



***Analiza kliniczna dla produktu  
leczniczego Repatha® (ewolokumab)  
w leczeniu hipercholesterolemii  
rodzinnej u dzieci i młodzieży  
od 10 do 18 roku życia***

**Luty 2023**

Wersja 1.0

**Analizę przeprowadzono na zlecenie:**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa

**Wykonawca opracowania:**

EconMed Europe Sp. z o.o.  
ul. Królewska 21  
32-087 Wola Zachariaszowska

**Autorzy:**

████████████████████  
██████████████████  
██████████████  
██████████████

**Data zakończenia opracowania:**

Styczeń 2023

**Konflikt interesów:**

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów

## Spis treści

<b>1.</b>	<b>Streszczenie</b> .....	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>Cel analizy</b> .....	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Metodyka</b> .....	<b>13</b>
3.1.	Schemat przeprowadzenia analizy .....	13
3.2.	Pytanie kliniczne .....	13
3.3.	Wyszukiwanie i źródła danych .....	15
3.3.1.	Badania wtórne .....	15
3.3.2.	Badania pierwotne .....	15
3.4.	Selekcja badań .....	16
3.5.	Ekstrakcja danych .....	16
3.6.	Ocena jakości badań .....	16
3.6.1.	Badania wtórne .....	16
3.6.2.	Badania pierwotne .....	17
3.7.	Analiza statystyczna .....	18
3.8.	Synteza danych .....	18
<b>4.</b>	<b>Wyniki wyszukiwania badań wtórnych</b> .....	<b>19</b>
<b>5.</b>	<b>Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych</b> .....	<b>20</b>
<b>6.</b>	<b>HAUSER RCT – porównanie ewolokumabu +SoC vs placebo + SoC</b> .....	<b>23</b>
6.1.	Charakterystyka badania .....	23
6.1.1.	Metodyka .....	23
6.1.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia .....	26
6.1.3.	Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów.....	27
6.1.4.	Charakterystyka interwencji.....	28
6.2.	Skuteczność kliniczna.....	28
6.2.1.	Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego.....	29
6.2.2.	Wyniki drugorzędowych punktów końcowych.....	31
6.2.3.	Wyniki trzeciorzędowych punktów końcowych.....	35
6.2.4.	Wynik wyjaśniającego punktu końcowego.....	36
6.3.	Bezpieczeństwo.....	36
6.3.1.	Zdarzenia niepożądane.....	37
6.3.2.	Immunogenność.....	38
6.3.3.	Dodatkowe punkty końcowe.....	38

---

<b>7.</b>	<b>HAUSER OLE - poszerzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu</b>	<b>44</b>
8.1.	Charakterystyka badania	44
8.1.1.	Metodyka	44
8.1.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	46
8.1.3.	Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów	47
8.1.4.	Charakterystyka interwencji	48
8.2.	Skuteczność kliniczna	49
8.3.	Bezpieczeństwo	53
8.4.	Zdarzenia niepożądane	54
8.4.1.	Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	55
8.4.2.	Utrata pacjentów z badania	56
<b>9.</b>	<b>Poszerzona ocena bezpieczeństwa</b>	<b>57</b>
10.1.	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)	57
10.2.	URPL, EMA oraz FDA	58
<b>11.</b>	<b>Dyskusja</b>	<b>59</b>
<b>12.</b>	<b>Ograniczenia</b>	<b>64</b>
<b>13.</b>	<b>Wnioski</b>	<b>67</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki</b>	<b>69</b>
18.1.	Strategia wyszukiwania	69
18.2.	Diagram wyszukiwania publikacji – PRISMA	70
18.3.	Formularze ekstrakcji danych	71
18.4.	Kwestionariusz oceny przeglądów systematycznych	72
18.5.	Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i>	73
18.6.	Zidentyfikowane badanie wtórne	73
18.7.	Ocena jakości przeglądu systematycznego	74
18.8.	Ocena wiarygodności badań pierwotnych włączonych do analizy	75
18.9.	Charakterystyka punktów końcowych	76
<b>19.</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>80</b>
20.1.	Metodyka	80
20.2.	Badania wtórne włączone do analizy klinicznej	80
20.3.	Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej	80
20.4.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa, dyskusja, ograniczenia	81
20.5.	Publikacje wykluczone na etapie selekcji pełnych tekstów	81

20.6. Dyskusja, Wnioski.....	86
<b>21. Spis tabel i rysunków .....</b>	<b>89</b>

## Indeks skrótów

<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ADHD</b>	Zespół Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AMSTAR</b>	Narzędzie do Oceny Przeglądów Systematycznych (ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ApoA1</b>	Apolipoproteina A1
<b>ApoB</b>	Apolipoproteina B
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>CETP</b>	Białko transportujące estry cholesterolu (ang. <i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i> )
<b>CHD</b>	Choroba wieńcowa (ang. <i>Coronary Heart Disease</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CIMT</b>	Grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. <i>Carotid Intima-Media Thickness</i> )
<b>CK</b>	Kinaza kreatyninowa (ang. <i>Creatinine Kinase</i> )
<b>CTCAE</b>	Terminologia dotycząca zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>CVD</b>	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>Cardiovascular Disease</i> )
<b>DLCN</b>	Holenderska skala oceny hipercholesterolemii rodzinnej (ang. <i>Dutch Lipid Clinic Network</i> )
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EVO</b>	Ewolokumab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FH</b>	Hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Familial Hypercholesterolemia</i> )
<b>HBA1c</b>	Hemoglobina glikowana
<b>HDL-C</b>	Cholesterol o dużej gęstości (ang. <i>High-Density Lipoprotein Cholesterol</i> )
<b>HeFH</b>	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Heterozygous Familial Hypercholesterolemia</i> )
<b>HoFH</b>	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Homozygous Familial Hypercholesterolemia</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IQR</b>	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i> )
<b>LDL-C</b>	Cholesterol o małej gęstości (ang. <i>Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i> )
<b>LMS</b>	Algorytm najmniejszych kwadratów (ang. <i>Least Mean Square</i> )
<b>Lpp(a)</b>	Lipoprotein(a)

<b>mAb</b>	Przeciwciało monoklonalne (ang. <i>Monoclonal Antibody</i> )
<b>MedDRA</b>	Medyczna klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>MEDPED</b>	Organizacja wspierająca osoby chore na FH (ang. <i>Make Early Diagnosis to Prevent Early Death</i> )
<b>MMRM</b>	Mieszany Model Powtarzanych Pomiarów (ang. <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów ze zdarzeniem
<b>N</b>	Liczba analizowanych pacjentów
<b>NCI</b>	Amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów (ang. <i>National Cancer Institute</i> )
<b>ICH</b>	Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>International Conference of Harmonization</i> )
<b>IU</b>	Jednostki międzynarodowe (ang. <i>International Units</i> )
<b>OLE</b>	Niezasłепione badanie długoterminowe (ang. <i>Open Label Extension</i> )
<b>PCSK9</b>	Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. <i>Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9</i> )
<b>PICOS</b>	Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study</i> )
<b>PIP</b>	Pediatryczny Plan Badawczy (ang. <i>Pediatric Investigational Plan</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PRISMA</b>	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
<b>QD</b>	Dawkowanie raz dziennie
<b>QM</b>	Dawkowanie raz w miesiącu
<b>RCI</b>	Względna zmiana (ang. <i>Relative Change Index</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i> )
<b>RWE</b>	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real-World Evidence</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SC</b>	Iniekcja podskórna (ang. <i>subcutaneous</i> )
<b>SD</b>	Odczylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i> )
<b>SoC</b>	Standardowa praktyka kliniczna (ang. <i>Standard of Care</i> )
<b>T4</b>	Tyrosyna
<b>TC</b>	Cholesterol całkowity (ang. <i>Total Cholesterol</i> )
<b>TEAE</b>	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> )
<b>TG</b>	Trójglicerydy
<b>TSH</b>	Tyreotropina
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>VLDL-C</b>	Cholesterol o bardzo małej gęstości (ang. <i>Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i> )

## 1. Streszczenie

### Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej (AKL) jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia, leczonych w ramach standardowej praktyki klinicznej statynami i w razie konieczności dodatkowo ezetymibem – w porównaniu do braku dodatkowego leczenia hipolipemizującego (placebo) ponad standardową praktykę. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu Repatha.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

### Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z *Wytycznymi HTA* oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania”)

Pytanie kliniczne ustalono według schematu PICOS:

**Populacja:** dzieci i młodzież od 10 do 18 r.ż., chorzy na rodzinną hipercholesterolemię

**Interwencja:** Repatha (ewolokumab) jako leczenie dodane do terapii hipercholesterolemii z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu w dawkowaniu 140 mg Q2W

**Komparator:** placebo + optymalne leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce, czyli SoC (brak leczenia dodatkowego u pacjentów otrzymujących statyny i/lub ezetymib)

**Punkty końcowe:** skuteczność (poprawa parametrów lipidowych; redukcja poziomu wolnego PCSK9; osiągnięcie założonych celów terapeutycznych) i bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane; zgony).

**Typ badań:** badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną; badania obserwacyjne.

**Typ publikacji:** badania opublikowane w formie pełnotekstowej i dotyczące ich ewentualne abstrakty konferencyjne.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony wg metodologii zalecanej przez *Cochrane Collaboration*. Zgodnie z *Wytycznymi HTA* w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library. Sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

W niniejszej analizie porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji w stosunku do wyników uzyskanych przy użyciu komparatora. Dane podawano w postaci liczby wystąpień w badanej populacji (n), procenta populacji, w której nastąpiło zdarzenie (%N),

wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD) lub mediany z podaniem rozstępu ćwiartkowego (IQR). Wszędzie, gdzie było to możliwe, podano wartość *p-value*. Za poziom istotności statystycznej obrano  $p < 0,05$ .

### Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny, częściowo dotyczący analizowanego pytania klinicznego: *Zhang 2022* - jedyny dostępny aktualnie przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym wśród rozpatrywanej populacji znajdują się również pacjenci małoletni (pochodzą z badania HAUSER RCT). Omawiany przegląd cechuje krytycznie niska jakość i nie został przez nas uznany za pełnowartościowe badanie wtórne a jedynie jako dane wspierające.

### Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Do analizy głównej włączono 4 publikacje HAUSER RCT, porównujące ewolokumab w dawce 420 mg/QM SC + SoC vs placebo + SoC (Santos 2020 – jako publikacja główna);

Dodatkowo, do poszerzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono badanie fazy rozszerzonej: HAUSER OLE, ocena ewolokumabu 420 mg/QM SC + SoC (Santos 2022 – jako publikacja główna).

Z powodu nieodnalezienia badań opartych na dawkowaniu zgodnym z wnioskowanym Programem Lekowym (140mg SC Q2W), do analizy włączono badania prowadzone dla dawki będącej zgodnie z ChPL [14] równoważną klinicznie do wnioskowanej, tj. 420mg SC QM.

### HAUSER RCT – porównanie ewolokumabu + SoC vs placebo + SoC

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu jako terapii dodanej do standardowego leczenia za pomocą statyn (z ezetymibem lub bez), u pacjentów od 10 do 18 r.ż. z hipercholesterolemią rodzinną w wariacie heterozygotycznym, u których zalecane poziomy LDL-C nie są osiągnane w terapii SoC

### Charakterystyka badania

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie 3 fazy HAUSER RCT (NCT02392559), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w podaniu podskórnym (dawka 420 mg QM) względem placebo jako dodatku do podstawowego leczenia hipolipemizującego (statyny ± ezetymib) u pacjentów pediatrycznych ( $\geq 10$ ;  $< 18$  lat) z heterozygotyczną postacią FH. Badanie przeprowadzono w schemacie dwuramiennym, obejmującym 24-tygodniowy okres leczenia.

Badanie cechowało się wysoką wiarygodnością ocenianą za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach skali zostało ocenione jako niskie. W badaniu HAUSER RCT zastosowano randomizację centralną, zaślepieno uczestników badania, personel oraz oceniających wyniki. Odsetek pacjentów utraconych z badania był bardzo niski (jeden pacjent). Analizę skuteczności i bezpieczeństwa



przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki dla punktów końcowych sprecyzowanych w protokole badania zostały opublikowane.

Do badania mogli przystępować zdiagnozowani pacjenci HeFH, którzy w momencie screeningu przekroczyli 10. r.ż., ale nie przekroczyli 18. lat. Wszyscy musieli być na niskotłuszczowej diecie oraz mieć ustabilizowane od kilku tygodni leczenie statynami (podobnie leczenie innymi lekami hipolipemizującymi, jeśli były stosowane). Poziom LDL-C, kwalifikujący do udziału w badaniu klinicznym ustalono na co najmniej 130 mg/dL (3,4 mmol/L), przy jednoczesnym poziomie TG maksymalnie 400 mg/dL (4,5 mmol/L).

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną ewolokumabu testowano na populacji 150 pacjentów, losowo przydzielonych do grupy interwencji i komparatora w stosunku 2:1. Ocenie klinicznej poddano wszystkich uczestników badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku lub placebo.

Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie: od momentu podania pierwszej dawki (dzień pierwszy, D1) do **czterech tygodni po** podaniu ostatniej, szóstej dawki (tydzień 24, T24) kiedy to badanie uległo zakończeniu

Odnosnie poprawy parametrów lipidowych odnotowano:

- znaczącą statystycznie wyższość ewolokumabu + SoC nad placebo + SoC w redukcji poziomu LDL-C - u pacjentów z ramienia interwencji była o ponad 38% większa w porównaniu z pacjentami z grupy komparatora.
- ponad 10% obniżenia poziomu niepożądanego frakcji cholesterolu u prawie wszystkich pacjentów przyjmujących ewolokumab+SoC.
- Prawie 80% uczestników z grupy interwencji doświadczyło obniżenia LDL-C poniżej 130 mg/dL, w tym aż u 65% wynik niekorzystnej frakcji nie przekroczył 100 mg/dL.
- średnia całkowita zmiana w poziomie LDL-C u pacjentów badania HAUSER RCT na przestrzeni całego badania (od początku badania do 24 tygodnia) była wielokrotnie większa w grupie przyjmującej ewolokumab+SoC niż placebo+SoC: odpowiednio ponad 77% vs 9%, co dało prawie 69% różnicy (95% CI;  $p < 0,001$ ), na korzyść interwencji.
- poziom frakcji lipidów niezwiązanych z lipoproteinami o wysokiej gęstości, znacząco zmniejszył się po zastosowaniu ewolokumabu+SoC ( $p < 0,001$ ). Różnica w wynikach tej frakcji pomiędzy pacjentami obydwu ramion badania wyniosła ostatecznie 35% (95% CI) na korzyść testowanej interwencji.
- stosunek apolipoprotein: B do A1 w ramieniu ewolokumabu miał w momencie zakończenia badania średnio o 37% niższą wartość niż na początku badania i było to znacznie więcej niż w ramieniu komparatora, gdzie obniżenie tego stosunku było znikome (średnio 0,6% względem wartości wyjściowych).

### Bezpieczeństwo

W badaniu HAUSER RCT, leczenie za pomocą ewolokumabu dodanego do SoC charakteryzował profil

bezpieczeństwa porównywalny do placebo dodanego do SoC.

