

Informativa farmaco: Evkeeza - HoFH

Data di redazione: 30-11-2023

Nome commerciale	EVKEEZA								
Principio attivo	Evinacumab								
Indicazione oggetto di valutazione	<p>Indicazione EMA: 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 adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).</p> <p>Indicazione AIFA: Evinacumab è rimborsato 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 adolescenti di età pari o superiore a 12anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote (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.</p>								
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica								
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 636/2023 GU n. 252 del 27-10-2023								
Ditta produttrice	Ultragenyx Germany GMBH								
ATC e descrizione	C10AX17 Sistema cardiovascolare Altre sostanze modificatrici dei lipidi								
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione uso endovenoso								
Dosaggio	345 mg/mL (150 mg/mL *2,3 mL)								
Posologia	15 mg/kg, ev q4w Visti RCP e Registro AIFA								
Meccanismo di azione	Evinacumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante, che lega specificatamente, inibendola, la proteina ANGPTL3 angiopoietina-simile. Tale proteina è espressa principalmente nel fegato e svolge un ruolo nella regolazione del metabolismo dei lipidi, inibendo la lipasi lipoproteica (LPL) e la lipasi endoteliale (EL). Attraverso tale meccanismo, evinacumab riduce i livelli di LDL-C indipendentemente dalla presenza del recettore LDL (LDLR). Visto RCP								
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	<p>Innovatività condizionata</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Valutazione innovatività AIFA Report: Versione 1.0 CTS gennaio 2023</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bisogno terapeutico</td> <td>Importante</td> </tr> <tr> <td>Valore terapeutico aggiunto</td> <td>Moderato</td> </tr> <tr> <td>Qualità delle prove</td> <td>Moderata</td> </tr> </tbody> </table> <p>https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi</p>	Valutazione innovatività AIFA Report: Versione 1.0 CTS gennaio 2023		Bisogno terapeutico	Importante	Valore terapeutico aggiunto	Moderato	Qualità delle prove	Moderata
Valutazione innovatività AIFA Report: Versione 1.0 CTS gennaio 2023									
Bisogno terapeutico	Importante								
Valore terapeutico aggiunto	Moderato								
Qualità delle prove	Moderata								
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No								
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H								
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - centri clinici individuati dalle regioni (RNRL)								

Nota AIFA	No										
PT/PHT	No										
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	345 mg,1 fl - € 7.571,58										
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle strutture pubbliche private accreditate										
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	<p>Si</p> <p>Criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥12 anni • diagnosi di HoFH confermata geneticamente oppure confermata sulla base di livelli di colesterolo totale non trattato >500 mg/dL e di trigliceridi <300 mg/dL, unitamente a comparsa di xantomi prima dei 10 anni di età o evidenza di trigliceridi > 250 mg/dL (6,47 mmol/L) in entrambi i genitori; • utilizzo rimborsato: prima linea: solo pazienti null/null (negativi per LDLR) linee successive alla prima, in pazienti che non raggiungono (o non abbiano raggiunto in precedenza) i livelli target di LDL-C con evolocumab o con lomitapide, oppure in pazienti che hanno problemi di tollerabilità con lomitapide. • Dutch Lipid Score (>8) <p>Criteri di esclusione: /</p> <p>Altro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • richiesta farmaco (RF) q4w (1 ciclo = 1 RF) • rivalutazione obbligatoria: dopo ogni 6 RF 										
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?	No										
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	<p>Si</p> <p>Lojuxta® (lomitapide) Repatha® (evolocumab)</p> <p>Centri formalmente individuati per evolocumab (DDR n. 30/2017):</p> <table border="0"> <tr> <td>Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS</td> <td>UO autorizzata (sede)</td> </tr> <tr> <td>Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona</td> <td>UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo</td> </tr> <tr> <td></td> <td>UOC Pediatria</td> </tr> <tr> <td>Azienda Ospedaliera di Padova</td> <td>UOC Clinica Medica I</td> </tr> <tr> <td></td> <td>UOC Clinica Pediatrica</td> </tr> </table>	Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS	UO autorizzata (sede)	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo		UOC Pediatria	Azienda Ospedaliera di Padova	UOC Clinica Medica I		UOC Clinica Pediatrica
Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS	UO autorizzata (sede)										
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo										
	UOC Pediatria										
Azienda Ospedaliera di Padova	UOC Clinica Medica I										
	UOC Clinica Pediatrica										
E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	<p>Si,</p> <p>La Rete per malattie Rare – DGR 1522/2017</p>										
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	<p>I Centri prescrittori devono:</p> <ul style="list-style-type: none"> -essere accreditati per la malattia rara in oggetto -prescrivere mediante terapeutico personalizzato (PTP) su Registro Malattie Rare regionale, oltre che su Registro AIFA 										
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione? (parere sulla necessità di aggiornamento)	<p>Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per la cura dell'ipercolesterolemia familiare omozigote. Recepimento DGR n. 98 del 06 ottobre 2016</p> <p>Da aggiornare</p>										
Sono previste altre modalità particolari di allestimento /	No										

