

II° RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA
Firenze, 19 dicembre 2017

**Come sono stati utilizzati negli ultimi
10 anni i farmaci per la riduzione
del colesterolo, e quali sono i pazienti
che possono beneficiare dei nuovi
farmaci biologici ipolipemizzanti?**

Aldo Pietro Maggioni
Centro Studi ANMCO
Firenze

Firenze, Dicembre 2017

Disclosures

- Director of the **ANMCO Research Center** that receives **public grants** of research from Oxford University, NIH, Canadian Government, PHRI, SID and **private grants** of research from Bayer, Sanofi-Aventis, Amgen, AstraZeneca, Menarini, Boehringer Ingelheim, DalCor.
- Scientific Coordinator of **ESC EurObservational Research** supported by unrestricted grants from Abbott Vascular, Bayer AG, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Menarini, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier, Amgen, Boston Scientific, MSD.
- **Member of Trial Committees** (SC, EC, CEC, DSMB) sponsored by Novartis, Cardioventis, AstraZeneca, Bayer, Sanofi.

Agenda

- Prevenzione secondaria: cosa facciamo e cosa possiamo fare di più
- La novità PCSK9i
 - Le evidenze
 - Le opportunità
 - La target population
 - La sostenibilità economica
- Conclusioni

Agenda

- **Prevenzione secondaria: cosa facciamo e cosa possiamo fare di più**
- **La novità PCSK9i**
 - Le evidenze
 - Le opportunità
 - La target population
 - La sostenibilità economica
- **Conclusioni**

Prevenzione secondaria: cosa dovremmo fare

Treatment	Target population	Level of recommendation
Antiplatelet agents	All patients	1A
Statins	All patients	1A
BetaBlockers	All patients	2aB
	LVD-HF	1A
ACE-i/ARBs	All patients	2aA
	LVD-HF	1A
MRAs	LVD-HF	1A

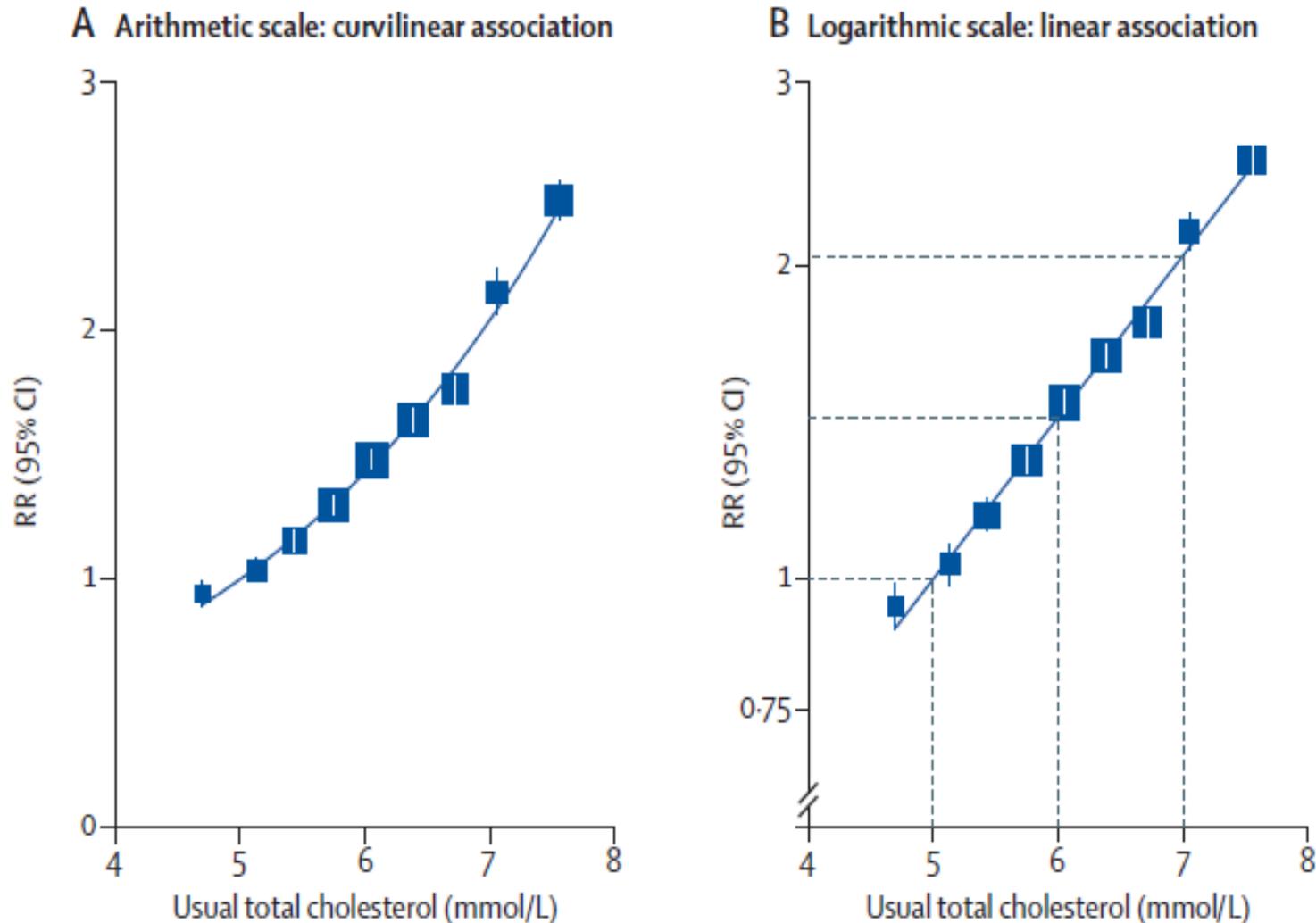
The evidence based treatments

	Lipid lowering (10 mg/dL)	BP Lowering (10mm Hg)	ACE (HOPE)	COMPASS Rivaroxaban+ aspirin
MACE	21%	20%	22%	24%
Death	9%	13%	16%	18%
Stroke	15%	27%	32%	42%
MI	24%	17%	20%	14%
MALE	-	-	11%	46%

HOPE Investigators. N Engl J Med 2000;342:145-53. Ettehad D, et al. Lancet 2016;387:957-67.