Zdarzenia niepożądane:

- występowały u 62% pacjentów otrzymujących interwencję oraz 64% pacjentów otrzymujących placebo+SoC,
- W grupie leczonej ewolokumabem+SoC odnotowano jeden przypadek zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do przerwania leczenia (była to artropatia) i jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (kamica żółciowa, nie wynikająca z udziału w badaniu klinicznym).
- W żadnym z ramion nie było zgonów.

Szczegółowy profil zdarzeń niepożądanych prezentował się w obydwu ramionach podobnie – najczęstszym objawem ubocznym było zapalenie nosogardzieli (odpowiednio 12% i 11% w grupie interwencji i komparatora). Ponadto, pacjenci raportowali m.in. ból głowy, gardła i niegroźne infekcje. U żadnego z uczestników nie zanotowano poważnych anomalii w wynikach laboratoryjnych krwi obwodowej.

### Inne

- U żadnego z uczestników badania HAUSER RCT **nie doszło** do wytworzenia przeciwciał neutralizujących ewolokumab (oceniało je tylko w grupie przyjmującej interwencję).
- w trzech ocenianych domenach pacjenci otrzymujący ewolokumab+SoC wykazywali lepsze zdolności poznawcze niż chorzy z grupy placebo+SoC. Tylko zapamiętywanie wzrokowe wypadło w grupie interwencji nieznacznie gorzej niż wśród uczestników z grupy komparatora.
- zauważalne pogorszenie umiejętności kognytywnych częściej było obserwowane w grupie komparatora i dotyczy to każdej z badanych domen.
- Rozwój płciowy (oceniany wg skali Tannera) nie różnił się zauważalnie w grupie uczestników z grupy interwencji i placebo. Rozwój jąder u chłopców oraz piersi u dziewczynek przebiegał w trakcie procesu HAUSER RCT bez odchyłań.
- Nie zaobserwowano istotnych różnic w parametrach antropometrycznych wśród uczestników procesu HAUSER RCT z ramienia otrzymującego ewolokumab+SoC względem uczestników z grupy placebo+SoC. Wzrost, waga oraz indeks masy ciała zmieniały się u wszystkich uczestników na porównywalnym poziomie.
- zmiany parametru CIMT na przestrzeni 24 tygodni badania zachodziły powoli, osiągając ostatecznie niewielki spadek wśród pacjentów leczonych ewolokumabem+SoC i niewielki wzrost w grupie kontrolnej. Niewielka skala zmian jest prawdopodobnie wynikiem zbyt krótkiego okresu trwania badania.
- parametry laboratoryjne dotyczące poziomu hormonów steroidowych, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz wskaźników rozwoju cukrzycy były pod koniec badania podobne u uczestników obydwu obserwowanych grup, podobnie jak zapisy EKG

**HAUSER OLE - poszerzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu**

Badanie HAUSER OLE oceniało skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania przeciwciała monoklonalnego ewolokumab - podskórnie podawanego inhibitora PCSK9, w dawce 420 mg QM, dodanego do SoC.

#### **Charakterystyka badania**

Jednoramienne, otwarte badanie kliniczne fazy 3b HAUSER OLE (NCT02624869), w którym uczestniczyło 163 pacjentów, spośród których 150 z HeFH ukończyło wcześniej badanie HAUSER RCT, natomiast 13 dodatkowo włączonych pacjentów miało diagnozę HoFH.

Bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu+SoC w długim okresie obserwacji stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast wpływ leku na inne frakcje lipidów oraz parametry laboratoryjne oraz na wzrost przyjmujących go dzieci i ich dojrzewanie płciowe drugorzędowe i wyjaśniające punkty końcowe.

Wszystkie punkty końcowe mierzono opisowo ilościami i procentami dla zmiennych kategoryalnych i liczb bezwzględnych a także jako średnią SD oraz medianę IQR dla zmiennych ciągłych, opatrzone 95% przedziałem ufności i wartością p.

Badanie cechowało się wysoką wiarygodnością. Jedynym zastrzeżeniem było to, że dane raportowane w publikacji nie pozwoliły na jednoznaczną ocenę, czy pacjenci byli rekrutowani w sposób konsekwentny - w reszcie domena badania spełniała oczekiwane wymogi.

Średni wiek uczestników wynosił 14,0 lat, jeden z uczestników nie stosował statyn jako bazowego leczenia, co siódmy uczestnik zażywał łącznie statyny i ezetymib.

Interwencja w HAUSER OLE była kontynuacją modelu leczenia w HAUSER RCT: każdy uczestnik badania, przez cały okres jego trwania, oprócz ewolokumabu stosował podstawowe leczenie FH, oparte na dobranych odpowiednio wcześniej statynach i w razie konieczności, ezetymibie.

#### **Skuteczność kliniczna**

Ocenę skuteczności w fazie rozszerzonej badania HAUSER OLE przeprowadzono na podstawie analizy wyników klinicznych uzyskanych od wszystkich uczestników badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku. Główne wyniki dotyczące zmiany parametrów lipidowych:

- znaczny spadek poziomu LDL-C (średnio o 1,7 mmol/L, co daje ponad 35% mniej, niż wynosiła wartość początkowa). Medianą wartości obniżenia było 1,9 mmol/L, czyli prawie 41% mniej niż stanowiła wyjściowa wartość tej frakcji u pacjenta w momencie przystępowania do badania.
- spadek poziomu frakcji non-HDL-C: wyniósł średnio o 1,7 mmol/L, co daje wynik o ponad 32% mniejszy, niż wynosiła jego wartość początkowa. Medianą wartości obniżenia było 1,9 mmol/L, czyli redukcja o 37% względem wyjściowej wartości tej frakcji u pacjenta przystępującego do badania.
- medianą obniżenia poziomu ApoB było 0,4 g/L, co daje prawie 30% mniej niż stanowiła wartość tej frakcji w momencie przystępowania pacjenta do badania. Średnio poziom tej apolipoproteiny obniżył się o jedną czwartą (0,3 g/L).

- frakcja cholesterolu o wysokiej gęstości stopniowo zwiększała swój udział w surowicy pacjentów poddawanych badaniu HAUSER OLE, osiągając ostatecznie wzrost średnio o 7,4% w stosunku do swoich wartości wyjściowych
- Stosunek apolipoprotein B i A1 zmienił się w trakcie badania na korzyść ApoA1 i ostatecznie zanotowano spadek niekorzystnej frakcji o średnio 30% (0,3 nmol/L) w stosunku do ApoA1.

#### **Bezpieczeństwo**

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu HAUSER OLE przeprowadzono wśród wszystkich heterozygotycznych uczestników badania, którzy otrzymywali leczenie ewolokumabem dodanego do SoC w ramach niezaślepionej obserwacji.

Zdarzenia niepożądane:

- Długoterminowe stosowanie ewolokumabu w dawce 420 mg QM + SoC cechował korzystny profil bezpieczeństwa.
- Większość AEs miała charakter łagodny lub umiarkowany.
- Podczas całego badania długoterminowego nie odnotowano żadnej rezygnacji pacjenta z powodu zdarzeń niepożądanych.
- W badaniu nie było zgonów.
- U czwórki uczestników odnotowano zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), trzech pacjentów doświadczyło umiarkowanej reakcji miejscowej po podskórnym podaniu preparatu (większość po podaniu placebo, jeszcze w trakcie uczestnictwa w HAUSER RCT).

Wszystkie zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia nie wynikały, w opinii badaczy, z powodu przyjmowania rozpatrywanej interwencji, podobnie jak zaburzenia neurokognitywne.

W fazie rozszerzonej badania HAUSER OLE, wśród zdarzeń niepożądanych występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów, najczęściej obserwowano zapalenie nosogardzieli, ból głowy i chorobę grypopodobną.

Badanie HAUSER OLE obejmowało długotrwałą obserwacją 150 pacjentów z HeFH. Czworo z nich wycofało w trakcie trwania procesu zgodę na dalsze leczenie i przerwało podawanie im interwencji. Pozostali oni jednak w badaniu i nadal obserwowano u nich zmiany poziomu poszczególnych frakcji lipidów a ich wyniki zostały włączone do całościowej analizy bezpieczeństwa.

Żaden z uczestników nie wycofał się z badania z powodu skutków ubocznych.

#### **Poszerzona ocena bezpieczeństwa**

Zestawienia zdarzeń niepożądanych dokonano w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego zgodnie z klasyfikacją MedDRA oraz w zależności od częstości ich występowania.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Ponadto, w celu identyfikacji badań oceniających bezpieczeństwo stosowania produktu

leczniczego Repatha przeszukano następujące bazy danych: *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library*. Nie zidentyfikowano badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha u osób małoletnich.

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa, do analizy włączono długookresowe otwarte badanie fazy rozszerzonej HAUSER OLE.

Według ChPL do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należało m.in. zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, grypa oraz bóle mięśniowo-szkieletowe. Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Repatha u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był zgodny z poznanym wcześniej profilem bezpieczeństwa tego leku u dorosłych z HeFH.

W URPL, EMA oraz FDA nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

#### Wnioski

Nowe podejście do leczenia FH zakłada jak najszybsze włączenie złożonej terapii hipolipemizującej z zastosowaniem ewolokumabu u pacjentów, u których standardowe leczenie jest niewystarczające do osiągnięcia celów terapeutycznych. Często bowiem okazuje się, że mimo zmian stylu życia i ordynowania maksymalnych dawek statyn oraz ezetymibu (SoC), lekarze nie są w stanie osiągnąć u swoich pacjentów docelowego stężenia niekorzystnej frakcji cholesterolu. Dzieci obciążone FH mają stale podwyższony poziom markerów zapalnych, co ostatecznie prowadzi do przedwczesnego wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych tj. np. zawału mięśnia sercowego i udaru niedokrwinnego. Z klinicznego punktu widzenia, wczesne diagnozowanie i leczenie dzieci z FH ma więc ogromne znaczenie dla zmniejszenia ryzyka rozwoju zachodzącego wczesnego procesu miażdżycowego.

Ze względu na genetyczne podłoże FH u tych pacjentów nie jest możliwe obniżenie LDL-C za pomocą samej modyfikacji stylu życia. Dlatego niezbędne jest wdrożenie skutecznej farmakoterapii. Biorąc pod uwagę wyniki badań wśród pacjentów pediatrycznych z FH istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba w zakresie konieczności włączenia skutecznego leczenia hipolipemizującego z zastosowaniem ewolokumabu. Publikacja podsumowująca wyniki kliniczne uzyskane w kilku krajach europejskich podaje, że 41-55% populacji pediatrycznej nie osiąga założonego celu i wciąż ma poziom LDL-C powyżej 130 mg/dL pomimo leczenia statynami.

Wśród polskich pacjentów pediatrycznych z FH istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie skutecznego leczenia podwyższonego poziomu cholesterolu LDL. Rozpatrywany w prezentowanej analizie lek Repatha, stosowany jako uzupełniające leczenie hipolipemizujące, dodawane do SoC, wykazuje znaczną poprawę skutecznego obniżenia poziomu niekorzystnej frakcji, nie zwiększając przy tym niebezpieczeństwa związanego ze stosowaniem farmakoterapii. W porównaniu do placebo + SoC, ewolokumab + SoC wykazuje znacznie większą skuteczność przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha w leczeniu FH u dzieci i młodzieży od 10 do 18 r.ż., zapewni chorym dostęp do optymalnego leczenia. Wprowadzenie refundacji tego inhibitora PCSK9 w populacji małoletnich umożliwiłoby istotną poprawę w zakresie ich profilu lipidowego, co w konsekwencji wpłynie na zmniejszenie ryzyka zdrowotnego związanego z powstawaniem blaszek miażdżycowych i związanych z tym konsekwencji w postaci incydentów i powikłań sercowo-naczyniowych. Docelowo może to mieć przełożenie na zmniejszenie obciążenia ekonomicznego związanego z FH dla płatnika publicznego.

## 2. Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej (AKL) jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *Familial Hypercholesterolemia*, FH) u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia, u których standardowe leczenie hipolipemizujące (statynami i w razie konieczności dodatkowo ezetymibem), stanowiące aktualną praktykę kliniczną (ang. *Standard of Care*, SoC) nie pozwala na osiągnięcie docelowej wartości stężenia LDL-c .

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu Repatha, a szczegółowe kryteria refundacyjne zostały opisane we wnioskowanym programie lekowym.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

### 3. Metodyka

#### 3.1. Schemat przeprowadzenia analizy

Analiza kliniczna została przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z wytycznymi dotyczącymi Oceny Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) [1] oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania”) [2] wg poniższego schematu:

- Określenie kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego (PICOS),
- Przeprowadzenie wyszukiwania badań w bibliograficznych bazach danych oraz innych źródłach informacji,
- Selekcja badań w oparciu o tytuły/abstrakty, a następnie pełne teksty publikacji,
- Ekstrakcja danych,
- Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy,
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej,
- Synteza jakościowa i/lub ilościowa (meta-analiza),
- Prezentacja wyników zgodnie z wytycznymi PRISMA [3],
- Przedstawienie ograniczeń analizy oraz dostępnych danych,
- Dyskusja uzyskanych wyników,
- Przedstawienie wniosków końcowych.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony wg metodologii zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [4].

#### 3.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dodania ewolokumabu, będącego jedyną zarejestrowaną w docelowej grupie chorych innowacyjną terapią hipolipemizującą, do standardowego leczenia hipolipemizującego – SoC u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia z FH, z samym SoC, którego skuteczność jest obecnie niewystarczająca do osiągnięcia docelowych wartości stężenia LDL-C.

Pytanie kliniczne brzmi następująco: **Czy ewolokumab przynosi dodatkową korzyść kliniczną w populacji osób chorych na FH, będących w wieku  $\geq 10$ -18 lat, jeśli jest podany jako terapia *add-on* do SoC? I czy podanie ewolokumabu nie pogarsza bezpieczeństwa terapii tych pacjentów?**

Szczegółowe kryteria przeglądu systematycznego, mającego znaleźć odpowiedź na postawione wyżej pytanie kliniczne ustalono według schematu PICOS: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*).

Tabela 1. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS

Parametr	Kryteria włączenia
<b>Populacja</b> P - <i>population</i>	Dzieci i młodzież od 10 do 18 roku życia, chorzy na rodzinną hipercholesterolemię, spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (w przypadku nieodnalezienia badań im odpowiadających - populacja jak najbardziej zbliżona do wnioskowanej)
<b>Interwencja</b> I - <i>intervention</i>	Repatha (ewolokumab) jako leczenie dodane do terapii hipercholesterolemii z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC);  Dawkowanie 140mg Q2W lub równoważne klinicznie
<b>Komparator</b> C - <i>comparator</i>	Placebo + zoptymalizowane leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce, czyli SoC (brak leczenia dodatkowego u pacjentów otrzymujących statyny i/lub ezetynib)
<b>Punkty końcowe</b> O - <i>outcomes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ procentowe i nominalne obniżenie poziomu LDL-C,</li> <li>○ zdolność leku do zmiany poziomów istotnych parametrów lipidowych, takich jak: non-HDL, ApoB, TC, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, TG, Lipoproteiny(a), stosunku ilości TC do HDL oraz ApoB do ApoA1;</li> <li>○ redukcja poziomu wolnego PCSK9 w krwi pacjenta;</li> <li>○ ilość pacjentów osiągających założone cele terapeutyczne.</li> </ul> </li> <li>• <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, prowadzące do przerwania leczenia);</li> <li>○ zgony</li> </ul> </li> </ul>
<b>Typ badań</b> S - <i>studies</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną;</li> <li>• Badania obserwacyjne</li> </ul>
<b>Typ publikacji</b>	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej. (Do analizy zostaną włączone także abstrakty konferencyjne przedstawiające dodatkowe dane, niezawarte w badaniach głównych)
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci poniżej 10 r.ż. lub osoby powyżej 18 lat;</li> <li>• Pacjenci, u których podstawowe leczenie opiera się na lekach innych niż statyny ± ezetymib;</li> <li>• Punkty końcowe nie dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji;</li> <li>• Prace przeglądowe, listy, komentarze etc.;</li> <li>• Populacja badana &lt;10 osób</li> </ul>	

ApoA1 - Apolipoproteina A1; ApoB - Apolipoproteina B; ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; HDL-C - cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); PICOS - Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*); VLDL-L - Cholesterol o bardzo małej gęstości (ang. *Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol*).