somministrazione / conservazione?																	
Sintesi degli studi registrativi	<p>Evinacumab</p> <p>RCT vs placebo. L'endpoint primario era la variazione percentuale media di C-LDL verso basale misurata alla settimana 24.</p> <p>Evinacumab ha indotto una riduzione dei livelli di LDL-C del 47% vs basale alla settimana 24 (-49% vs placebo).</p> <table border="1" data-bbox="504 479 1230 741"> <thead> <tr> <th>Treatment group</th> <th>Placebo</th> <th>Evinacumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of subjects</td> <td>22</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>% change in calculated LDL-C from baseline to week 24 (LS mean (SE))</td> <td>1.9 (6.5)</td> <td>-47.1 (4.6)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="504 752 1230 952"> <tbody> <tr> <td rowspan="3">% change in calculated LDL-C from baseline to week 24 (LS mean (SE))</td> <td>% change from baseline versus placebo</td> <td>-49.0</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>-65.0 to -33.1</td> </tr> <tr> <td>P-value</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>EPAR Evkeeza - Procedure No. EMEA/H/C/005449/0000</p>	Treatment group	Placebo	Evinacumab	Number of subjects	22	43	% change in calculated LDL-C from baseline to week 24 (LS mean (SE))	1.9 (6.5)	-47.1 (4.6)	% change in calculated LDL-C from baseline to week 24 (LS mean (SE))	% change from baseline versus placebo	-49.0	95% CI	-65.0 to -33.1	P-value	<0.0001
	Treatment group	Placebo	Evinacumab														
	Number of subjects	22	43														
	% change in calculated LDL-C from baseline to week 24 (LS mean (SE))	1.9 (6.5)	-47.1 (4.6)														
	% change in calculated LDL-C from baseline to week 24 (LS mean (SE))	% change from baseline versus placebo	-49.0														
95% CI		-65.0 to -33.1															
P-value		<0.0001															
<p>Confronto indiretto con i competitor</p>																	
<table border="1" data-bbox="496 1059 1453 1944"> <thead> <tr> <th></th> <th>Efficacia: delta % LDL-C vs basale</th> <th>Sicurezza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Evinacumab</td> <td>-47,1% (sett 24) superiore vs placebo</td> <td>Eventi avversi più frequenti (≥5,0% dei pazienti) con un'incidenza maggiore (differenza ≥2,0%) con tutte le dosi di evinacumab IV rispetto al placebo sono stati nausea (5,1% vs 1,9%), malattia simil-influenzale (7,7% vs 5,6%), dolore alle estremità (5,1% vs 0) e vertigini (6,0% vs 0%), nasofaringite (16,0% vs 13,0%). Nessun paziente in nessun gruppo di trattamento ha manifestato un disturbo epatico, indipendentemente dal pool. Elevamento enzimi epatici con frequenza <2%.</td> </tr> <tr> <td>Lomitapide §</td> <td>-50% (sett 26) studio non controllato</td> <td>Eventi avversi frequenti: eventi gastrointestinali (>30%) e innalzamento enzimi epatici oltre 3 volte il valore normale (>20%). Il 27,6% dei pazienti ha riportato eventi avversi severi e tre pazienti (10,3%) hanno riportato eventi avversi seri (sindrome coronarica acuta, isterectomia in contesto di menorragia e dolore toracico). Quattro pazienti (13,8%) hanno interrotto lo studio a causa eventi avversi prevalentemente di natura gastrointestinale (3 pazienti) e in un caso per emicrania. Questi eventi avversi seri sono stati valutati come non correlati al trattamento</td> </tr> <tr> <td>Evolocumab §§</td> <td>-23,1% (sett 12) superiore vs placebo</td> <td>Eventi avversi più comuni sono stati infezioni del tratto respiratorio superiore (9%), e influenza (9%). Non si è verificato alcun evento avverso serio e nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. In tre pazienti