,9)	61 (22,7)
Almeno un ipolipemizzante ad alta potenza*	37 (46,3)	128 (67,7)	165 (61,3)
Solo ipolipemizzanti a bassa potenza^	14 (17,5)	29 (15,3)	43 (16,0)
Uso ipolipemizzanti ad alta potenza*	37	128	165
Uso persistente (No gap > 60 gg)	25 (67,6)	104 (81,3)	129 (78,2)
Uso non persistente (Si gap >60 gg)	12 (32,4)	24 (18,7)	36 (21,8)
Ipolipemizzanti ad alta potenza			
Ezetimibe + statine	23 (62,2)	95 (74,2)	118 (71,5)
Ezetimibe in monoterapia	7 (18,9)	21 (16,4)	28 (17,0)
Statine ad alta potenza senza ezetimibe	7 (18,9)	12 (9,4)	19 (11,5)
Uso ipolipemizzanti a bassa potenza^	14	29	43
Uso persistente (No gap > 60 gg)	8 (57,1)	16 (55,2)	24 (55,8)
Uso non persistente (Si gap >60 gg)	6 (42,9)	13 (44,8)	19 (44,2)
Ipolipemizzanti a bassa potenza			
Statine a bassa potenza in monoterapia	6 (42,9)	12 (41,4)	18 (41,9)

Pz che non tollerano le statine o che le acquistano privatamente o provenivano da trial

Pz. alla massima dose tollerata?

Buona persistenza alla alta potenza → No target C-LDL?

Terapia maggiormente prescritta

Scarsa

Le modalità di impiego dei PCSK9i

(nei 6 mesi successive la prima prescrizione)

105 soggetti che iniziano nel 2017

Impiego dei farmaci PCSK9i nei primi 6 mesi di terapia dei pazienti trattati nella Toscana da luglio 2017 a dicembre 2017

	Inizio terapia nel 2017		
	Evolocumab	Alirocumab	Totale
	74	31	105
Per età (anni)			
100+	14 (18,9)	9 (29,0)	23 (21,9)
75-99	45 (60,8)	15 (48,4)	60 (57,1)
<75	15 (20,3)	7 (22,6)	22 (21,0)
Switch	1 (1,4)		1 (1,0)
Modalità d'uso			
Prescrizioni continue e proseguimento terapia	54 (73,0)	24 (77,4)	78 (74,3)
Prescrizioni discontinue e proseguimento terapia (con gap >30 gg)	17 (23,0)	5 (16,1)	22 (21,0)
Prescrizioni continue fino a interruzione terapia	2 (2,7)	2 (6,5)	4 (3,8)
Interruzione terapia dopo la prima prescrizione	1 (1,4)		1 (1,0)

Analisi in atto in Toscana per valutare schemi di dosaggio con intervalli più ampi



Uso di terapie ipolipemizzanti concomitanti ai PCSK9i

Tabella 5

Modalità di impiego dei farmaci PCSK9i nei primi 6 mesi di terapia dei pazienti trattati nella Regione Toscana da luglio 2017 a dicembre 2017

	Inizio terapia nel 2017		
	Evolocumab	Alirocumab	Totale
	74	31	105
Uso altri ipolipemizzanti concomitanti a PCSK9i			
Tipologia ipolipemizzanti			
Nessuna erogazione registrata	39 (52,7)	14 (45,2)	53 (50,5)
Almeno un ipolipemizzante ad alta potenza*	26 (35,1)	10 (32,3)	36 (34,3)
Solo ipolipemizzanti a bassa potenza^	9 (12,2)	7 (22,6)	16 (15,2)
Dettaglio uso ipolipemizzanti ad alta potenza*	26	10	36
<i>Uso persistente (No gap > 60 gg)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Uso non persistente (Si gap >60 gg)</i>	26 (100,0)	10 (100,0)	36 (100,0)
Tipologia ipolipemizzanti ad alta potenza			
Ezetimibe in monoterapia	4 (15,4)	4 (40,0)	8 (22,2)
Ezetimibe + statine	15 (57,7)	5 (50,0)	20 (55,6)
Statine ad alta potenza senza ezetimibe	7 (26,9)	1 (10,0)	8 (22,2)
Dettaglio uso ipolipemizzanti a bassa potenza^	9	7	16
<i>Uso persistente (No gap > 60 gg)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Uso non persistente (Si gap >60 gg)</i>	9 (100,0)	7 (100,0)	16 (100,0)

Tipologia ipolipemizzanti a bassa potenza

Le risposte

73 pazienti hanno iniziato la terapia con PCSK9i in Toscana →
numero inferiore alle stime dei pazienti ad elevato rischio CV

trattati con PCSK9i sono prevalentemente soggetti in
prevenzione secondaria, di **sexso M** e con **età media di 59 anni**
la maggior parte era in trattamento con **statine ad alta potenza**
ezetimibe

una parte di pazienti che hanno iniziato la terapia PCSK9i era
intollerante alla statine, oppure era **trattata con la massima**
dose tollerata, o proveniva da trial (e quindi senza prescrizioni
racciate nei flussi)

le modalità di impiego dei PCSK9i possono risentire di **analisi in**
atto sugli schemi di dosaggio e necessitano di un periodo più
lungo

Gli sviluppi futuri

ripetere l'analisi su un **periodo più lungo** per..

- Descrivere le **modalità di impiego** di questi farmaci e degli altri ipolipemizzanti
- Studiare gli **esiti** (efficacia e sicurezza) **real-world** di questi farmaci
- Individuare la quota dei **non-responders**
- Definire il **posizionamento in terapia** dei PCSK9i
- Garantire la **sostenibilità per il SSN**



Il gruppo di lavoro

Piccinni, Aldo P. Maggioni, Antonella Pedrini,
Calabria, Giulia Ronconi, Letizia Dondi, Nello
ni – *Fondazione ReS (Ricerca e Salute) partner*
A



Gini, Giuseppe Roberto, Ippazio Cosimo
azzo – *ARS Toscana*



a Sampietro, Elisabetta Volpi, Stefania
i, Giuseppa Lo Surdo - *Fondazione Toscana
ele Monasterio*