### 3.3. Wyszukiwanie i źródła danych

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w publikacjach umieszczonych w bazie. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych, typu badania oraz statusu publikacji, z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Strategie wyszukiwania przedstawione są w Załączniku 15.

#### 3.3.1. Badania wtórne

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (via Ovid),
- EMBASE (via Ovid),
- *Cochrane Library* (via Wiley).

#### 3.3.2. Badania pierwotne

W celu identyfikacji opublikowanych badań pierwotnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- MEDLINE (via Ovid),
- EMBASE (via Ovid),
- *Cochrane Library* – *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

### 3.3.2.1. Badania nieopublikowane

W celu identyfikacji badań zakończonych z dostępnymi wynikami, ale nieopublikowanych przeprowadzono wyszukiwanie badań w dwóch rejestrach badań klinicznych – *ClinicalTrials.gov* oraz *European Clinical Trials Database*.

### 3.4. Selekcja badań

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu:

- Krok pierwszy: na podstawie tytułów i streszczeń;
- Krok drugi: na podstawie pełnych tekstów publikacji zakwalifikowanych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. Niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze konsensusu. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji badań.

### 3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków [REDACTED] przy użyciu formularzy zamieszczonych w Załączniku 18.3. Niezgodności zostały rozstrzygane na zasadzie konsensusu.

### 3.6. Ocena jakości badań

#### 3.6.1. Badania wtórne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], wiarygodność przeglądów systematycznych oceniano za pomocą skali AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*) [5]. Przyjęto następujące kryteria oceny:

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność – przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;



- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez przegląd podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność – przegląd zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Do kluczowych ograniczeń zaliczamy: brak rejestracji protokołu, nieadekwatna metodyka wyszukiwania, brak podanych przyczyn wykluczenia publikacji, brak oceny ryzyka błędu systematycznego, niepoprawna metodyka analizy ilościowej, brak uwzględnienia wiarygodności badań w interpretacji wyników przeglądu, brak oceny występowania błędu publikacji.

Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 zamieszczono w Załączniku 18.4.

### 3.6.2. Badania pierwotne

Randomizowane badania kliniczne (ang. *Randomised Controlled Trials*, RCT) oceniano za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (Załącznik 0), opierającego się na analizie występowania ryzyka błędu systematycznego w następujących aspektach:

- Błąd selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup (*allocation concealment*);
- Błąd przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie zaślepienia uczestników badania i personelu;
- Błąd detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie zaślepienia w ocenie punktów końcowych;
- Błąd związany z utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie utraty/wykluczenia pacjentów z badania/analizy;
- Błąd raportowania (*reporting bias*) – ocena kompletności/ selektywności publikowania wyników (możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- Inne źródła błędów – różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych (np. obecność okresu wypłukiwania i ryzyko efektu przeniesienia w badaniach grup naprzemiennych).

Wiarygodność wewnętrzna została oceniona niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED].  
Wszelkie rozbieżności pomiędzy analitykami rozstrzygano na drodze konsensusu.

### 3.7. Analiza statystyczna

W niniejszej analizie porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji w stosunku do wyników uzyskanych przy użyciu komparatora. Dane podawano w postaci liczby wystąpień w badanej populacji (n), procenta populacji, w której nastąpiło zdarzenie (%N), wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD, ang. *standard deviation*) lub mediany z podaniem rozstępu ćwiartkowego (IQR, ang. *interquartile range*). Wszędzie, gdzie było to możliwe, podano wartość *p-value*. Za poziom istotności statystycznej obrano  $p < 0,05$ . We wszystkich tabelach raportowano podane miary efektu interwencji obliczone przez autorów publikacji źródłowych.

### 3.8. Synteza danych

Dane wyekstrahowane ze znalezionych publikacji zostały ocenione pod względem heterogeniczności metodologicznej i klinicznej. Oceniono, że nie ma żadnych rozbieżności pomiędzy opisywanymi procesami klinicznymi, gdyż drugi proces jest bezpośrednią kontynuacją pierwszego. Wyniki uzyskane w procesie HAUSER RCT i HAUSER OLE nie są względem siebie konkurencyjne i nie należy ich porównywać przeciwstawnie. Uzyskane w nich wyniki podsumowano łącznie z wykorzystaniem syntezy narracyjnej (zestawienie jakościowe).

## 4. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi HTA [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje aktualne przeglądy systematyczne (z meta-analizą lub bez niej), odzwierciedlające analizowany problem kliniczny.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE oraz *Cochrane Library*. Włączeniu do analizy podlegały przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono **jeden** przegląd systematyczny, **częściowo** dotyczący analizowanego pytania klinicznego:

- **Zhang 2022** [6].

Analizowano w nim wpływ ludzkich przeciwciał monoklonalnych hamujących PCSK9 na pacjentów z FH. Jest to jedyne dostępne aktualnie przeglądy systematyczne z metaanalizą, w którym wśród rozpatrywanej populacji znajdują się również pacjenci małoletni (pochodzą z badania HAUSER RCT).

Omawiany przegląd cechuje krytycznie niska jakość, ponadto jego przydatność w przedstawianej tu analizie klinicznej została wewnętrznie oceniona jako słaba, ze względu na to, że tylko niewielka część pacjentów, na których opierały się badania, należała do interesującej nas grupy wiekowej (104 pacjentów pediatrycznych wśród 1 469 wszystkich poddawanych terapii inhibitorami PCSK9). Poza tym, procesy kliniczne dostarczające danych do przeglądu pochodziły z badań obydwu inhibitorów PCSK9 stosowanych w leczeniu FH: ewolokumabu i alirokumabu. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii za pomocą przeciwciał monoklonalnych podane są zbiorczo dla obydwu preparatów, co czyni je nieużytecznymi dla niniejszej analizy. Z powyższych powodów omawiany przegląd nie został przez nas uznany za pełnowartościowe badanie wtórne a jedynie jako dane wspierające.

Zidentyfikowany przegląd systematyczny wskazuje ewolokumab jako skuteczną metodę obniżania poziomu cholesterolu o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*, LDL-C), również w populacji dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku z FH. Bezpieczeństwo stosowania, w ujęciu zbiorczym dla ewolokumabu i alirokumabu, oceniono jako wysokie. Szczegółowe omówienie przeglądu Zhang 2022 oraz ocenę jego jakości przedstawiono w Załączniku 18.6 oraz 18.7.

## 5. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania w bibliograficznych bazach informacji medycznej oraz rejestrach badań klinicznych odnaleziono łącznie 486 rekordów (Załącznik 18.2). Do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano łącznie 76 publikacji, spośród których 4 opisują wyniki randomizowanego badania klinicznego włączono do niniejszej analizy **głównej**:

- **HAUSER RCT**, porównanie ewolokumabu w dawce 420 mg podawanego raz w miesiącu (QM) podskórnie (ang. *subcutaneously*, SC) vs placebo (1 publikacja pełnotekstowa, 2 raporty z badań oraz 1 doniesienie konferencyjne).

Dodatkowo, do **poszerzonej** oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono jednoramienne badanie fazy rozszerzonej:

- **HAUSER OLE**, otwarte badanie długoterminowe (ang. *open label extension*), ocena ewolokumabu 420 mg/QM SC (1 publikacja pełnotekstowa, 2 raporty z badań).

Zestawienie wybranych publikacji przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Publikacje włączone do analizy głównej (HAUSER RCT) i analizy rozszerzonej (HAUSER OLE)

Badanie	Referencja	Typ analizy	Typ publikacji
<b>Analiza główna</b>			
<b>HAUSER RCT</b>	<i>Santos 2020 [7]</i>	Publikacja główna	Pełnotekstowa
	<i>NCT02392559 [8]</i>	Rekord CT.gov	Raporty z badań
	<i>EudraCT 2014-002277-11 [9]</i>	Rekord EudraCT	
	<i>Gaudet 2021 [10]</i>	Dodatkowe dane o bezpieczeństwie	Doniesienie konferencyjne
<b>Analiza rozszerzona</b>			
<b>HAUSER OLE</b>	<i>Santos 2022 [11]</i>	Publikacja główna	Pełnotekstowa
	<i>NCT02624869 [12]</i>	Rekord CT.gov	Raporty z badań
	<i>EudraCT 2015-002276-25 [13]</i>	Rekord EudraCT	

Obydwa powyższe badania zostały przeprowadzone w ramach pediatrycznego planu badawczego (ang. *pediatric investigation plan*, PIP) i dostarczyły cennych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu u pacjentów z FH od 10 do 18 r.ż. Dały one podstawę do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego leku Repatha na populację w tym wieku, w konsekwencji czego ewolokumab stał się pierwszym (i jedynym) nowoczesnym lekiem hipolipemizującym przeznaczonym dla małych pacjentów z FH, u których standardowe leczenie statynami i/lub ezetymibem nie przynosi obniżenia LDL-C do poziomów odpowiednich dla osób w tej grupie wiekowej.

Z powodu nieodnalezienia badań opartych na dawkowaniu zgodnym z wnioskowanym Programem Lekowym (140mg SC Q2W), do analizy włączono badania prowadzone na populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji pacjentów: w procesach klinicznych HAUSER i HAUSER OLE zastosowano ewolokumab w dawce 420mg SC QM. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [14] dawki te są równoważne klinicznie.

Ogólna charakterystyka badań HAUSER RCT i HAUSER OLE, wraz ze schematem projektów badań (Rysunek 1) znajduje się poniżej.

### **Badanie HAUSER RCT**

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne HAUSER (*Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition in Paediatric Subjects With Genetic Low-Density Lipoprotein (LDL) Disorders*, NCT02392559), porównuje skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu dołączonego do podstawowego leczenia hipolipemizującego (w postaci maksymalnych dawek statyny ± ezetymibu) w populacji 158 pacjentów pediatrycznych (10-17<sup>1</sup> lat) z FH **względem placebo (PLC) dodanego do SoC**. Randomizacja była stratyfikowana<sup>2</sup> w zależności od stężenia LDL-C podczas screeningu (<160 mg/dL [4,1 mmol/L]<sup>3</sup> vs ≥160 mg/dL) i wieku wyjściowego pacjenta (<14 lat vs ≥14 lat). Dzieci zakwalifikowane do badania zostały losowo podzielone w stosunku 2:1 do grupy ewolokumabu i placebo. Wykonywana w badaniu analiza skuteczności i bezpieczeństwa obejmowała okres 24 tygodni [7,8].

### **Badanie HAUSER OLE**

Jednoramienne, otwarte badanie fazy rozszerzonej programu HAUSER (HAUSER OLE, *Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Children With Inherited Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol (Familial Hypercholesterolemia)*, NCT02624869). Badanie oceniało bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ewolokumabu podczas długoterminowego stosowania (80 tygodni). Objęto nim 163 pacjentów z heterozygotyczną postacią FH (HeFH), spośród których 150 ukończyło wcześniej badanie HAUSER. Do badania włączono dodatkowo 13 pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną postacią FH (HoFH) [11,12].

Schemat badań HAUSER RCT oraz HAUSER OLE przedstawia Rysunek 1.

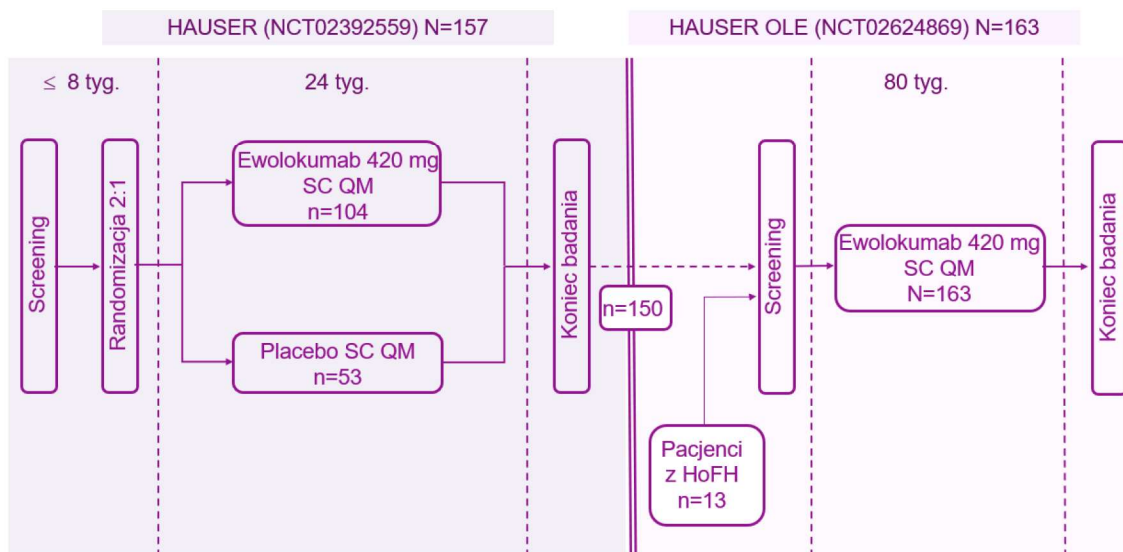
---

<sup>1</sup> oznacza to pacjenta do ukończenia 18 r.ż.

<sup>2</sup> Pacjenci byli podzieleni na warstwy dotyczące wyjściowego stężenia LDL-C oraz wieku, następnie w każdej warstwie dokonano randomizacji bloku permutowanego. Zabieg miał na celu stworzenie równowagi wśród czynników klinicznych badania.

<sup>3</sup> Metodyka przeliczania jednostek: mmol/L (jednostka SI) = 38,67 mg/dL (jednostka konwencjonalna)

Rysunek 1. Projekt badania HAUSER (NCT02392559) oraz HAUSER OLE (NCT02624869)



Źródło: opracowanie własne na podstawie Santos 2020 [7], Gaudet 2018 [79] i Santos 2022 [11]

HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów z danej grupy; N - Liczba wszystkich pacjentów; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*).

Szczegółową charakterystykę obydwu badań włączonych do przeglądu przedstawiono w rozdziałach 6.1 oraz 8.