nel braccio evolocumab (6%) si è avuto un aumento superiore a 3 volte il limite normale degli enzimi epatici AST e ALT</td> </tr> </tbody> </table>		Efficacia: delta % LDL-C vs basale	Sicurezza	Evinacumab	-47,1% (sett 24) superiore vs placebo	Eventi avversi più frequenti (≥5,0% dei pazienti) con un'incidenza maggiore (differenza ≥2,0%) con tutte le dosi di evinacumab IV rispetto al placebo sono stati nausea (5,1% vs 1,9%), malattia simil-influenzale (7,7% vs 5,6%), dolore alle estremità (5,1% vs 0) e vertigini (6,0% vs 0%), nasofaringite (16,0% vs 13,0%). Nessun paziente in nessun gruppo di trattamento ha manifestato un disturbo epatico, indipendentemente dal pool. Elevamento enzimi epatici con frequenza <2%.	Lomitapide §	-50% (sett 26) studio non controllato	Eventi avversi frequenti: eventi gastrointestinali (>30%) e innalzamento enzimi epatici oltre 3 volte il valore normale (>20%). Il 27,6% dei pazienti ha riportato eventi avversi severi e tre pazienti (10,3%) hanno riportato eventi avversi seri (sindrome coronarica acuta, isterectomia in contesto di menorragia e dolore toracico). Quattro pazienti (13,8%) hanno interrotto lo studio a causa eventi avversi prevalentemente di natura gastrointestinale (3 pazienti) e in un caso per emicrania. Questi eventi avversi seri sono stati valutati come non correlati al trattamento	Evolocumab §§	-23,1% (sett 12) superiore vs placebo	Eventi avversi più comuni sono stati infezioni del tratto respiratorio superiore (9%), e influenza (9%). Non si è verificato alcun evento avverso serio e nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. In tre pazienti nel braccio evolocumab (6%) si è avuto un aumento superiore a 3 volte il limite normale degli enzimi epatici AST e ALT					
	Efficacia: delta % LDL-C vs basale	Sicurezza															
Evinacumab	-47,1% (sett 24) superiore vs placebo	Eventi avversi più frequenti (≥5,0% dei pazienti) con un'incidenza maggiore (differenza ≥2,0%) con tutte le dosi di evinacumab IV rispetto al placebo sono stati nausea (5,1% vs 1,9%), malattia simil-influenzale (7,7% vs 5,6%), dolore alle estremità (5,1% vs 0) e vertigini (6,0% vs 0%), nasofaringite (16,0% vs 13,0%). Nessun paziente in nessun gruppo di trattamento ha manifestato un disturbo epatico, indipendentemente dal pool. Elevamento enzimi epatici con frequenza <2%.															
Lomitapide §	-50% (sett 26) studio non controllato	Eventi avversi frequenti: eventi gastrointestinali (>30%) e innalzamento enzimi epatici oltre 3 volte il valore normale (>20%). Il 27,6% dei pazienti ha riportato eventi avversi severi e tre pazienti (10,3%) hanno riportato eventi avversi seri (sindrome coronarica acuta, isterectomia in contesto di menorragia e dolore toracico). Quattro pazienti (13,8%) hanno interrotto lo studio a causa eventi avversi prevalentemente di natura gastrointestinale (3 pazienti) e in un caso per emicrania. Questi eventi avversi seri sono stati valutati come non correlati al trattamento															
Evolocumab §§	-23,1% (sett 12) superiore vs placebo	Eventi avversi più comuni sono stati infezioni del tratto respiratorio superiore (9%), e influenza (9%). Non si è verificato alcun evento avverso serio e nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. In tre pazienti nel braccio evolocumab (6%) si è avuto un aumento superiore a 3 volte il limite normale degli enzimi epatici AST e ALT															
<p>§ Lancet 2015, 385:341-350; EPAR lomitapide - procedure n. EMEA/H/C/002578/0000 §§ Lancet 2013,381 (9860):40-46</p>																	
Principali comparatori	Per adulti: lomitapide, evolocumab																