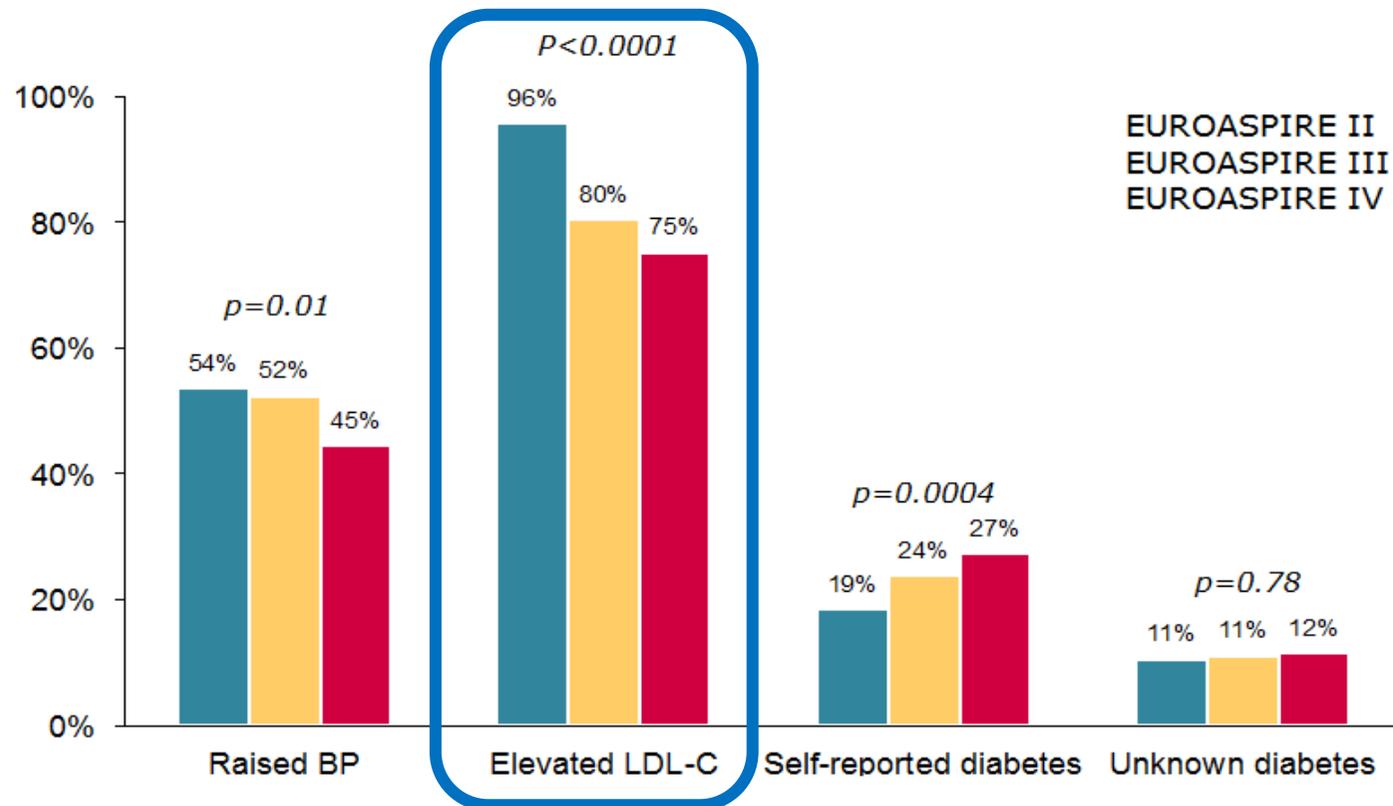
CTT Collaboration. Lancet 2015;385:1397-1405; Collins R, et al. Lancet 2016;388:2532-61.

Association of blood concentrations of total cholesterol with rates of coronary disease mortality



Il meglio della prevenzione in Europa ? EUROASPIRE IV (2012-2013)

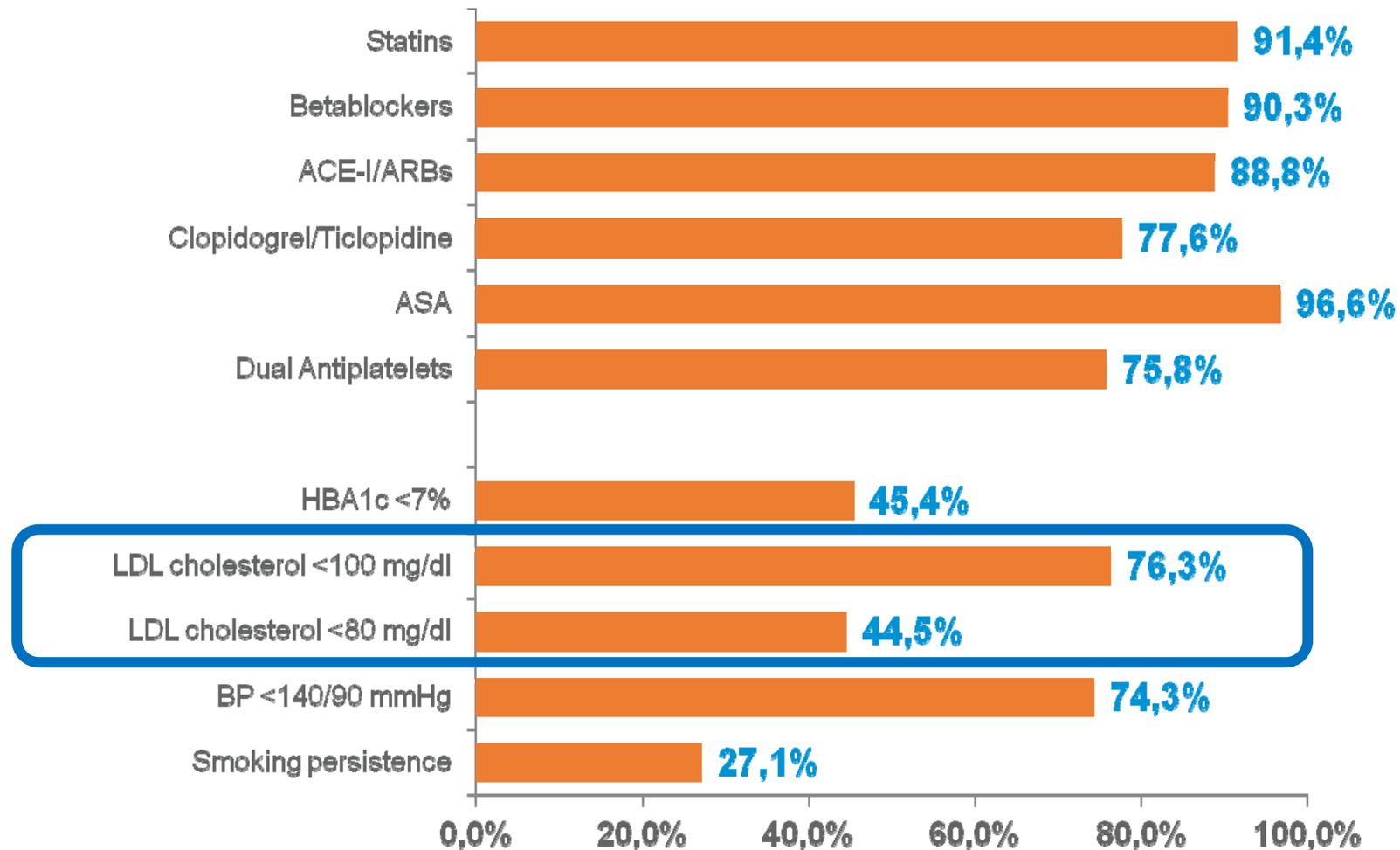
Prevalence of raised BP*, elevated LDL-C** and diabetes***