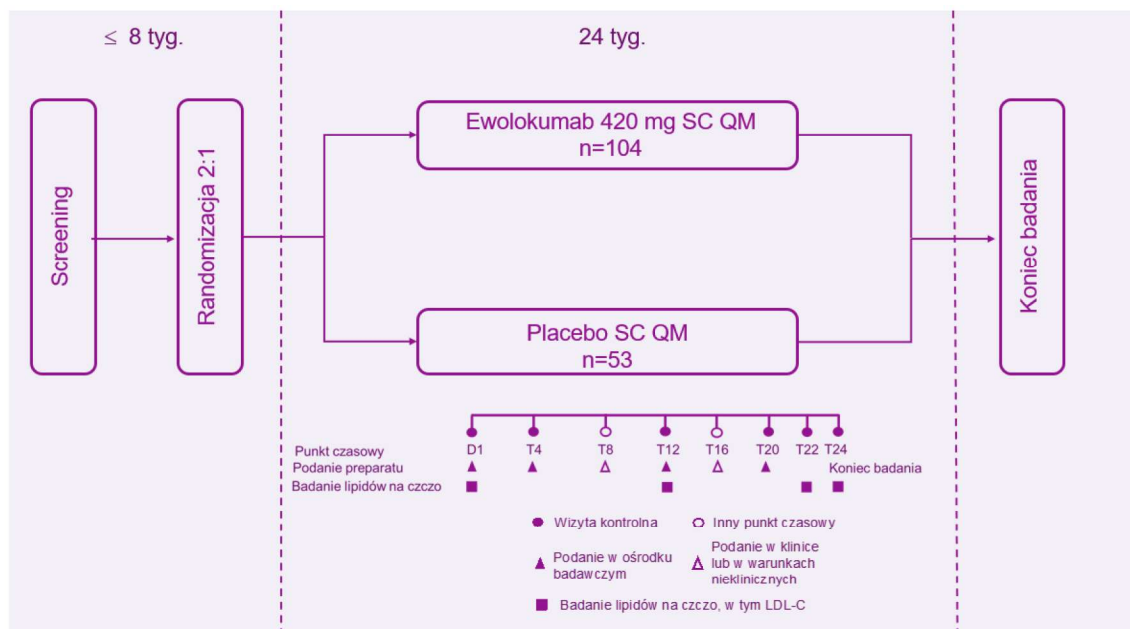
## 6. HAUSER RCT – porównanie ewolokumabu +SoC vs placebo + SoC

### 6.1. Charakterystyka badania

#### 6.1.1. Metodyka

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie 3 fazy HAUSER RTC (NCT02392559), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w podaniu podskórnym (dawka 420 mg QM) względem placebo jako dodatku do podstawowego leczenia hipolipemizującego (statyny ± ezetymib) u pacjentów pediatrycznych ( $\geq 10$ ;  $< 18$  lat) z heterozygotyczną postacią FH. Badanie przeprowadzono w schemacie dwuramiennym, obejmującym 24-tygodniowy okres leczenia. Szczegóły przedstawia Rysunek 2.

Rysunek 2. Sekwencja leczenia w badaniu HAUSER RTC (NCT02392559)



Źródło: opracowanie własne na podstawie Santos 2020 [7] i Gaudet 2018 [79]

D1 – pierwszy dzień badania; HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów z danej grupy; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); Tx – poszczególne tygodnie badania.

W badaniu HAUSER RCT oceniano skuteczność stosowania ewolokumabu w zakresie procentowej zmiany poziomu LDL-C od początku badania do 24 tygodnia jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Drugorzędowe punkty końcowe (wszystkie oceniane od początku badania do 24 tygodnia) to:

- średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C od początku badania do 22 i 24 tygodnia,
- całkowita zmiana poziomu LDL-C,

- procentowa zmiana poziomu cholesterolu o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*, HDL-C),
- procentowa zmiana poziomu apolipoproteiny B (ApoB),
- stosunek całkowitego cholesterolu do cholesterolu HDL,
- stosunek ApoB do apolipoproteiny A1 (ApoA1)-.

Badanie cechowało się wysoką wiarygodnością ocenianą za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach skali zostało ocenione jako niskie. W badaniu HAUSER RCT zastosowano randomizację centralną, zaślepiono uczestników badania, personel oraz oceniających wyniki. Odsetek pacjentów utraconych z badania był bardzo niski (jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu). Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki dla punktów końcowych sprecyzowanych w protokole badania zostały opublikowane – ryzyko błędu związanego z selektywnym raportowaniem jest więc niskie. Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego. Szczegółową ocenę badania zawiera Załącznik 18.8.

Tabela 3. Metodyka badania HAUSER RCT [7,79]

Parametr	Charakterystyka
Identyfikator badania/akronim	HAUSER RCT, NCT02392559, EudraCT 2014-002277-11
Publikacje	<u>Publikacja główna</u> : Santos 2020 <u>Pozostałe publikacje</u> : NCT02392559, EudraCT 2014-002277-11, Gaudet 2021
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu jako terapii dodanej do standardowego leczenia za pomocą statyn (z ezetymibem lub bez), u pacjentów od 10 do 18 r.ż. z hipercholesterolemią rodzinną w wariacie heterozygotycznym, u których zalecane poziomy LDL-C nie są osiągnięte w terapii SoC
Sponsor	Amgen
Data rekrutacji	03.2016 - 05.2019
Liczba ośrodków, lokalizacja	Wieloośrodkowe (23 kraje w Ameryce Północnej, Ameryce Łacińskiej, Europie oraz w regionie Azji i Pacyfiku)
Typ badania	RCT, faza 3b, dwuramienne, kontrolowane przez placebo, podwójnie zaślepione
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i> <sup>a</sup>
Randomizacja	2:1 (interwencja vs komparator) Randomizacja stratyfikowana ze względu na stężenie LDL-C podczas screeningu (<160 mg/dL [4,1 mmol/l] vs ≥160 mg/dL) i wiek wyjściowy pacjenta (<14 lat vs ≥14 lat)
Zaślepienie	Podwójnie zaślepione
Populacja	Pacjenci z HeFH od 10 do 18 r.ż.
Porównanie/ramiona badania	Ewolokumab 420 mg QM SC + SoC vs Placebo SC + SoC



Parametr	Charakterystyka
Liczba pacjentów poddanych screeningowi	202
Liczba randomizowanych pacjentów	158
Punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 22/24 tygodnia);</li> <li>Całkowita zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia);</li> <li>Procentowa zmiana poziomu non-HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia);</li> <li>Procentowa zmiana poziomu ApoB (od początku badania do 24 tygodnia);</li> <li>Procentowa zmiana stosunku całkowitego cholesterolu do cholesterolu HDL (od początku badania do 24 tygodnia);</li> <li>Procentowa zmiana stosunku ApoB do ApoA1 (od początku badania do 24 tygodnia);</li> <li>Zdarzenia niepożądane;</li> <li>Parametry laboratoryjne (hormony, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach);</li> <li>Obecność przeciwciał wiążących lub neutralizujących ewolokumab;</li> <li>Kinetyka ewolokumabu</li> </ul> <p><u>Trzeciorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TC, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, TG, Lipoproteina(a) (zmiana procentowa od początku badania do 24 tygodnia);</li> <li>TC, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, TG, Lipoprotein(a), non-HDL-C, ApoB, stosunek TC/HDL-C, stosunek ApoB/ApoA1 (średnia zmiana procentowa od początku badania do 22 i 24 tygodnia)</li> </ul> <p><u>Wyjaśniające (exploratory):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-C, non-HDL-C, ApoA1, ApoB, stosunek TC/HDL-C, stosunek ApoB/ApoA1, TC, VLDL-C, HDL-C, TG, Lipoproteina(a) (całkowita oraz procentowa zmiana od początku badania do każdej wizyty w trakcie badania);</li> <li>Poziom PCSK9 (całkowita zmiana od początku badania do każdej wizyty w trakcie badania);</li> <li>Śmierć pacjenta z każdej przyczyny, śmierć z powodów sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzacja wieńcowa, udar, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, przemijający atak niedokrwienności i rewaskularyzacja pozawieńcowa.</li> </ul> <p><u>Dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wpływ ewolokumabu na zdolności poznawcze u dzieci (<i>Cogstate tests</i>) na każdej wizycie;</li> <li>Wpływ ewolokumabu na dojrzewanie płciowe zażywających go dzieci;</li> <li>Zmiany w grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. <i>Carotid Intima-Media Thickness, CIMT</i>) czyli wpływ ewolokumabu na redukcję powstawania procesów miażdżycowych</li> </ul>
Schemat badania	Screening i randomizacja (≤8 tygodni), następnie okres badania (24 tygodnie) a po ich upływie zakończenie badania
Okres badania/ obserwacji	24 tygodnie
Utrata pacjentów	1 (wycofanie zgody przez pacjenta z grupy interwencji)
Analiza wyników	Wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku

<sup>a</sup>Ewolokumab będzie dobrze tolerowany i wywoła u pacjenta większą redukcję poziomu LDL-C niż placebo dodane do SoC (definiowaną jako zmiana procentowa względem poziomu na wejściu do badania) u pacjentów 10-17 lat z HeFH, będących na diecie i stosujących ustabilizowaną dawkę statyn jako podstawowe leczenie hipolipemizujące.

AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ApoA1 - Apolipoproteina A1; ApoB - Apolipoproteina B; CIMT - Grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. *Carotid Intima-Media Thickness*); HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); PLC - Placebo; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; RCT - Randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised Controlled Trial*); SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - Standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*); TG - Trójglicerydy; VLDL-C - Cholesterol o bardzo małej gęstości (ang. *Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol*).

Punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniano za pomocą mieszanego modelu powtarzanych pomiarów (ang. *mixed model for repeated measures*, MMRM), uwzględniającego podział na grupy pacjentów oraz stratyfikację wg wieku i poziomu LDL-C w momencie przystępowania do badania klinicznego i podawano jako średnie wartości rozstępu ćwiartkowego IQR, opatrzone 95% przedziałem ufności (ang. *confidence interval*, CI i wartością p).

Wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

### 6.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania mogli przystępować zdiagnozowani pacjenci HeFH, którzy w momencie screeningu przekroczyli dziesiąty rok życia, ale nie przekroczyli osiemnastu lat. Wszyscy musieli być na niskotłuszczowej diecie oraz mieć ustabilizowane od kilku tygodni leczenie statynami (podobnie leczenie innymi lekami hipolipemizującymi, jeśli były stosowane). Poziom LDL-C, kwalifikujący do udziału w badaniu klinicznym ustalono na co najmniej 130 mg/dL (3,4 mmol/L), przy jednoczesnym poziomie TG maksymalnie 400 mg/dL (4,5 mmol/L). Szczegółowe kryteria udziału w badaniu przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HAUSER RCT [7,79]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"><li>• Wiek od 10 do 18 r.ż.</li><li>• Zdiagnozowana hipercholesterolemia rodzinna w wariacie heterozygotycznym (HeFH);</li><li>• Leczenie statyną o ustalonej dawce od co najmniej 4 tygodni;</li><li>• Inne leki hipolipemizujące ustabilizowane od co najmniej 4 tygodni (fibraty od co najmniej 6 tygodni);</li><li>• LDL-C <math>\geq</math>130 mg/dL (3,4 mmol/L);</li><li>• TG <math>\leq</math>400 mg/dL (4,5 mmol/L);</li><li>• Dostarczenie świadomej zgody na udział w badaniu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipercholesterolemia rodzinna w wariacie homozygotycznym (HoFH);</li><li>• Poddanie się zabiegowi aferezy w okresie 12 tygodni poprzedzających screening;</li><li>• Cukrzyca typu I, niedawno zdiagnozowana cukrzyca typu II, cukrzyca typu II z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c &gt;8.5%), nietolerancja glukozy;</li><li>• Poziom tyreotropiny (TSH) poniżej dolnej normy lub powyżej 1,5x górnej normy, poziom T4 poza normą;</li><li>• Szacowany poziom filtracji kłębuszkowej poniżej 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;</li><li>• Poziom ALT lub AST dwukrotnie przekraczający górną normę; trzykrotnie przekroczona górna norma poziomu kinazy kreatyninowej (CK);</li><li>• Aktywne infekcje lub poważne dysfunkcje w organizmie;</li><li>• Brak współpracy ze strony pacjenta;</li></ul>

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze przyjmowanie inhibitorów PCSK9;</li> <li>• Leczenie mipomersenem lub lomitapidem na pięć miesięcy przed screeningu albo CETP inhibitorem na rok przed przystąpieniem do screeningu;</li> <li>• Kobiety w ciąży, karmiące oraz te, które nie stosują skutecznej antykoncepcji;</li> <li>• Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leku</li> </ul>

ALT - Aminotransferaza alaninowa; AST - Aminotransferaza asparaginianowa; CETP - Białko transportujące estry cholesterolu (ang. *Cholesteryl Ester Transfer Protein*); CK - Kinaza kreatyninowa (ang. *Creatinine Kinase*); HBA1c - Hemoglobina glikowana; HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); T4 - Tyroksyna; TG - Trójglicerydy; TSH – Tyreotropina.

### 6.1.3. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów

Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce kliniczno-demograficznej pacjentów pomiędzy badanymi grupami. Średni wiek pacjenta w obydwu ramionach badania wynosił 13,7 lat a ilość uczestników poniżej 14 r.ż. stanowiła prawie połowę zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora. Szczegóły demograficzne dotyczące wszystkich włączonych do badania pacjentów podaje Tabela 5.

Tabela 5. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w badaniu HAUSER RCT [7]

Parametr		HAUSER RCT	
		EVO 420 mg SC QM + SoC, N=104	PLC SC QM + SoC, N=53
Wiek, średnia (SD) w latach		13,7 (2,3)	13,7 (2,5)
Wiek ≤14 lat, n (%N)		48 (46)	25 (47)
Płeć żeńska, n (%N)		61 (59)	27 (51)
Masa ciała, mediana (IQR) w kg		55,3 (48,0–68,8)	53,3 (42,4–61,0)
Rasa biała, n (%N)		89 (86)	44 (83)
Region geograficzny, n (%N)	Ameryka Północna	12 (12)	10 (19)
	Europa	68 (65)	35 (66)
	Ameryka Łacińska	18 (17)	8 (15)
	Azja-Pacyfik	6 (6)	0
Czynniki ryzyka rozwoju CHD, n (%N)	Nadciśnienie	2 (2)	3 (6)
	Cukrzyca	1 (1)	0
	Obciążenie rodzinne <sup>a</sup>	31 (30)	21 (40)
	Niski poziom HDL-C <sup>b</sup>	40 (38)	18 (34)
Diagnostyka, n (%N)	Test genetyczny	72 (69)	32 (61)
	Kryteria kliniczne <sup>c</sup>	32 (31)	21 (40)
Stosowanie statyn, n (%N)	Ogółem	104 (100)	52 (98)
	Duże stężenia <sup>d</sup>	19 (18)	7 (13)
	Średnie stężenia <sup>e</sup>	63 (61)	35 (66)
	Niskie <sup>f</sup> lub nieznanne stężenia	22 (21)	10 (19)
Stosowanie ezetymibu, n (%N)		13 (12)	8 (15)
Wyjściowy poziom lipidów	LDL-C (SD), mg/dL	185,0 (45,0)	183,0 (47,2)
	non-HDL-C (SD), mg/dL	203,8 (47,3)	200,2 (48,2)
	TC (SD), mg/dL	250,7 (47,0)	247,3 (49,5)

Parametr	HAUSER RCT	
	EVO 420 mg SC QM + SoC, N=104	PLC SC QM + SoC, N=53
HDL-C (SD), mg/dL	46,8 (12,0)	47,2 (11,9)
mediana TG (IQR), mg/dL	86,8 (63,8–117,0)	78,0 (62,5–101,0)
mediana Lpp(a) (IQR), nmol/L	50,5 (18,0–126,5)	34,0 (21,0–147,0)
Wyjściowy poziom PCSK9 (SD), ng/mL	277,2 (92,1)	294,2 (101,3)

<sup>a</sup> wczesne przypadki CHD u bliskich członków rodziny w wywiadzie;

<sup>b</sup> <40 mg/dL (1,0 mmol/L) dla wszystkich pacjentów 10-16 lat oraz dla chłopców 16-18 lat; <50 mg/dL (1,3 mmol/L) dla dziewczynek powyżej 16 r.ż.;

<sup>c</sup> wg Simon Broome, DLCN i MEDPED;

<sup>d</sup> atorwastatyna ≥40 mg QD, rozuwastatyna ≥20 mg QD lub simwastatyna ≥80 mg QD;

<sup>e</sup> atorwastatyna 10-40 mg QD, rozuwastatyna 5-20 mg QD lub simwastatyna 20-80 mg QD lub prawastatyna ≥40 mg QD;

<sup>f</sup> atorwastatyna <10 mg QD, rozuwastatyna <5 mg QD lub simwastatyna <20 mg QD lub prawastatyna <40 mg QD.