	Per pz pediatrici: nulla vedi place in therapy (Allegato 1)
Place in therapy <i>Legenda: considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i>	Allegato 1
Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i>	<p>Attualmente, in Regione Veneto si contano 7 casi diagnosticati di HoFH residenti in Veneto, di cui 1 pediatrico (età >12 anni) e 6 adulti.</p> <p>Di questi, 5 hanno piano terapeutico attivo (4 con prescrizione di Lomitapide, 1 con prescrizione di Evolocumab).</p> <p>Un unico caso tra quelli in possesso di PTP attivo è seguito da un Centro fuori Regione (Arcispedale S. Anna - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara).</p> <p>Si evidenzia che negli anni sono in totale 5 i pazienti provenienti da altre regioni diagnosticati/presi in carico da Centri veneti che hanno oggi un'età prevista dall'indicazione autorizzata del farmaco (di questi, 2 hanno PTP attivo con la prescrizione di Lomitapide).</p> <p><i>Coordinamento Malattie Rare</i></p> <p>Considerando la casistica rilevata, e le previsioni dei Clinici, si stima che ogni anno circa 4/5 casi/anno potrebbero essere in trattamento con evolocumab.</p>
Indicazioni della CTRF	
<p>Laddove ci sia sovrapposizione di indicazione tra farmaci, la scelta del farmaco dovrà essere basata sulle caratteristiche cliniche del paziente (ad esempio, stato della funzione epatica al baseline prima dell'avvio di lomitapide o degli accessi venosi periferici prima dell'avvio di evinacumab) e delle sue eventuali preferenze riguardo alle modalità di somministrazione (comprese giornaliere per lomitapide vs iniezione endovenosa mensile per evinacumab vs iniezione sottocutanea mensile per evolocumab), tenendo conto che i pazienti con HoFH facilmente necessitano della combinazione di più farmaci per raggiungere i target desiderati.</p> <p>Per quanto riguarda l'analisi dei costi si sottolinea il maggior costo di lomitapide ed evinacumab rispetto ad evolocumab.</p> <p>Si rimanda al place in therapy rappresentato in Allegato 1 (1.1 - pazienti adulti e 1.2 - pazienti pediatrici 12-18 anni).</p>	