* SBP/DBP \geq 140/90 mmHg (\geq 140/80 mmHg for patients with diabetes); LDL \geq 70 mg/dL;

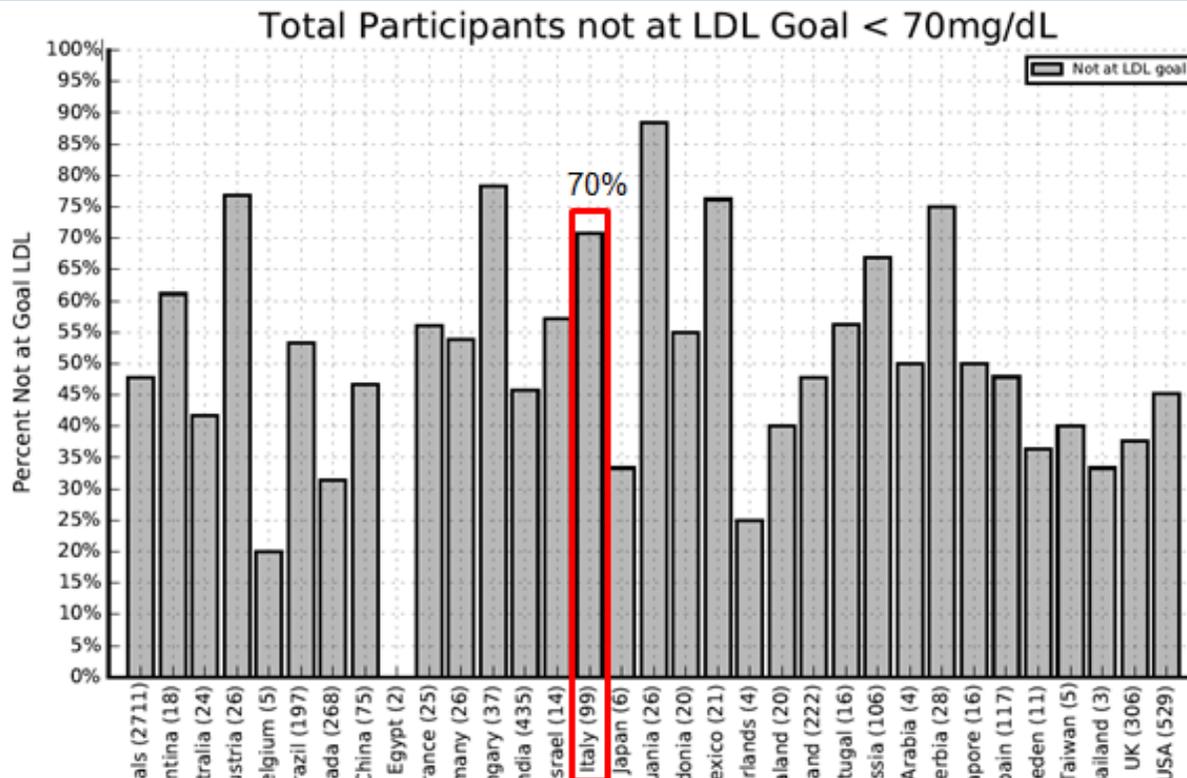
***Fasting glucose \geq 7 mmol/L for patients without history of diabetes

Da un registro cardiologico italiano: il BLITZ 4



Quando il target è solo raccomandato protocollo: ISCHEMIA trial

LDL goal in ISCHEMIA



Patient population (Year 2011)

Total population of subjects: **2,989,512**

Patients at very high CV risk: **17,126 (0.56%)**

Female sex: 43.8%

Patients with
ACS:

6,226 (0.21%)

Female sex: 35.5%

Patients with
CVD:

9,939 (0.33%)

Female sex: 50.6%

Patients with
PAD:

1,048 (0.04%)

Female sex: 31.9%

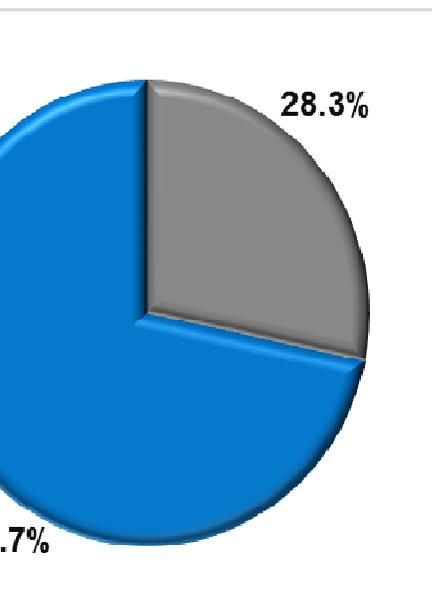
and lowering therapy in patients discharged alive