CHD - Choroba wieńcowa (ang. *Coronary Heart Disease*); DLCN - Holenderska skala oceny hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *Dutch Lipid Clinic Network*); EVO - Ewolokumab; HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); Lpp(a) - Lipoprotein(a); MEDPED - Organizacja wspierająca osoby chore na FH (ang. *Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); PLC - Placebo; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - Standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*); TG - Trójglicerydy.

#### 6.1.4. Charakterystyka interwencji

Badanie HAUSER RCT oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania przeciwciała monoklonalnego ewolokumab (inne stosowane w procesie klinicznym nazwy to AMG 145 oraz EvoMab); podskórnego inhibitora PCSK9 w dawce 420 mg QM<sup>4</sup> względem placebo – oba dodane do SoC. Każdy uczestnik badania, niezależnie od ramienia, do którego został przydzielony, przez cały okres jego trwania kontynuował bowiem podstawowe leczenie hipolipemizujące, oparte na dobranych odpowiednio wcześniej statynach i w zależności od indywidualnej decyzji terapeutycznej ezetylibie. Szczegóły podaje Tabela 6.

Tabela 6. Charakterystyka interwencji w badaniu HAUSER RCT

Interwencja	Dawkowanie	Postać	Okres leczenia	SoC
Ewolokumab (AMG 145; EvoMab)	420 mg QM SC (zgodne z ChPL)	Roztwór do wstrzykiwania	24 tygodnie (w tym czasie każdy pacjent sześciokrotnie otrzymał dawkę leku lub placebo)	Statyny ± ezetylib

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - Standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

## 6.2. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną ewolokumabu testowano na populacji 150 pacjentów, losowo przydzielonych do grupy interwencji i komparatora w stosunku 2:1 (taka ilość uczestników badania pozwoliła na potwierdzenie hipotezy *Superiority* z 99% mocą). Ocenie klinicznej

<sup>4</sup> zgodnie z ChPL dawka 420mg QM jest równoważna klinicznie z dawką 140mg Q2W

poddano wszystkich uczestników badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku lub placebo.

Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie: od momentu podania pierwszej dawki (dzień pierwszy, D1) do **czterech tygodni po** podaniu ostatniej, szóstej dawki (tydzień 24, T24) kiedy to badanie uległo zakończeniu. Sekwencję dawkowania przedstawia powyżej Rysunek 2.

Wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych (Santos 2020 wraz z suplementem, Gaudet 2021).

### 6.2.1. Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego

W pierwszorzędowym punkcie końcowym ewolokumab + SoC wykazał **istotną statystycznie wyższość** (ang. *superiority*) nad placebo + SoC.

#### **Procentowa zmiana poziomu LDL-C**

Redukcja poziomu LDL-C u pacjentów otrzymujących ewolokumab była o ponad 38% większa w porównaniu z pacjentami z grupy komparatora. Różnica między grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

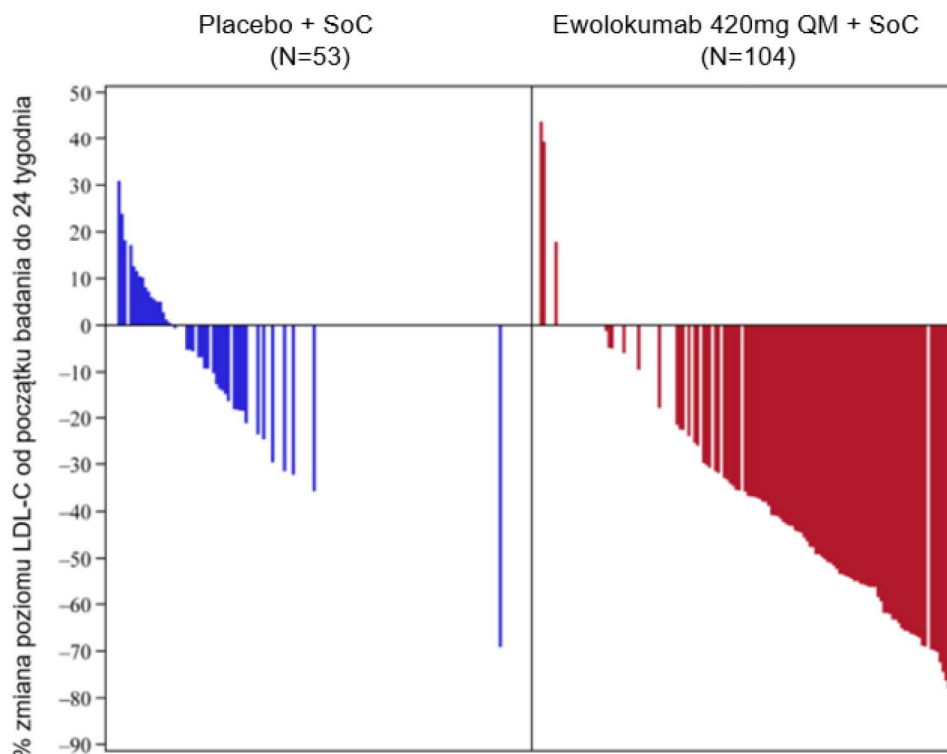
Tabela 7. Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia) [7]

Parametr	EVO+SoC, N=104	PLC+SoC, N=53	Różnica (EVO+SoC- PLC+SoC)	p-value
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	
<b>Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)</b>	-44,5 (-48,8;-40,3)	-6,2 (-12,3;-0,2)	<b>-38,3</b> (-45,5;-31,1)	<b>p&lt;0,001</b>

CI - Przedział ufności (ang. *confidence interval*); EVO – ewolokumab; LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Dane dotyczące obniżenia poziomu LDL-C w rozbiciu na indywidualnych pacjentów przedstawia **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

Rysunek 3. Poziom obniżenia poziomu LDL-C w podziale na poszczególnych pacjentów (od początku badania do 24 tygodnia) [7]

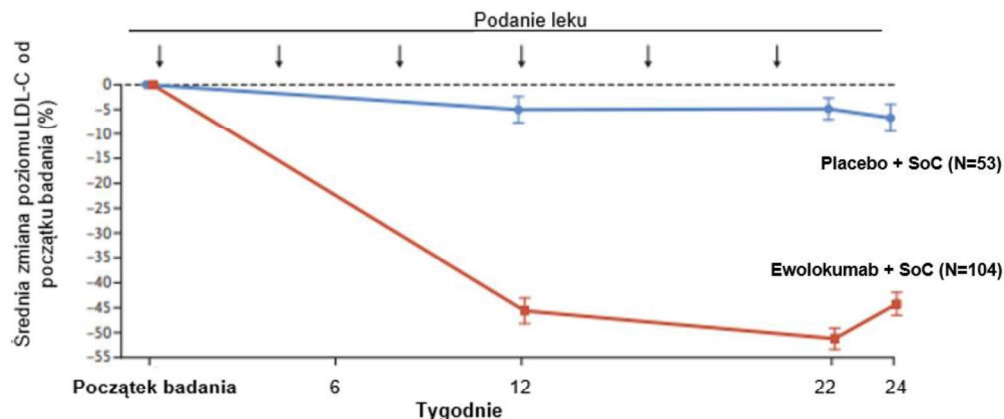


W przypadku, gdy obliczony poziom LDL-C w danej próbce wychodził mniejszy niż 40 mg/dL lub gdy poziom TG przekraczał 400 mg/dL, dokonywano ponownej kontroli tych poziomów metodą ultrawierwania, wykorzystując w miarę możliwości tą samą próbkę. LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); TG – trójglicerydy.

Powyższy schemat obrazuje znaczną przewagę ewolokumabu nad placebo (dodanych do SoC) w kwestii zdolności do dalszego obniżania poziomu LDL-C u uczestników badania. Prawie wszyscy pacjenci przyjmujący ewolokumab doświadczyli ponad 10% obniżenia poziomu niepożądanego frakcji cholesterolu.

Procentowy spadek omawianej frakcji lipidów w czasie, w obydwu ramionach badania, podany jako uśredniony wynik wszystkich pacjentów, pokazuje **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Wykazano, iż ewolokumab dodany do SoC miał wyraźną przewagę nad placebo + SoC, jeśli chodzi o zdolność i siłę redukcji poziomu LDL-C w osoczu pacjentów podlegających obserwacji klinicznej.

Rysunek 4. Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C jako funkcja czasu, w obydwu ramionach badania HAUSER RCT (od początku badania do 24 tygodnia) [7]



Ilość uczestników:				
Placebo	53	53	49	44
Ewolokumab	104	101	97	96
Zmiana poziomu LDL-C od początku badania, % (95% CI)		<b>T12</b>	<b>T22</b>	<b>T24</b>
Placebo		-5,0 (-10,3;0,3)	-4,9 (-9,2;-0,5)	-6,7 (-12,2;-1,2)
Ewolokumab		-45,6 (-50,7;-40,6)	-51,2 (-55,4;-47,0)	-44,2 (-48,8;-39,7)

CI - Przedział ufności (ang. *confidence interval*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); Tx – poszczególne tygodnie badania.

Największy spadek LDL-C jest widoczny w 22 tygodniu (dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki leku, gdy koncentracja ewolokumabu w surowicy pacjenta była największa, patrz Rysunek 6), zaobserwowany wzrost pomiędzy 22 a 24 tyg. był spowodowany jedynie stopniowym wypłukiwaniem leku z organizmu (ostatnia dawka ewolokumabu była podana pacjentom w 20 tyg.) i wynikającym z tego ponownie zmniejszoną dostępnością receptorów dla cholesterolu LDL na hepatocytach.

### 6.2.2. Wyniki drugorzędowych punktów końcowych

W drugorzędowych punktach końcowych ewolokumab wykazał istotną statystycznie wyższość nad placebo, dodanych do SoC. Pacjenci z grupy interwencji doświadczali korzystnej klinicznie zmiany poziomów wszystkich rozpatrywanych frakcji lipidowych.

#### **Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia)**

Względne procentowe obniżenie poziomu frakcji LDL-C w 22 i 24 tygodniu było znacząco większe w grupie pacjentów przyjmujących testowaną interwencję i wyniosło ponad 42%, przy poziomie istotności  $p < 0,001$  (Tabela 8).

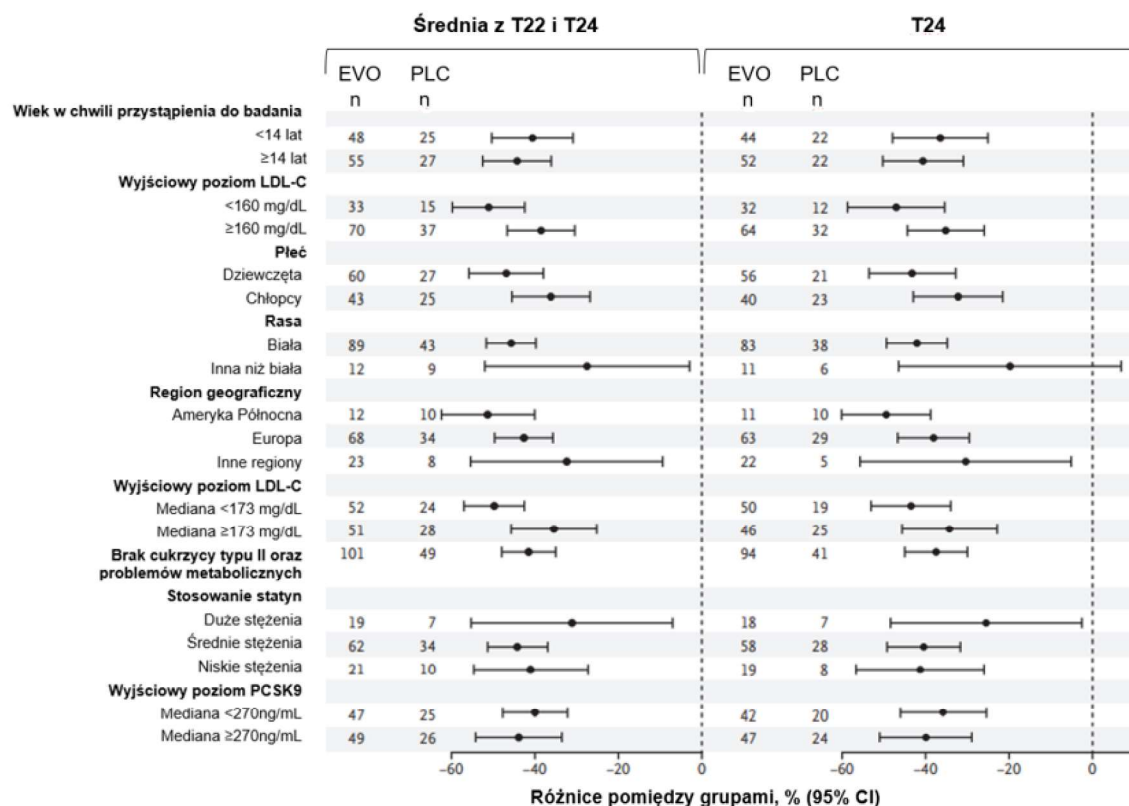
Tabela 8. Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia) [7]

Parametr	EVO+SoC, N=104	PLC+SoC, N=53	Różnica (EVO+SoC- PLC+SoC)	p-value
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95%CI)	
Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia)	-48,0 (-51,7;-44,2)	-5,9 (-11,1;-0,6)	<b>-42,1</b> (-48,3;-35,8)	<b>p&lt;0,001</b>

CI - Przedział ufności (ang. *confidence interval*); EVO – ewolokumab; LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Procentowa zmiana poziomu LDL-C, jaka nastąpiła od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia została przez badaczy przedstawiona również w podziale na podgrupy zgodne z głównymi charakterystykami kliniczno-demograficznymi i zestawiona dodatkowo w formie *forest plot* z wynikami tych samych grup, ale dotyczącymi tylko okresu między D1 a T24. Szczegóły przedstawia Rysunek 5.

Rysunek 5. Analiza poziomów LDL-C w podgrupach [7]



CI - Przedział ufności (ang. *confidence interval*); D1 – pierwszy dzień badania; EVO - Ewolokumab; LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); PLC – Placebo; Tx – poszczególne tygodnie badania.

Ewolokumab w połączeniu z SoC wykazał korzyść w odniesieniu do pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w analizie podgrup.



### Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C

Wśród uczestników badania HAUSER RCT sprawdzono, jaka część pacjentów doświadczy obniżenia poziomu LDL-C do wymaganych przez wytyczne maksymalnie 130 mg/dL, u ilu frakcja ta spadnie do 100 mg/dL oraz u ilu poziom niekorzystnej frakcji zredukuje się o co najmniej połowę. Szczegóły prezentuje Tabela 9.

Odstąpiono od przedstawienia wyników z 24 tygodnia badania, gdyż ze względu na brak przyjęcia kolejnej dawki ewolokumabu (po czterech tygodniach od poprzedniej), stwierdzano już wtedy spadek stężenia leku we krwi pacjentów.

Tabela 9. Efekty redukcji poziomu LDL-C wśród uczestników HAUSER RCT w 22 [7]

Parametr <sup>a</sup>	T22			
	Nz	EVO+SoC, N=104 n (%Nz)	Nz	PLC+SoC, N=53 n (%Nz)
LDL-C <100 mg/dL,	97	63 (65,0)	49	0 (0)
LDL-C <130 mg/dL		77 (79,4)		7 (14,3)
>50% redukcja poziomu LDL-C		60 (61,9)		0 (0)

<sup>a</sup> obliczone wg formuły Friedewalda

EVO – ewolokumab; LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); n – ilość uczestników ze zdarzeniem; N – ilość uczestników w danej grupie badanej; Nz – ilość pacjentów rozpatrywanych w danej analizie; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); Tx – poszczególne tygodnie badania.

U prawie 80% pacjentów otrzymujących ewolokumab +SoC stężenie LDL-C obniżyło się poniżej 130 mg/dL, w tym aż u 65% stężenie LDL-c nie przekroczyło 100 mg/dL, natomiast jedynie ok. 14% chorych z ramienia PLC osiągnęło cel <130 mg/dl, a żaden z nich nie osiągnął granicy <100 mg/dl.

### Średnia całkowita zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)

Średnia całkowita zmiana w poziomie LDL-C u pacjentów badania HAUSER RCT na przestrzeni całego badania (od początku badania do 24 tygodnia) była wielokrotnie większa w grupie przyjmującej ewolokumab niż placebo, dodanych do SoC: odpowiednio ponad 77% vs 9%, co dało prawie 69mg/dl różnicy (95% CI: -83,1;-54,0; *p-value* <0,001), na korzyść interwencji.

Tabela 10. Średnia całkowita zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia) [7]

Parametr	EVO+SoC, N=104	PLC+SoC, N=53	Różnica (EVO+SoC - PLC+SoC)	<i>p-value</i>
	mg/dL (95% CI)	mg/dL (95% CI)	mg/dL (95% CI)	
<b>Średnia całkowita zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)</b>	-77,5 (-86,1;-68,9)	-9,0 (-21,1;3,2)	<b>-68,6</b> (-83,1;-54,0)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>

CI – Przedział ufności (ang. *confidence interval*); EVO – ewolokumab; LDL-C – Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); N – Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

### Procentowa zmiana poziomu non-HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)

Poziom frakcji lipidów niezwiązanych z lipoproteinami o wysokiej gęstości, czyli wszystkich tych, które mogą inicjować proces miażdżycowy, znacząco zmniejszył się po zastosowaniu ewolokumabu dodanego do SoC (*p-value* <0,001). Różnica w wynikach tej frakcji pomiędzy pacjentami obydwu ramion badania wyniosła ostatecznie 35% (95% CI: -41,8;-28,3) na korzyść testowanej interwencji (Tabela 11).

Tabela 11. Procentowa zmiana poziomu non-HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia) [7]

Parametr	EVO +SoC, N=104	PLC+SoC, N=53	Różnica (EVO+SoC -PLC+SoC)	<i>p-value</i>
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	
<b>Procentowa zmiana poziomu non-HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)</b>	-41,2 (-45,2;-37,2)	-6,1 (-11,8;-0,5)	<b>-35,0</b> (-41,8;-28,3)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>

CI – Przedział ufności (ang. *confidence interval*); EVO – ewolokumab; HDL-C – Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); N – Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

### **Procentowa zmiana poziomu ApoB (od początku badania do 24 tygodnia)**

Redukcja poziomu apolipoproteiny B była o ponad 33% (95% CI: -38,8;-26,1) wyższa w grupie badanej interwencji w porównaniu z wynikami w grupie kontrolnej i była to różnica istotna statystycznie. Szczegóły podaje Tabela 12.

Tabela 12. Procentowa zmiana poziomu ApoB (od początku badania do 24 tygodnia) [7]

Parametr	EVO+SoC, N=104	PLC+SoC, N=53	Różnica (EVO+SoC -PLC+SoC)	<i>p-value</i>
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	
<b>Procentowa zmiana poziomu ApoB (od początku badania do 24 tygodnia)</b>	-34,9 (-38,6;-31,1)	-2,4 (-7,7;3,0)	<b>-32,5</b> (-38,8;-26,1)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>

ApoB - Apolipoproteina B; CI - Przedział ufności (ang. *confidence interval*); EVO – ewolokumab; N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

### **Procentowa zmiana stosunku TC do HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)**

Redukcja wartości stosunku cholesterolu całkowitego i HDL-C w ramieniu interwencji była o ponad 33% wyższa niż w ramieniu komparatora i była to różnica istotna statystycznie (Tabela 13).

Tabela 13. Procentowa zmiana stosunku TC do HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia) [7]

Parametr	EVO +SoC, N=104	PLC+SoC, N=53	Różnica (EVO+SoC -PLC+SoC)	<i>p-value</i>
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	
<b>Procentowa zmiana stosunku TC do HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)</b>	-35,0 (-36,8;-31,4)	-4,7 (-9,8;0,5)	<b>-30,3</b> (-36,4;-24,2)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>

CI - Przedział ufności (ang. *confidence interval*); EVO – ewolokumab; HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*).

### Procentowa zmiana stosunku ApoB do ApoA1 (od początku badania do 24 tygodnia)

Stosunek apolipoprotein: B do A1 w ramieniu ewolokumabu miał w momencie zakończenia badania średnio o 37% niższą wartość niż na początku badania i było to znacznie więcej niż w ramieniu komparatora, gdzie obniżenie tego stosunku było znikome (średnio 0,6% względem wartości wyjściowych). Szczegóły podaje Tabela 14.

Tabela 14. Procentowa zmiana stosunku ApoB do ApoA1 (od początku badania do 24 tygodnia) [7]

Parametr	EVO+SoC, N=104	PLC+SoC, N=53	Różnica (EVO+SoC - PLC+SoC)	p-value
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	
Procentowa zmiana stosunku ApoB do ApoA1 (od początku badania do 24 tygodnia)	-37,0 (-40,9;-33,2)	-0,6 (-6,2;4,9)	-36,4 (-43,0;-29,8)	-

ApoA1 - Apolipoproteina A1; ApoB - Apolipoproteina B; CI - Przedział ufności (ang. *confidence interval*); EVO – ewolokumab; N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

### 6.2.3. Wyniki trzeciorzędowych punktów końcowych

Spośród trzeciorzędowych punktów końcowych opublikowano wyłącznie wyniki dotyczące Lpp(a). Jest to prawdopodobnie konsekwencja tego, że oceniane w nich frakcje lipidowe (poza VLDL-C) były również przedmiotem drugorzędowych punktów końcowych i publikowanie ich wyników jeszcze raz byłoby zbędnym powieleniem.

#### Poziom Lipoproteiny(a) - (zmiana procentowa od początku badania do 24 tygodnia oraz od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia)

Spadek poziomu Lpp(a) był większy w ramieniu interwencji niż komparatora, zarówno w momencie zakończenia obserwacji po 24 tygodniach (7,4% spadku vs 1,7% wzrostu), jak i w ujęciu średniego wyniku tej frakcji z 22 i 24 tygodnia (ponad 10% spadku vs 1,6% wzrostu poziomu opisywanej frakcji w surowicy uczestników odpowiednich ramion badania). Szczegóły zawierają Tabela 15.

Tabela 15. Procentowa zmiana poziomu Lpp(a) (od początku badania do 24 tygodnia) [7]

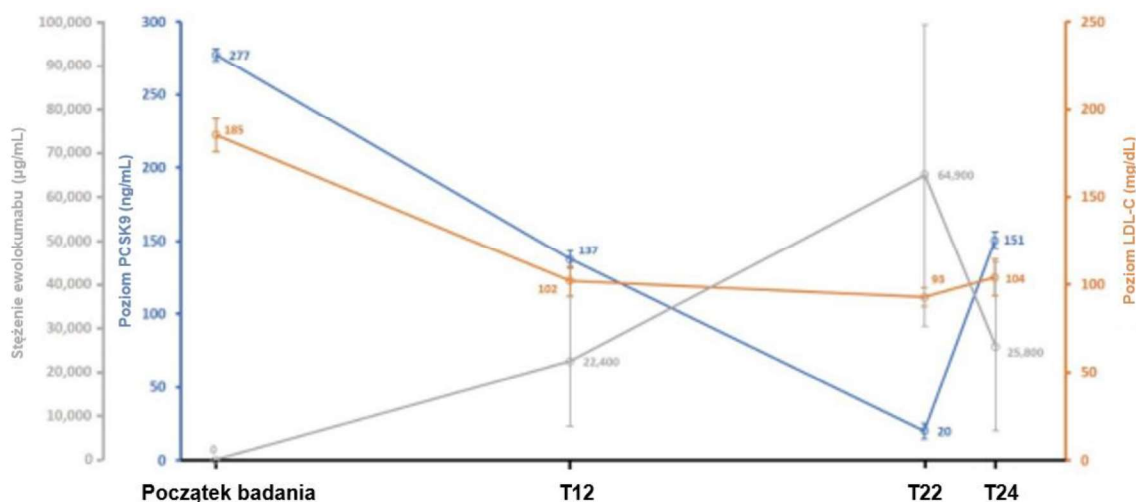
Parametr	EVO +SoC, N=104	PLC+SoC, N=53	Różnica (EVO+SoC - PLC+SoC)	p-value
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	
Procentowa zmiana poziomu Lpp(a) od początku badania do 24 tygodnia	-7,4 (-20,1;5,3)	1,7 (-17,0;20,5)	-	-
od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia	-10,3 (-18,7;-1,9)	1,6 (-10,4;13,7)	-	-

CI - Przedział ufności (ang. *confidence interval*); EVO – ewolokumab; Lpp(a) - Lipoprotein(a); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

#### 6.2.4. Wynik wyjaśniającego punktu końcowego

W ramach wyjaśniających punktów końcowych opublikowano ocenę średniej zmiany poziomu wolnego PCSK9 w surowicy pacjentów należących do grupy interwencji. W wiodącej publikacji opisującej wyniki badania HAUSER RCT zestawiono ją z równoczesnym poziomem leku oraz odpowiadającym im w danym momencie stężeniem LDL-C. Szczegóły przedstawia Rysunek 6.

Rysunek 6. Średnie poziomy koncentracji ewolokumabu, PCSK9 i LDL-C w surowicy uczestników badania HAUSER RCT [7]



LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*).

Powyższe wykresy stężeń poszczególnych elementów w czasie wyraźnie wskazują na to, że stężenie PCSK9 jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia ewolokumabu w surowicy a wypadkowa tych parametrów stanowi o aktualnym poziomie frakcji cholesterolu LDL-c. Najmniejsze stężenie LDL-C oraz wolnego PCSK9 w surowicy dało się zauważyć w 22 tygodniu, kiedy to koncentracja ewolokumabu była w organizmach pacjentów największa (2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki ewolokumabu w badaniu) [7].

### 6.3. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu HAUSER RCT przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną interwencji. Było ono oceniane w ramach drugorzędowego punktu końcowego.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events* AEs), ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs), zdarzenia skutkujące

przerwaniem leczenia oraz zgony. Dodatkowo, analizie poddano zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (*non-serious*) oraz utratę pacjentów z badania.

Oprócz AEs oceniano również parametry laboratoryjne krwi pacjentów poddawanych leczeniu oraz ewentualną immunogenność testowanej interwencji.

### 6.3.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu HAUSER RCT, leczenie za pomocą ewolokumabu dodanego do SoC charakteryzował profil bezpieczeństwa porównywalny do placebo + SoC.

Zdarzenia niepożądane występowały u 62% pacjentów otrzymujących interwencję oraz 64% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie leczonej ewolokumabem odnotowano jeden przypadek zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do przerwania leczenia (była to artropatia) i jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (kamica żółciowa, nie wynikająca z udziału w badaniu klinicznym). W żadnym z ramion nie było zgonów. Szczegóły zawiera Tabela 16.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane w badaniu HAUSER RCT kwalifikowane wg natężenia [7,8]

Zdarzenie		EVO +SoC, N=104	PLC+SoC, N=53
		n (%N)	n (%N)
AEs w skali CTCAE	Ogółem	64 (62)	34 (64)
	≥ 2 stopnia (umiarkowane)	46 (44)	22 (42)
	≥ 3 stopnia (poważne)	4 (4)	0
	≥ 4 stopnia (zagrożające życiu)	0	0
SAEs		1 (1) <sup>a</sup>	0
Zgony		0	0
AE prowadzący do przerwania leczenia	Ciężki	0	0
	Inny niż ciężki ( <i>non-serious</i> )	1 (1) <sup>b</sup>	0

<sup>a</sup> kamica żółciowa, nie wynikająca z procesu leczenia ewolokumabem;

<sup>b</sup> artropatia;

AE - Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); CTCAE - Terminologia dotycząca zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); EVO - Ewolokumab; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC - Placebo; SAE - Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Szczegółowy profil zdarzeń niepożądanych prezentował się w obydwu ramionach podobnie – najczęstszym objawem ubocznym było zapalenie nosogardzieli (odpowiednio 12% i 11% w grupie interwencji i komparatora). Ponadto, pacjenci raportowali m.in. ból głowy, gardła i niegroźne infekcje. U żadnego z uczestników nie zanotowano poważnych anomalii w wynikach laboratoryjnych krwi obwodowej. Szczegóły przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Szczegółowe zdarzenia niepożądane w badaniu HAUSER RCT [7,8]

Zdarzenie		EVO +SoC, N=104	PLC+SoC, N=53
		n (%N)	n (%N)
Zapalenie nosogardzieli		12 (12)	6 (11)
Ból głowy		11 (11)	1 (2)
Ból jamy ustnej i gardła		7 (7)	0
Grypa		6 (6)	2 (4)
Infekcja górnych dróg oddechowych		6 (6)	1 (2)
Zapalenie żołądka i jelit		5 (5)	4 (8)
Gorączka		3 (3)	3 (6)
Zaparcia		3 (3)	0
Choroba grypopodobna		3 (3)	0
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia		1 (1)	0
Wyniki laboratoryjne w 24 tyg	Poziom ALT lub AST powyżej trzykrotności górnej normy	0	0
	Poziom CK powyżej pięciokrotności górnej normy	0	0

ALT - Aminotransferaza alaninowa; AST - Aminotransferaza asparaginianowa; CK - Kinaza kreatyninowa (ang. *Creatinine Kinase*); EVO - Ewolokumab; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

### 6.3.2. Immunogenność

U żadnego z uczestników badania HAUSER RCT nie doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących ewolokumab (oceniano je tylko w grupie przyjmującej interwencję).