Allegato 1. Place in therapy

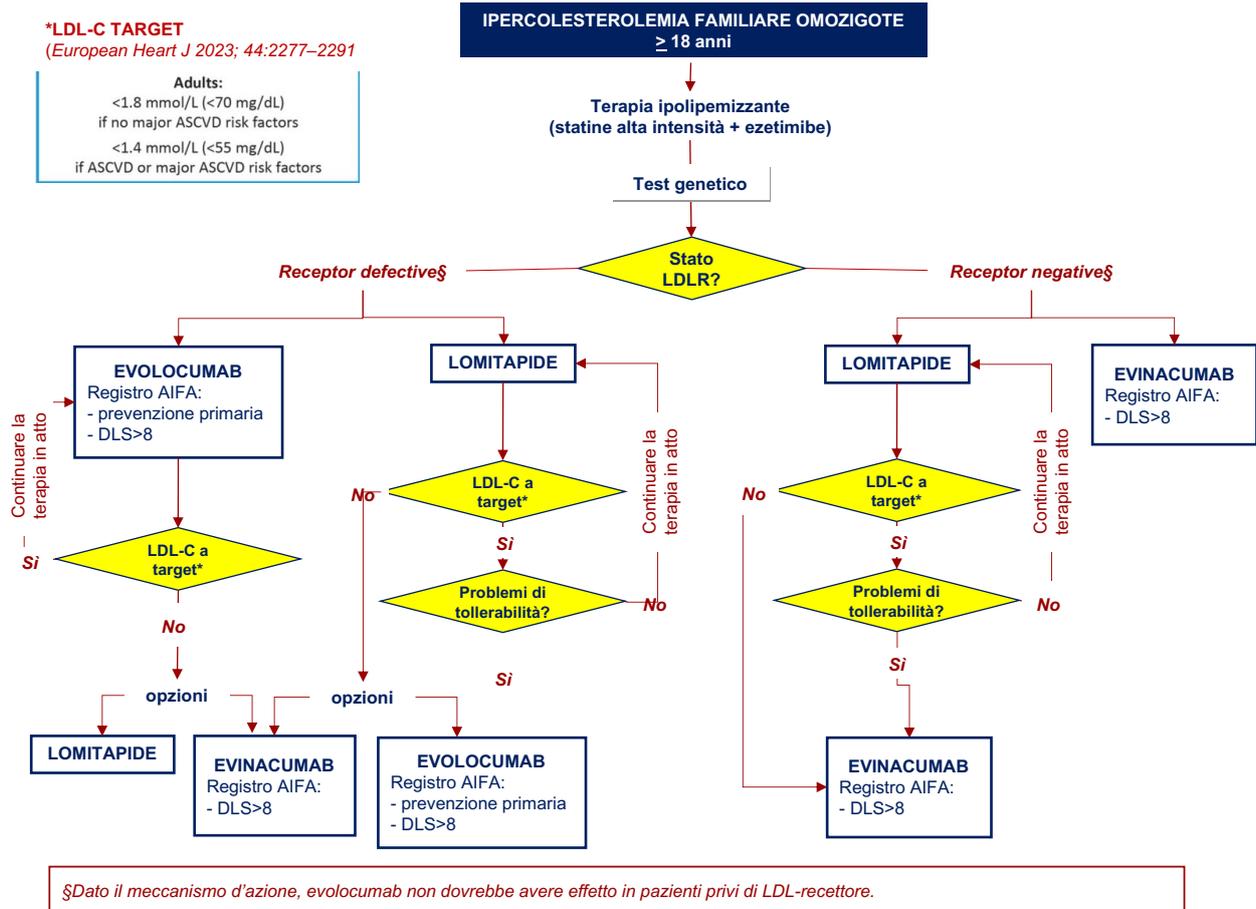
1.1 pazienti adulti

La terapia di base prevede farmaci ipolipemizzanti (statine alta intensità+ezetimibe), cui vanno aggiunti i farmaci indicati specificatamente (evolocumab, lomitapide, evinacumab), secondo il place in therapy rappresentato sotto.

Prima linea: evinacumab è una opzione solo per i pazienti null/null, ovvero negativi per LDLR, in cui compete con lomitapide.

Seconda linea: evinacumab è una opzione per tutti i pazienti.