In the first month after discharge	ACS	CVD	PAD
	n. 5,937	n. 9,251	n. 1,038
with beta-blockers (alone or in association with ACE-inhibitors)	4.148 (69.9%)	2.684 (29.0%)	388 (37.4%)

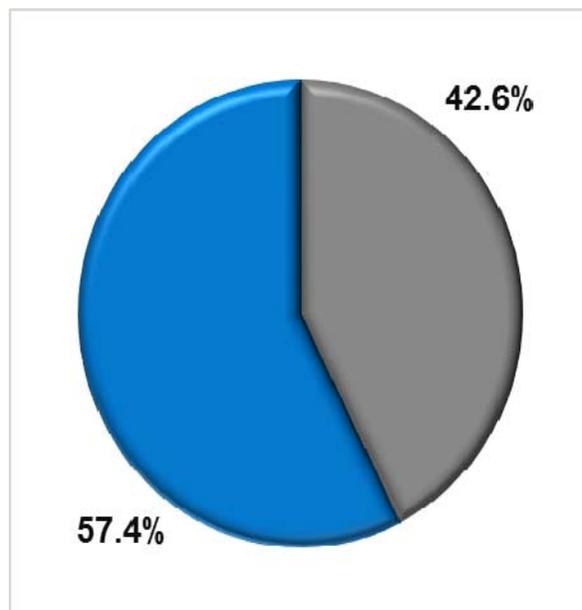
In the 1 year after discharge	ACS	CVD	PAD
	n. 5,937	n. 9,251	n. 1,038
with beta-blockers (alone or in association with ACE-inhibitors)	4.933 (83.1%)	4.119 (44.5%)	663 (63.9%)