Tabela 18. Obecność przeciwciał neutralizujących ewolokumab [7,8]

Zdarzenie	EVO +SoC, N=104	PLC+SoC, N=53
	n (%N)	n (%N)
Powstanie przeciwciał przeciw ewolokumabowi	0 <sup>a</sup>	n.d.

<sup>a</sup> ocena testem immunologicznym opartym na elektrochemiluminescencji;  
n.d. - nie dotyczy;

EVO - Ewolokumab; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

### 6.3.3. Dodatkowe punkty końcowe

W ramach dodatkowych punktów końcowych oceniano wpływ stosowanej interwencji na zdolności poznawcze przyjmujących go małych pacjentów, ewentualne zaburzenia ich rozwoju płciowego, parametry antropometryczne oraz powstawanie blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej. Obserwowano też zmiany w składzie biochemicznym ciała (hormony steroidowe, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach) oraz w zapisie EKG.

### Zdolności poznawcze

W ramach oceny zdolności poznawczych ocenie podlegały cztery podstawowe domeny kognitywne a testy wykonywano za pomocą komputerów. Średnie wyniki zmian wszystkich uczestników w zdolnościach poznawczych zanotowane na końcu badania (24 tydzień), wraz z 95% przedziałem ufności, standaryzowane do wieku pacjentów prezentuje Tabela 19.

Tabela 19. Wyniki testów wpływu ewolokumabu na procesy poznawcze u przyjmujących go dzieci [7,10]

Oceniana domena	Narzędzie oceny	EVO+SoC, N=104		PLC+SoC, N=53		Wyniki skorygowane o PLC LMS (95% CI)	Wielkość efektu <sup>a</sup> (Cohen's d)
		n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)		
<b>Funkcje psychomotoryczne</b>	Czas wykonania Testu Detekcji	96	-6,8 (12,8)	45	-4,6 (14,6)	0,34 (-0,10;0,78)	<b>0,32</b>
<b>Funkcje wykonawcze</b>	Ilość błędów popełnionych w Teście <i>Groton Maze Learning</i>	96	0,01 (0,1)	45	0,02 (0,1)	0,06 (-0,23;0,35)	<b>0,15</b>
<b>Test uwagi</b>	Czas wykonania Testu Rozpoznania	95	-0,02 (0,07)	45	0,01 (0,07)	0,33 (0,00;0,66)	<b>0,47</b>
<b>Zapamiętywanie wzrokowe</b>	Precyzja wykonania Testu Jednej Karty	95	-0,02 (0,1)	45	0,02 (0,1)	-0,07 (-0,51;0,38)	-0,09

<sup>a</sup> między grupą interwencji i placebo

Test Jednej Karty: im wyższa wartość tym lepsze wykonanie testu; pozostałe testy odwrotnie.

EVO - Ewolokumab; LMS - Algorytm najmniejszych kwadratów (ang. *Least Mean Square*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC – Placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

W trzech ocenianych domenach pacjenci otrzymujący ewolokumab + SoC wykazywali lepsze zdolności poznawcze niż pacjenci z grupy placebo + SoC. Tylko zapamiętywanie wzrokowe wypadło w grupie interwencji nieznacznie gorzej niż wśród uczestników z grupy kontrolnej.

Pogorszenie umiejętności kognitywnych analizowane zbiorczo w całej badanej populacji było znikome. Jedynie w przypadku sześciu pacjentów (1 w ramieniu EVO i 5 w ramieniu PLC) ubytki te były klinicznie istotne, co oznacza, że w obszarze co najmniej dwóch badanych domen wystąpiło zauważalne pogorszenie zdolności poznawczych; względna zmiana (ang. *relative change index, RCI*)<sup>5</sup> wyniosła co najmniej 1,65 na niekorzyść względem wyniku początkowego.

Szczegóły pokazuje Tabela 20.

Tabela 20. Ilość zauważalnych ubytków w zdolnościach poznawczych wśród uczestników badania HAUSER RCT [10]

Oceniana domena	Ilość uczestników prezentujących ubytek, 24 tydzień, n/Nz (%)	
	EVO+SoC	PLC+SoC
<b>Funkcje psychomotoryczne</b>	7/95 (7,4)	9/45 (20,0)

<sup>5</sup> Wielkość zmiany dla poszczególnych pacjentów w stosunku do oczekiwanej zmienności w powtarzanych ocenach

Oceniana domena	Ilość uczestników prezentujących ubytek, 24 tydzień, n/Nz (%)	
	EVO+SoC	PLC+SoC
Funkcje wykonawcze	1/96 (1,0)	1/45 (2,2)
Test uwagi	3/95 (3,2)	6/45 (13,3)
Zapamiętywanie wzrokowe	1/96 (1,0)	1/45 (2,2)
<b>Diagnoza</b>		
Klinicznie istotny ubytek w zdolnościach poznawczych	1/96 (1)	5/45 (11)

EVO - Ewolokumab; n – ilość pacjentów z ubytkiem wynoszącym co najmniej 1,65; Nz – ilość pacjentów, u których zauważono jakikolwiek ubytek; PLC – Placebo; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Zauważalne pogorszenie umiejętności kognytywnych częściej było więc obserwowane w grupie komparatora i dotyczy to każdej z badanych domen.

### Rozwój płciowy

Rozwój płciowy (oceniany wg skali Tannera) nie różnił się zauważalnie w grupie uczestników z grupy interwencji i placebo. Liczba dzieci, które weszły w trakcie badania na wyższy stopień rozwoju była zbliżona w obydwu ramionach badania, co nasuwa wniosek o braku wpływu ewolokumabu na przyspieszenie (lub opóźnienie) tego procesu u stosujących go małych pacjentów. Rozwój jąder u chłopców oraz piersi u dziewczynek przebiegał w trakcie procesu HAUSER RCT bez odchyień.

Tabela 21. Rozwój płciowy uczestników płci męskiej od przystąpienia do procesu HAUSER RCT do 24 tygodnia badania [7]

Stopnie dojrzałości płciowej wg skali Tannera	D1, n (%N) / Średnia wieku pacjentów w danym stopniu (SD), lata	T24 n (%N) / Średnia wieku pacjentów w danym stopniu (SD), lata	D1, n (%N) / Średnia wieku pacjentów w danym stopniu (SD), lata	T24 n (%N) / Średnia wieku pacjentów w danym stopniu (SD), lata
<b>Płeć męska<sup>a</sup></b>				
	<b>EVO+SoC, N=43</b>		<b>PLC+SoC, N=26</b>	
1°	6 (14,0) / 10,7 (0,8)	4 (9,3) / 10,8 (1,0)	5 (19,2) / 10,8 (0,8)	5 (19,2) / 10,8 (0,8)
2°	10 (23,3) / 11,7 (1,9)	8 (18,6) / 10,9 (0,8)	7 (26,9) / 11,4 (1,3)	4 (15,4) / 10,8 (1,0)
3°	4 (9,3) / 12,8 (0,5)	4 (9,3) / 12,3 (2,2)	1 (3,8) / 12,0 (-)	2 (7,7) / 12,0 (1,4)
4°	6 (14,0) / 14,7 (1,5)	7 (16,3) / 14,0 (1,4)	6 (23,1) / 15,0 (1,3)	6 (23,1) / 14,2 (1,8)
5°	17 (39,5) / 15,5 (1,4)	19 (44,2) / 15,3 (1,5)	7 (26,9) / 15,9 (1,2)	7 (26,9) / 16,0 (1,0)
<b>Płeć żeńska<sup>b</sup></b>				
	<b>EVO+SoC, N=61</b>		<b>PLC+SoC, N=27</b>	
1°	5 (8,2) / 10,6 (0,5)	6 (9,8) / 10,5 (0,5)	3 (11,1) / 10,3 (0,6)	1 (3,7) / 11,0 (-)
2°	7 (11,5) / 11,3 (1,0)	2 (3,3) / 11,0 (0,0)	2 (7,4) / 10,0 (0,0)	2 (7,4) / 10,0 (0,0)
3°	7 (11,5) / 11,7 (1,1)	8 (13,1) / 11,9 (1,1)	3 (11,1) / 11,7 (0,6)	2 (7,4) / 12,0 (0,0)
4°	13 (21,3) / 14,4 (1,7)	7 (11,5) / 13,3 (1,4)	3 (11,1) / 14,0 (1,0)	4 (14,8) / 13,3 (1,7)
5°	29 (47,5) / 15,3 (1,5)	31 (50,8) / 15,1 (1,6)	16 (59,3) / 15,6 (1,5)	13 (48,1) / 15,6 (1,6)



<sup>a</sup> oceniane na podstawie rozwoju jąder; <sup>b</sup> oceniane na podstawie rozwoju piersi

D1 – dzień przystąpienia do badania; EVO - Ewolokumab; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC – Placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); T24 – tydzień 24, koniec badania.

### Parametry antropometryczne

Nie zaobserwowano istotnych różnic w parametrach antropometrycznych wśród uczestników procesu HAUSER RCT z ramienia otrzymującego ewolokumab + SoC względem uczestników z grupy placebo + SoC. Wzrost, waga oraz indeks masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) zmieniały się u wszystkich uczestników na porównywalnym poziomie. Szczegóły podaje Tabela 22.

Tabela 22. Zmiany parametrów antropometrycznych u uczestników procesu HAUSER RCT zaobserwowane od początku badania do 24 tygodnia

Pomiar	EVO+SoC, N=104		PLC+SoC, N=53	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Zmiana w BMI, kg/m <sup>2</sup>	96	0,3 (1,0)	46	0,5 (1,2)
Zmiana we wzroście, cm	96	1,6 (2,1)	46	1,6 (1,6)
Zmiana w wadze ciała, kg	96	1,9 (2,8)	46	2,1 (2,9)

BMI - Indeks Masy Ciała (ang. *Body Mass Index*); EVO - Ewolokumab; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC – Placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

### Zmiany w grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (CIMT)

Ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji, zmiany parametru CIMT na przestrzeni 24 tygodni badania zachodziły powoli, osiągając ostatecznie niewielki spadek wśród pacjentów leczonych ewolokumabem i niewielki wzrost w grupie kontrolnej (Tabela 23).

Tabela 23. Zmiany w grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (CIMT) u uczestników procesu HAUSER RCT zaobserwowane od początku badania do 24 tygodnia

Pomiar, mm	EVO+SoC, N=104		PLC+SoC, N=53		
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	
Tętnica szyjna wspólna	Prawy bok	74	-0,01 (0,08)	37	0,002 (0,05)
	Przód po prawo	60	-0,001 (0,06)	34	0,02 (0,08)
	Tył po prawo	73	-0,003 (0,07)	34	0,004 (0,07)
	Lewy bok	71	-0,007 (0,07)	34	0,003 (0,08)
	Przód po lewo	67	-0,01 (0,07)	33	0,02 (0,07)
	Tył po lewo	74	0,006 (0,08)	37	0,005 (0,06)
Średnia największej lewej i prawej wartości pomiaru	76	-0,003 (0,05)	37	0,006 (0,05)	

EVO - Ewolokumab; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC – Placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

### Zmiany parametrów biochemicznych (składu ciała)

Parametry laboratoryjne dotyczące poziomu hormonów steroidowych, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz wskaźników rozwoju cukrzycy były pod koniec badania podobne u pacjentów w obydwu badanych grupach. Szczegóły przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Zmiany w poziomie hormonów, witamin i parametrów biochemicznych w tygodniu 24 [7]

Parametr		EVO+SoC, N=104		PLC+SoC, N=53	
		n	średnia (SE)	n	średnia (SE)
Hormony	Estradiol, pg/mL	51	-5,7 (18,6)	21	2,5 (8,7)
	Testosteron, ng/dL	41	17,9 (14,2)	21	6,0 (17,2)
	Kortyzol, µg/dL	88	-1,0 (0,6)	43	0,4 (0,8)
	Hormon luteinizujący, IU/L	95	0,4 (0,7)	45	0,4 (0,6)
	Hormon adrenokortykotropowy, pg/mL	83	-1,8 (1,8)	43	-0,6 (1,5)
	Dehydroepiandrosteron, µg/dL	87	4,9 (4,3)	44	13,9 (7,4)
	Hormon folikulotropowy, IU/L	95	0,1 (0,2)	45	0,5 (0,3)
Witaminy	A, mg/L	50	-0,05 (0,01)	17	-0,03 (0,02)
	D, ng/mL	94	1,4 (1,2)	42	-1,5 (1,3)
	E, mg/dL	93 92 <sup>a</sup>	-0,03 (0,03) 0,0009 <sup>a</sup> (0,0001) <sup>a</sup>	45 42 <sup>a</sup>	-0,03 (0,04) 0,0002 <sup>a</sup> (0,0001) <sup>a</sup>
	K, pg/mL	25	154,3 (136,6)	8	-62,9 (116,5)
Glukoza na czczo, mg/dL		75	-2,0 (0,9)	42	-1,2 (0,9)
HbA1c, %		82	-0,01 (0,03)	37	-0,06 (0,04)

<sup>a</sup>poziom witaminy E normalizowany względem poziomu TC

EVO - Ewolokumab; IU - Jednostki międzynarodowe (ang. *International Units*); n - Liczba pacjentów z zaobserwowaną zmianą; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC – Placebo; SE - Błąd standardowy (ang. *Standard Error*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); TC – Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*).

### Zapis EKG

Parametry zapisu EKG były u uczestników obydwu ramion badania podobne. Nie stwierdzono znaczących różnic między elektrokardiogramami pacjentów leczonych ewolokumabem a pacjentami grupy kontrolnej, długości poszczególnych odstępów między załamkami wykresu (PR, QRS, QT, RR) nie wykazywały odchylenia od normy.

Tabela 25. Zmiany w zapisie EKG u uczestników procesu HAUSER RCT zaobserwowane od początku badania do 24 tygodnia

Pomiar, milisekundy	EVO+SoC, N=104		PLC+SoC, N=53	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Odstęp PR	92	3,3 (9,6)	39	3,1 (13,3)
Odstęp QRS	93	1,2 (4,6)	39	0,5 (4,3)
Odstęp QT	93	1,7 (21,4)	39	7,0 (19,0)

Pomiar, milisekundy	EVO+SoC, N=104		PLC+SoC, N=53	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Odstęp QT skorygowany wg formuły Bazetta	93	-1,4 (16,5)	39	-2,9 (19,4)
Odstęp QT skorygowany wg formuły Friedricia	93	-0,3 (13,5)	39	0,5 (13,9)
Odstęp RR	93	13,3 (112,6)	39	43,3 (133,5)

EKG – elektrokardiogram; EVO - Ewolokumab; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC – Placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

## 7. HAUSER OLE - poszerzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu

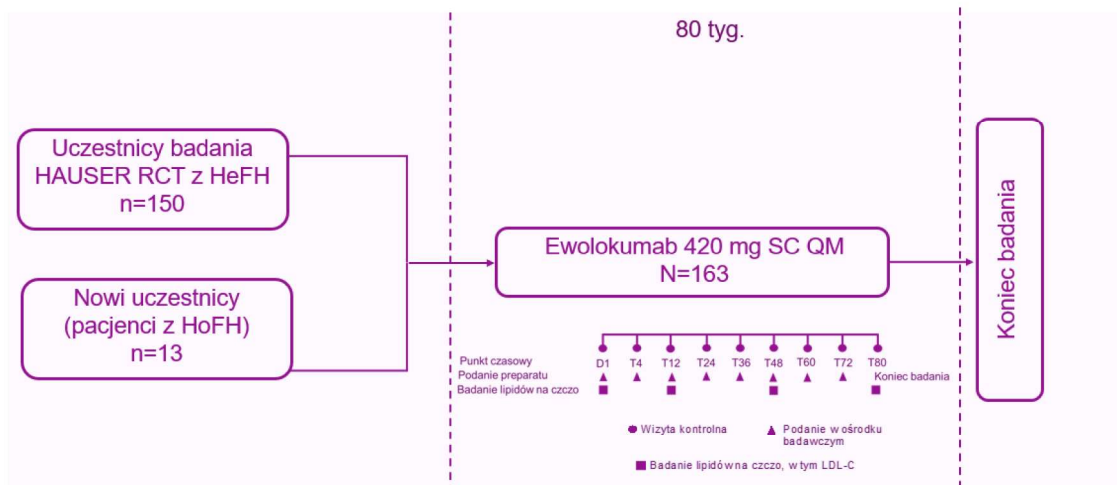
W ramach poszerzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, do analizy włączono długookresowe, otwarte badanie fazy rozszerzonej HAUSER OLE, którego metodologię i wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 8.1. Charakterystyka badania

#### 8.1.1. Metodyka

W otwartym badaniu fazy rozszerzonej do badania HAUSER RCT (HAUSER OLE, NCT02624869), oceniano długoterminową (80 tygodni) skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu. Objęto nim 163 pacjentów, spośród których 150 z HeFH ukończyło wcześniej badanie HAUSER, natomiast 13 dodatkowo włączonych pacjentów miało diagnozę HoFH. Schemat badania przedstawia Rysunek 7.