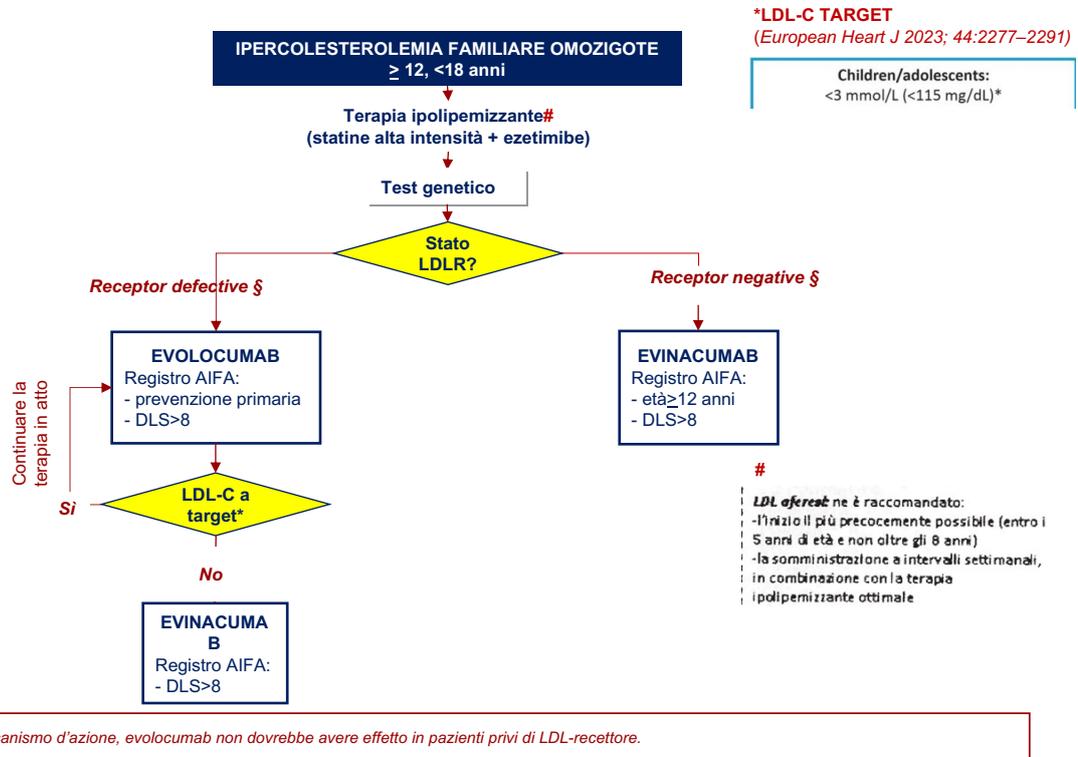
Nei pazienti difettivi per LDLR, potrebbe competere con lomitapide o evolocumab, a seconda del trattamento ricevuto nelle linee precedenti. Nei pazienti negativi per LDLR, evinacumab non ha competitor.



1.2 pazienti pediatrici 12-18 anni:

La plasmateresi dovrebbe essere iniziata entro i 5 anni di età, non oltre gli 8 anni.

La terapia di base prevede terapia ipolipemizzante (statine alta intensità+ezetimibe), cui vanno aggiunti i farmaci indicati specificatamente (evolocumab, evinacumab), secondo il place in therapy rappresentato sotto.



Giudizio sul farmaco:

Laddove ci sia sovrapposizione di indicazione tra farmaci, la scelta del farmaco dovrà essere basata sulle caratteristiche cliniche del paziente (ad esempio, stato della funzione epatica al baseline prima dell'avvio di lomitapide o degli accessi venosi periferici prima dell'avvio di evinacumab) e delle sue eventuali preferenze riguardo alle modalità di somministrazione (compresse giornaliere per lomitapide vs iniezione endovenosa mensile per evinacumab vs iniezione sottocutanea mensile per evolocumab), tenendo conto che i pazienti HoFH facilmente necessitano della combinazione di più farmaci per raggiungere i target desiderati.

Sentiti Clinici referenti materia