1-year Prescription Continuity of Statins

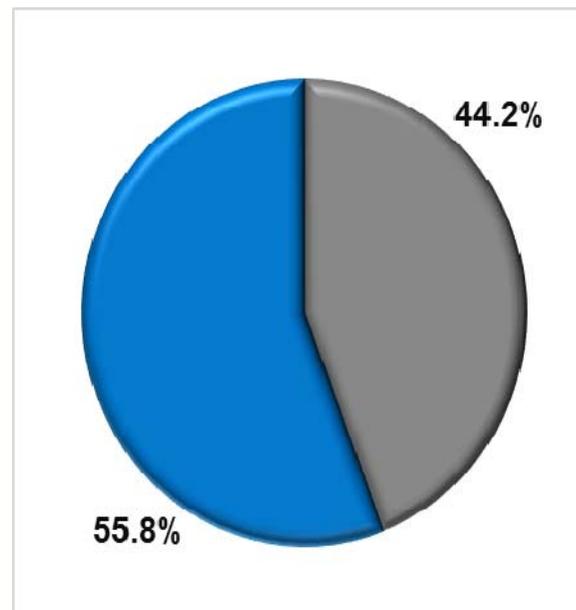
ACS



CVD



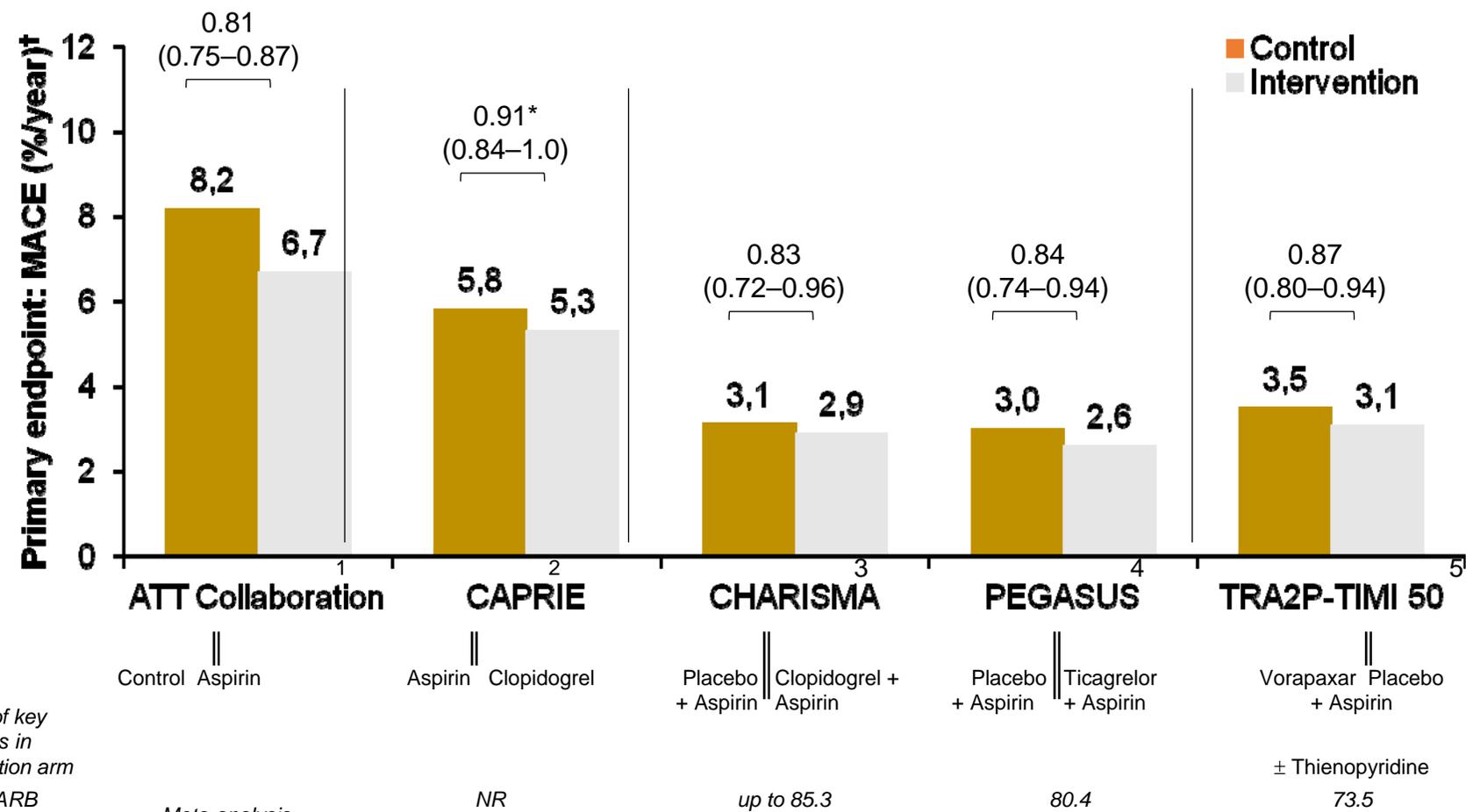
PAD



1-year Re-hospitalizations

	ACS (n. 5,937)	CVD (n. 9,251)	PAD (n. 1,038)
with at least 1 readmission,	63.3	49.1	57.6
readmissions, n.	8,201	8,564	1,298
readmission per patient	2.18	1.89	2.17
admission, n. (%)	5,524 (67.3)	4,145 (48.4)	801 (61.7)
%	30.9	4.2	6.1
ABG, %	8.7	0.9	1.1
	11.5	8.9	7.4
%	3.6	45.1	5.9
%	0.03	-	0.1
, %	45.3	40.9	79.4

Patients with Chronic CAD or PAD Remain At Risk of Vascular Events Despite Current Optimal Medical Therapy



Agenda

Prevenzione secondaria: cosa facciamo e cosa possiamo fare di più

Novità PCSK9i

Le evidenze

Le opportunità

La target population

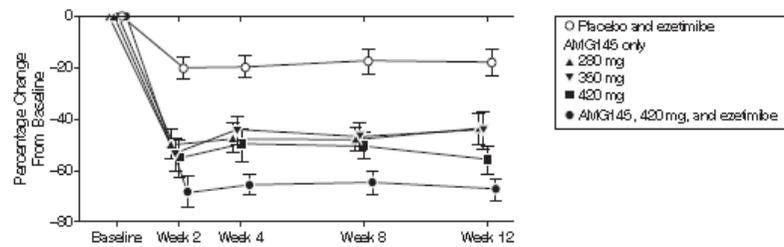
La sostenibilità economica

Conclusioni

EVOLOCUMAB

GAUSS Trial

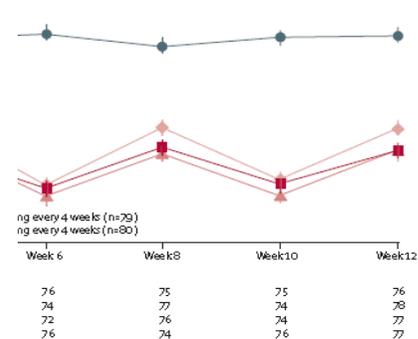
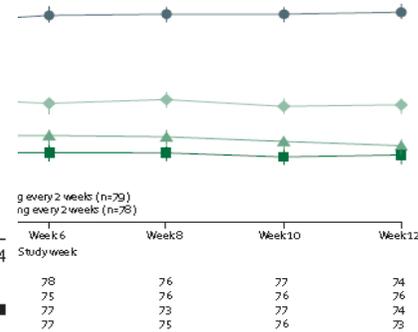
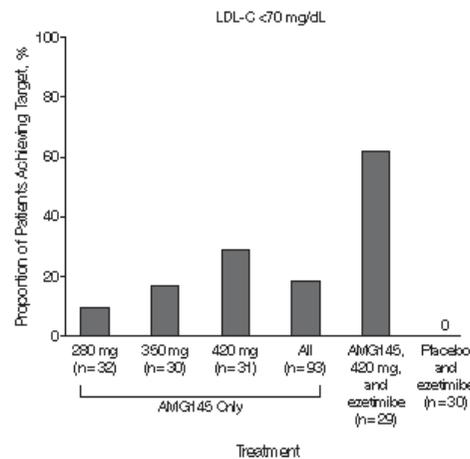
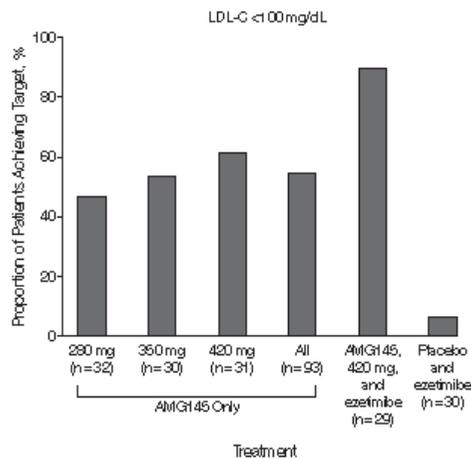
MENDEL Trial LA PLACE TIMI 57 Trial



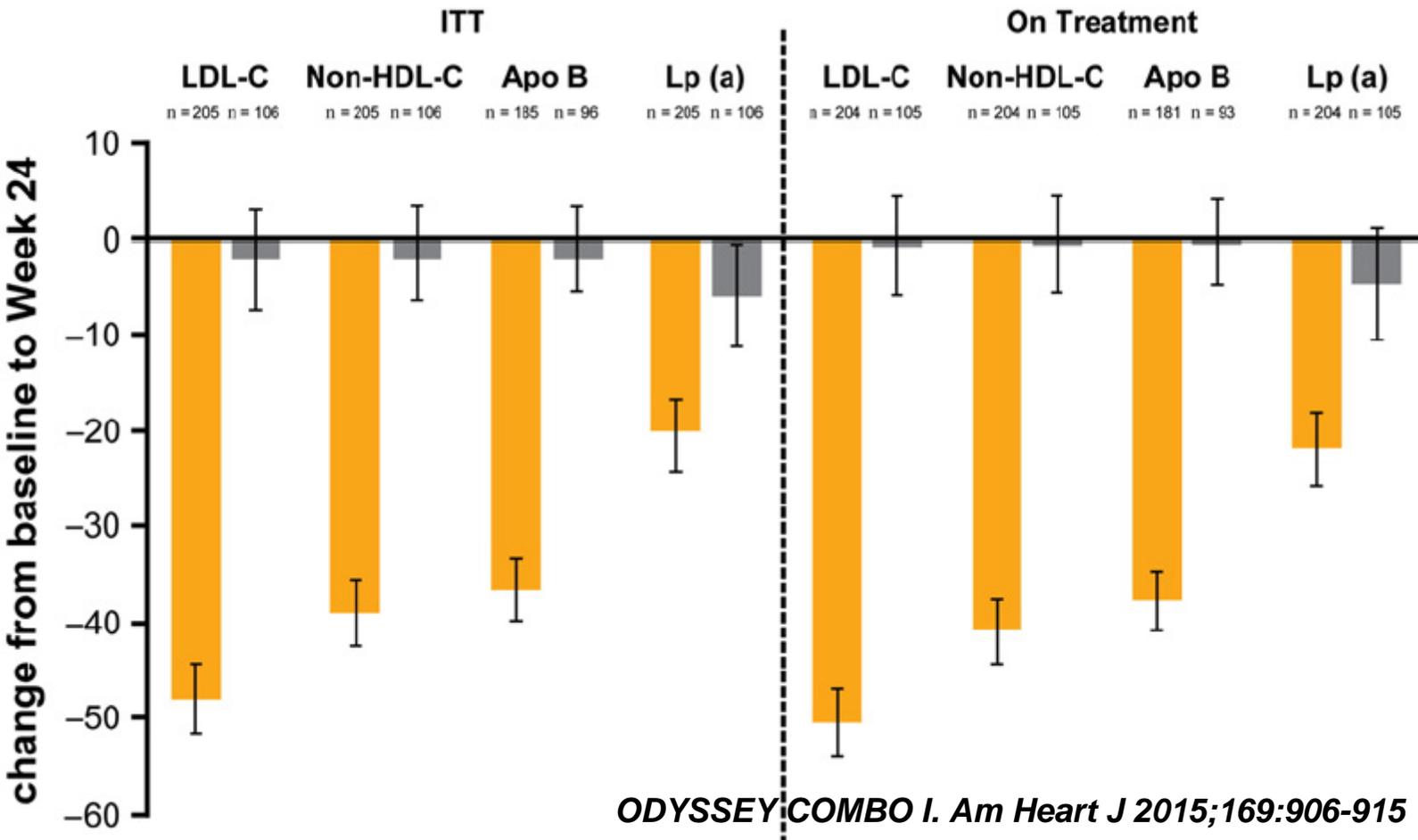
No. of patients	Baseline	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Placebo and ezetimibe	30	30	30	30	31
AMG145, 280 mg	30	30	30	30	30
AMG145, 350 mg	30	30	30	30	30
AMG145, 420 mg	30	30	30	30	31
AMG145, 420 mg, and ezetimibe	30	30	30	30	30

Mean percentage change in low-density lipoprotein cholesterol from baseline to week 12 (calculated). Patients received AMG145 or placebo subcutaneously every 4 weeks. Oral ezetimibe, 10 mg, was given daily. Error bars indicate 95% CIs.

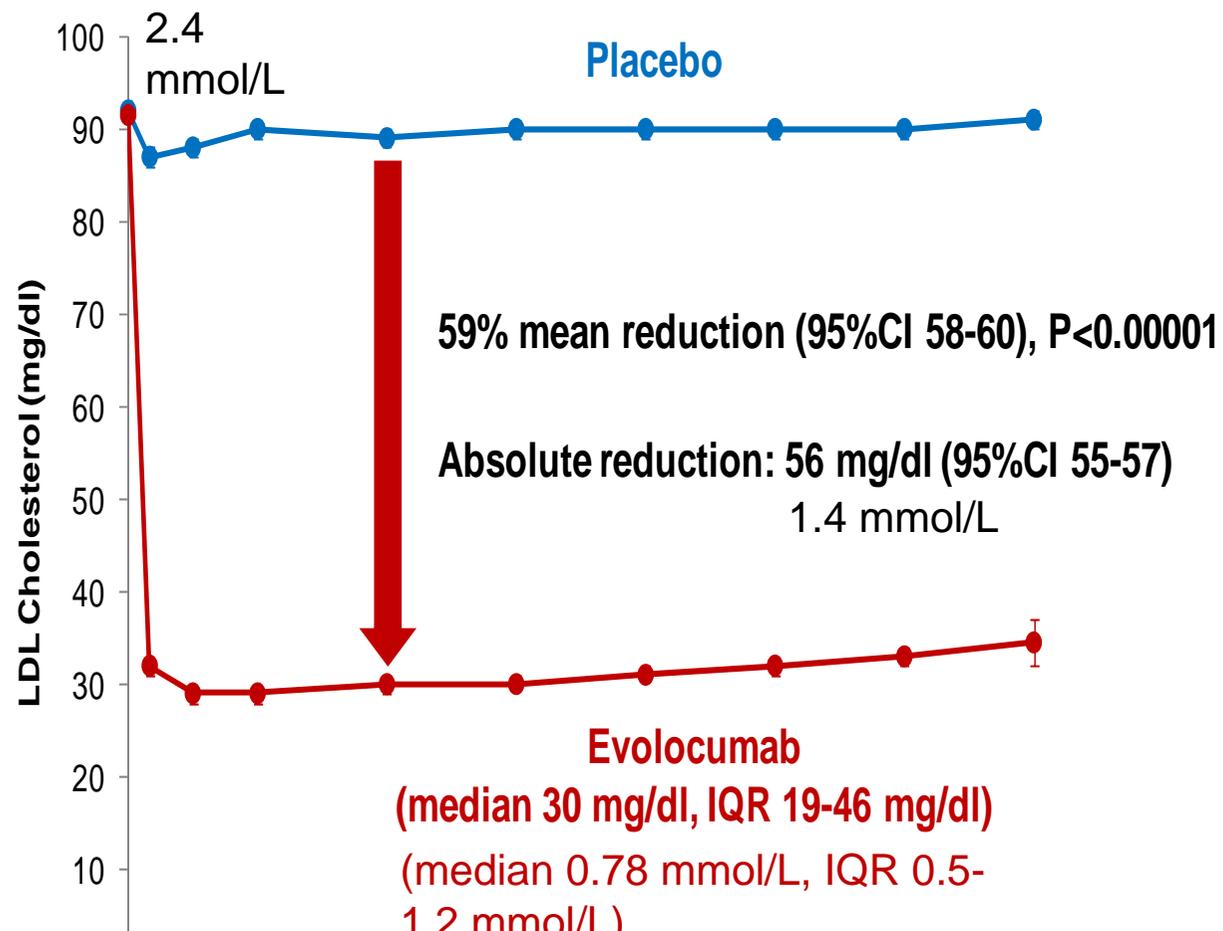
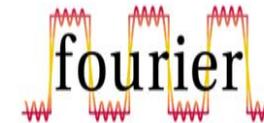
Figure 3. Percentage of Patients Achieving Recommended Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals



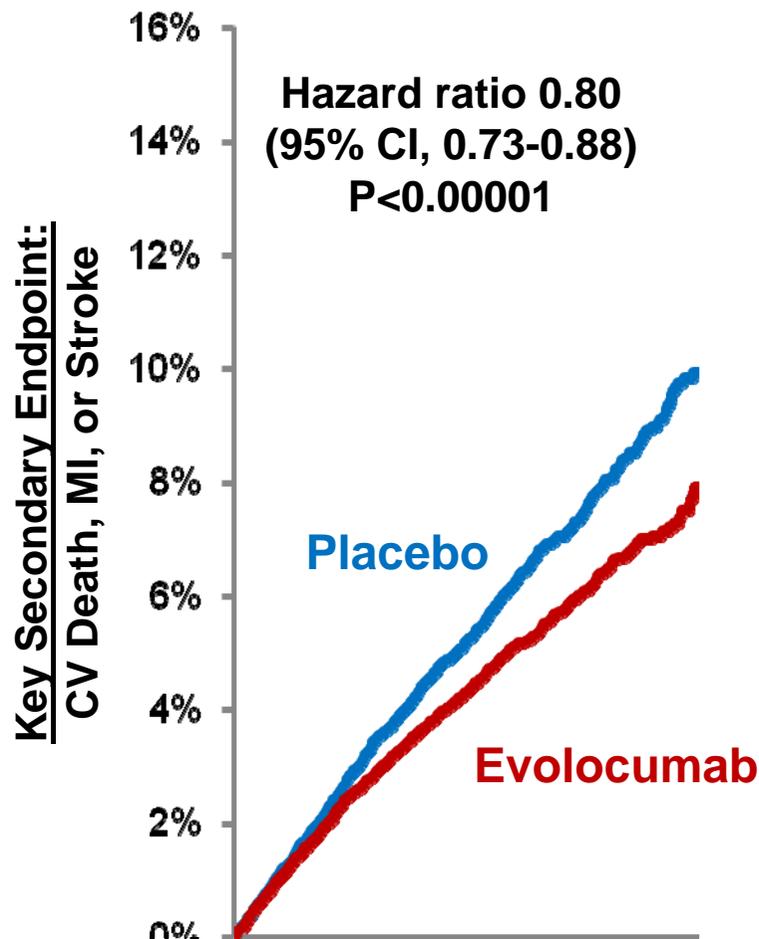
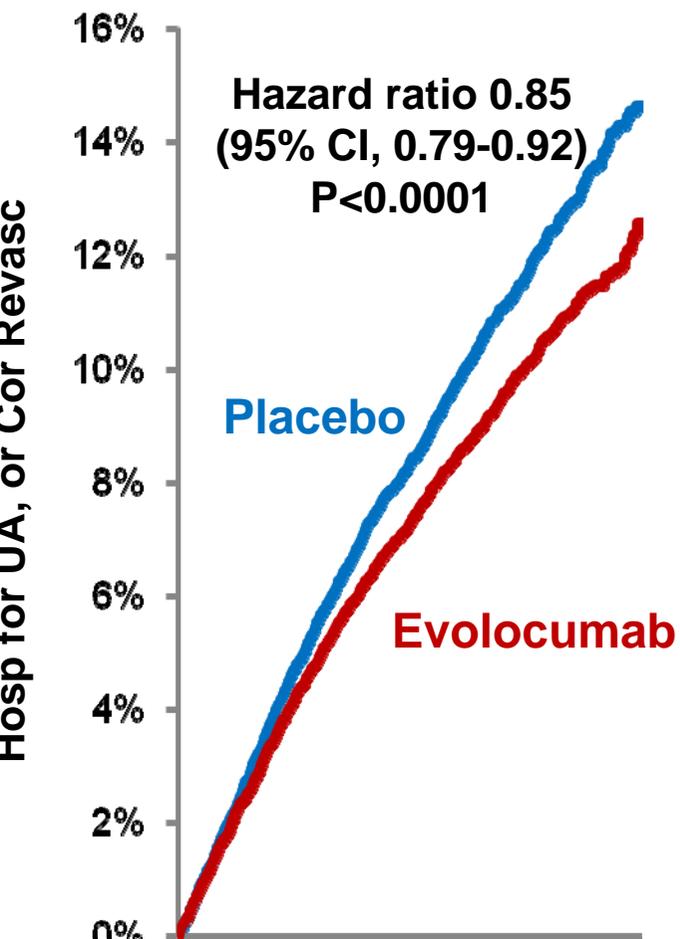
ODYSSEY trials



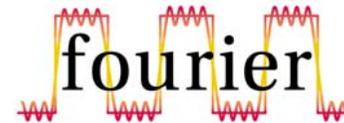
Overall Effects on LDL Cholesterol



Primary & Key Secondary Endpoints



Types of CV Outcomes



Point	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	HR (95% CI)
	<i>3-yr Kaplan-Meier rate</i>		
Death, MI, or stroke	7.9	9.9	0.80 (0.73-0.88)
Cardiovascular death	2.5	2.4	1.05 (0.88-1.25)
Death due to acute MI	0.26	0.32	0.84 (0.49-1.42)
Death due to stroke	0.29	0.30	0.94 (0.58-1.54)
Other CV death	1.9	1.8	1.10 (0.90-1.35)
	4.4	6.3	0.73 (0.65-0.82)
Stroke	2.2	2.6	0.79 (0.66-0.95)

Agenda

Prevenzione secondaria: cosa facciamo e cosa possiamo fare di più

Novità PCSK9i

Le evidenze

Le opportunità

La target population

La sostenibilità economica

Conclusioni

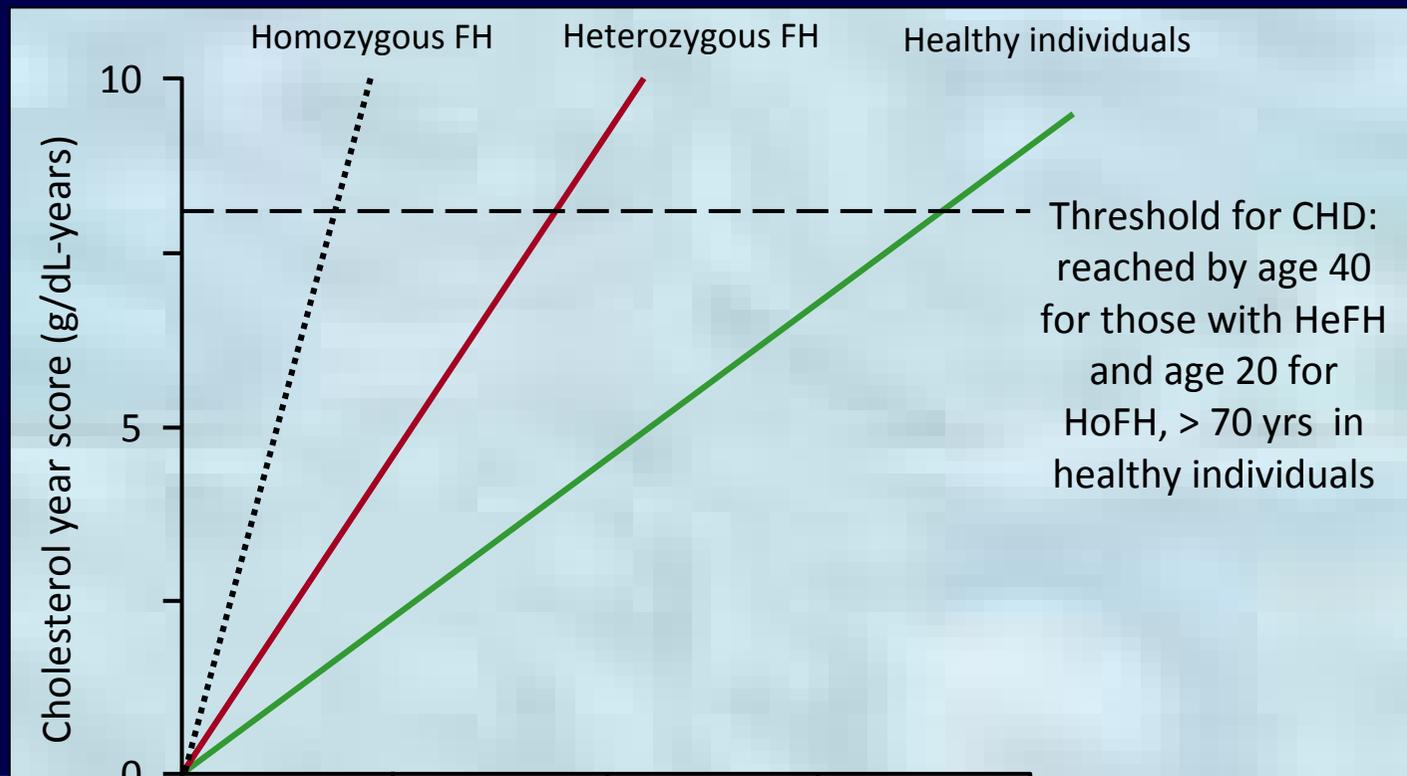
sa ci possono portare di buono i PCSK9i

- . La ottimizzazione della terapia già disponibile e a basso costo
- . Un trattamento efficace della ipercolesterolemia familiare
- . Un approccio più precoce alla prevenzione cardiovascolare

Exposes People to Very High Cholesterol from Birth, thus Reaching a Threshold for CHD Earlier in Life

Relative exposure (cholesterol yrs) by age: FH vs unaffected (healthy) individuals

Illustrates the cumulative LDL exposure over a lifetime in FH patients and normal individuals. CHD occurs after a theoretical threshold of LDL exposure is exceeded. This threshold is reached in childhood in FH homozygotes and in early middle age in FH heterozygotes.



sa ci possono portare di buono i PCSK9i

- . La ottimizzazione della terapia già disponibile a basso costo
- . Un trattamento efficace della ipercolesterolemia familiare
- . Un approccio più precoce alla prevenzione cardiovascolare
- . **Una ulteriore riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti a rischio molto elevato**

Agenda

Prevenzione secondaria: cosa facciamo e cosa possiamo fare di più

Novità PCSK9i

Le evidenze

Le opportunità

La target population

La sostenibilità economica

Conclusioni

La raccomandazione: il possibile punto di equilibrio tra accessibilità e sostenibilità

Prescrizione limitata agli specialisti

Istituzione di un registro web di semplice compilazione per valutare l'appropriatezza prescrittiva e l'efficacia/sicurezza del trattamento

Target population:

1. Ipercolesterolemia familiare (utilizzando il Dutch score per la definizione di probabilità della malattia) non a target (>130 mg/dL) per C-LDL nonostante una terapia ottimizzata con statine +/- ezetimibe.
2. Pazienti a rischio molto elevato (evento aterotrombotico documentato) non a target (>100 mg/dL) per C-LDL nonostante una terapia ottimizzata con statine +/- ezetimibe.

... determina AIFA del 1 febbraio 2017

«Repatha» e' indicato

- nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: 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,
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine e' controindicato,
- nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote negli adulti e negli adolescenti di almeno dodici anni di eta'

Registro web, centri prescrittori indicati dalle regioni, meccanismo di price volume

Confronto con altre aree terapeutiche

Farmaci per epatite C

- Alto costo ma one-shot treatment

Farmaci oncologici

- Alto costo ma relativo breve periodo di trattamento nella maggioranza dei casi
- Personalizzazione della terapia

PCSK9i

- Alto costo, trattamento a vita
- Alta numerosità della popolazione da trattare

Agenda

Prevenzione secondaria: cosa facciamo e cosa possiamo fare di più

Novità PCSK9i

Le evidenze

Le opportunità

La target population

La sostenibilità economica

Conclusioni

Conclusioni

prevenzione degli eventi cardiovascolari è
curamente migliorabile

PCSK9i sono uno strumento promettente,
farmacologicamente efficace, con effetto
terapeutico promettente

la loro entrata nella pratica clinica deve tenere
conto dei reali bisogni, della sostenibilità
economica e deve essere accompagnata da
strumenti che migliorino le conoscenze sulla
e effectiveness nel mondo reale