Rysunek 7. Sekwencja leczenia w badaniu HAUSER OLE (NCT02624869)



Źródło: opracowanie własne na podstawie Santos 2022 [11]

D1 – pierwszy dzień badania; HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); n - Liczba pacjentów z danej grupy; N – liczba wszystkich pacjentów; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); Tx – poszczególne tygodnie badania.

W badaniu oceniano bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w długim okresie obserwacji (pierwszorzędowy punkt końcowy), a także jego zdolność do obniżania poziomu frakcji LDL-C w surowicy chorego pacjenta. Obserwowano też wpływ leku na inne frakcje lipidów oraz parametry laboratoryjne a także na wzrost przyjmujących go dzieci i na ich dojrzewanie płciowe (drugorzędowe i wyjaśniające punkty końcowe).

Wszystkie punkty końcowe mierzono opisowo ilościami i procentami dla zmiennych kategoryalnych i liczb bezwzględnych oraz jako średnią SD oraz medianę IQR dla zmiennych ciągłych, opatrzone 95% przedziałem ufności i wartością *p*. Wszystkie wyniki podano dla pełnego zestawu analiz i leczenia przypisanego w procesie HAUSER RCT.

Wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z terminologią MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*); wersja 24.0, natomiast stopień nasilenia tych zdarzeń określano w skali CTCAE, wersja 4.0.

Badanie cechowało się wysoką wiarygodnością. Jedynym zastrzeżeniem było to, że dane raportowane w publikacji nie pozwoliły na jednoznaczną ocenę, czy pacjenci byli rekrutowani w sposób konsekwentny. W reszcie domen badanie spełniało oczekiwane wymogi (Załącznik, Tabela 57). Szczegółowy opis rozszerzonej fazy badania HAUSER przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Metodyka badania HAUSER OLE [11,12]

Parametr	Charakterystyka
Identyfikator badania/akronim	HAUSER OLE, NCT02624869, EudraCT 2015-002276-25
Publikacje	<u>Publikacja główna</u> : Santos 2022 [11] <u>Pozostałe publikacje</u> : NCT02624869 [12], EudraCT 2015-002276-25 [13]
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania ewolokumabu jako terapii dodanej do standardowego leczenia za pomocą statyn (z ezetymibem lub bez), u pacjentów od 10 do 18 r.ż. mających hipercholesterolemię rodzinną
Sponsor	Amgen
Data rekrutacji	Kontynuacja HAUSER RCT zakończonego 05.2019
Liczba ośrodków, lokalizacja	Wieloośrodkowe (23 kraje w Ameryce Północnej, Ameryce Łacińskiej, Europie oraz w regionie Azji i Pacyfiku)
Typ badania	Jednoramienne, otwarte badanie kliniczne fazy 3b
Klasyfikacja AOTMI	II D
Populacja	Pacjenci od 10 do 18 r.ż. z HeFH oraz HoFH
Ramiona badania	Jedno ramię: Ewolokumab 420 mg QM SC dodane do SoC (statyny ± ezetymib)
Liczba pacjentów	150 HeFH i 13 HoFH (łącznie N=163)
Punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowy</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Ilość pacjentów doświadczających TEAEs (od początku badania HAUSER OLE do 80 tygodnia obserwacji);</li> </ul> <u>Drugorzędowe i wyjaśniające</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa i absolutna zmiana poziomu LDL-C (od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE);</li> <li>Procentowe zmiany poziomu non-HDL-C, ApoB (od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE);</li> </ul>

Parametr	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowe zmiany w stosunku TC/HDL-C oraz ApoB/ApoA1 (od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE);</li> <li>• Zmiany w poziomie hormonów steroidowych, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej (od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE);</li> <li>• Ilość pacjentów doświadczających nieprawidłowości w testach wątrobowych i w poziomie kinazy kreatyninowej (tydzień 80);</li> <li>• Zmiany CIMT (od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE);</li> <li>• Zmiana parametrów antropometrycznych pacjentów (od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE);</li> <li>• Obserwacja dojrzewania płciowego u uczestników badania (od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE);</li> <li>• Ilość pacjentów doświadczająca zmian neurologicznych i zmian w zapisie EKG na końcu badania;</li> <li>• Ilość pacjentów z wytworzonymi przeciwciałami wiążącymi ewolokumab (na końcu badania)</li> </ul>
Schemat badania	Płynne przejście pacjentów z HAUSER RCT do HAUSER OLE Okres badania trwający 80 tygodni a po ich upływie zakończenie badania
Okres badania/ obserwacji	80 tygodni
Utrata pacjentów <sup>a</sup>	4 (wycofanie zgody na otrzymywanie leku przez 1 pacjenta z grupy PLC/EVO oraz przez 3 pacjentów z grupy EVO/EVO)
Analiza wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo było oceniane u wszystkich pacjentów otrzymujących lek w trakcie procesu klinicznego

<sup>a</sup> wyniki dotyczące poziomu lipidów były u tych pacjentów raportowane do końca badania

AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ApoA1 - Apolipoproteina A1; ApoB - Apolipoproteina B; CIMT - Zmiany w grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. *Carotid Intima-Media Thickness*); EKG – elektrokardiogram; EVO – ewolokumab; HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); N - Liczba analizowanych pacjentów; PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); PLC - Placebo; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; RCT - Randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised Controlled Trial*); SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*); TEAE - Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*).

### 8.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania fazy rozszerzonej HAUSER OLE mogli wejść pacjenci, którzy ukończyli wcześniej badanie HAUSER RCT i nie doświadczyli w nim poważnych zdarzeń niepożądanych. Screeningowi podlegli wszyscy uczestnicy z ramienia placebo i prawie wszyscy (oprócz jednego, który doświadczył kamicy żółciowej niezwiązanej z udziałem w badaniu) pacjenci z ramienia interwencji. Ostatecznie do długoterminowego podawania ewolokumabu zakwalifikowano łącznie 150 uczestników z HeFH (101 pacjentów otrzymujących lek w ramach poprzedniego procesu, stanowiących w HAUSER OLE grupę EVO/EVO i 49 uczestników z ramienia placebo, będących teraz grupą PLC/EVO). Do badania zostało dodatkowo włączonych 13 pacjentów z homozygotyczną postacią FH.

Kryteria kwalifikacji heterozygotycznych uczestników badania HAUSER OLE to *de facto* kryteria zastosowane w HAUSER RCT. Zostały one szczegółowo przedstawione w rozdziale

6.1.2, a poniższa Tabela 27 zawiera dodatkowe elementy, decydujące o ostatecznym włączeniu lub nie danego uczestnika do procesu długoterminowego.

Tabela 27. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HAUSER OLE [11]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Spełnienie wymagań kwalifikacyjnych wcześniejszego badania HAUSER RCT i pomyślne go ukończenie;</li> <li>Wyrażenie świadomej zgody na udział w długoterminowym badaniu HAUSER OLE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak uczestnictwa w HAUSER RCT;</li> <li>Doświadczenie poważnego zdarzenia niepożądanego w poprzednim badaniu klinicznym;</li> <li>Brak świadomej zgody na udział w badaniu HAUSER OLE</li> </ul>

OLE - Niezasłепione badanie długoterminowe (ang. *Open Label Extension*); RCT – Randomizowany proces kliniczny (ang. *Randomised Controlled Trial*)

### 8.1.3. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów

Do badania włączono 163 pacjentów z heterozygotycznym i homozygotycznym wariantem choroby, jednak wyniki zaraportowano wyłącznie dla 150 pacjentów z HeFH. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce kliniczno-demograficznej pomiędzy nimi. Średni wiek uczestników wynosił 14,0 lat (IQR 12,0;16,0), wszyscy mieli zdiagnozowaną HeFH. Tylko jeden z uczestników nie stosował statyn jako bazowego leczenia, co siódmy uczestnik zażywał łącznie statyny i ezetymib. Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych do badania pacjentów z HeFH przedstawia Tabela 28.

Tabela 28. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów z HeFH włączonych do badania HAUSER OLE [11]

Parametr	EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150	
Wiek, mediana (IQR) w latach	15,0 (12,0;16,0)	14,0 (12,0;16,0)	14,0 (12,0;16,0)	
Wiek ≤14 lat, n (%N)	38 (38)	24 (49)	62 (41)	
Płeć żeńska, n (%N)	59 (58)	24 (49)	83 (55)	
Wzrost (IQR), cm	Dziewczęta	159,5 (151,0;165,4)	157,2 (151,4;162,8)	159,0 (151,0;165,1)
	Chłopcy	166,4 (156,0;172,0)	156,5 (148,0;168,4)	163,0 (150,0;172,0)
Masa ciała (IQR), kg	Dziewczęta	54,2 (47,0;68,5)	53,2 (41,5;60,5)	54,0 (46,0;66,0)
	Chłopcy	60,4 (48,0;69,1)	50,8 (43,3;58,6)	56,2 (44,9;69,0)
Rasa biała, n (%N)	86 (85)	40 (82)	126 (84)	
Region geogr., n (%N)	Ameryka Północna	12 (12)	8 (16)	20 (13)
	Europa	65 (64)	33 (67)	98 (65)
	Ameryka Łacińska	18 (18)	8 (16)	26 (17)
	Azja-Pacyfik	6 (6)	0 (0)	6 (4)
Czynniki ryzyka rozwoju CVD, n (%N)	Palenie papierosów	1 (1)	2 (4)	3 (2)
	Nadciśnienie	2 (2)	3 (6)	5 (3)
	Cukrzyca	1 (1)	0	1 (1)

Parametr		EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
	Obciążenie rodzinne <sup>a</sup>	31 (31)	20 (41)	51 (34)
	Niski poziom HDL-C <sup>b</sup>	40 (40)	17 (35)	57 (38)
	≥ 2 czynniki ryzyka	11 (11)	6 (12)	17 (11)
Metoda diagnozy, n (%N)	Genetyczna	69 (68)	30 (61)	99 (66)
	Kryteria kliniczne <sup>c</sup>	32 (32)	19 (39)	51 (34)
Stosowanie statyn, n (%N)	Ogółem	101 (100)	48 (98)	149 (99)
	Duże i średnie stężenia <sup>d</sup>	79 (78)	38 (78)	117 (78)
	Niskie <sup>d</sup> stężenia	21 (21)	10 (20)	31 (21)
Stosowanie ezetymibu, n (%N)		13 (13)	8 (16)	21 (14)
Wyjściowy poziom lipidów, mmol/L  *średnia (SD), **mediana (IQR)	LDL-C	*4,8 (1,2) **4,5 (4,0;5,3)	*4,8 (1,3) **4,5 (3,9;5,4)	*4,8 (1,2) **4,5 (4,0;5,4)
	non-HDL-C	*5,3 (1,2) **5,0 (4,5;5,8)	*5,2 (1,3) **4,9 (4,3;5,9)	*5,2 (1,2) **5,0 (4,4;5,8)
	TC	*6,5 (1,2) **6,2 (5,7;7,0)	*6,4 (1,3) **6,2 (5,5;7,1)	*6,5 (1,2) **6,2 (5,6;7,0)
	HDL-C	*1,2 (0,3) **1,2 (1,0;1,4)	*1,2 (0,3) **1,2 (1,0;1,3)	*1,2 (0,3) **1,2 (1,0;1,4)
	TG	*1,1 (0,5) **1,0 (0,7;1,3)	*1,0 (0,4) **0,9 (0,7;1,1)	*1,0 (0,5) **0,9 (0,7;1,3)
Lpp(a) nmol/L *średnia (SD), **mediana (IQR)		*90,9 (97,9) **53,0 (19,0;127,0)	*85,6 (97,2) **34,0 (25,0;146,0)	*89,2 (97,4) **46,5 (19,5;129,0)
ApoB, g/L *średnia (SD), **mediana (IQR)		*1,2 (0,3) **1,2 (1,0;1,4)	*1,2 (0,3) **1,1 (1,0;1,4)	*1,2 (0,3) **1,2 (1,0;1,4)
PCSK9, nmol/L *średnia (SD), **mediana (IQR)		*3,9 (1,3) **3,8 (3,0;4,7)	*4,1 (1,4) **3,6 (3,1;4,8)	*3,9 (1,3) **3,7 (3,0;4,7)

N<sub>1</sub> – grupa pacjentów, którzy będąc uczestnikami HAUSER RCT znajdowali się w grupie otrzymującej placebo; N<sub>2</sub> – grupa pacjentów, którzy w procesie HAUSER RCT otrzymywali testowaną interwencję; N – łączna liczba uczestników HeFH w procesie HAUSER OLE

<sup>a</sup>wczesne przypadki CHD u bliskich członków rodziny w wywiadzie;

<sup>b</sup><40 mg/dL (1,0 mmol/L) dla wszystkich pacjentów 10-16 lat oraz dla chłopców 16-18 lat; <50 mg/dL (1,3 mmol/L) dla dziewczynek powyżej 16 r.ż.;

<sup>c</sup>wg Simon Broome, DLCN i MEDPED;

<sup>d</sup>wg wytycznych ACC/AHA

ACC - American College of Cardiology; AHA - American Heart Association; CHD - Choroba wieńcowa (ang. *Coronary Heart Disease*); DLCN - Holenderska skala oceny hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *Dutch Lipid Clinic Network*); EVO - Ewolokumab; HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); Lpp(a) - Lipoprotein(a); MEDPED - Organizacja wspierająca osoby chore na FH (ang. *Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*); N - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); PLC – Placebo; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*); TG – Trójglicerydy.

#### 8.1.4. Charakterystyka interwencji

Badanie HAUSER OLE oceniało skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania przeciwciała monoklonalnego ewolokumab (inne stosowane w procesie klinicznym nazwy to AMG 145 oraz Repatha); podskórnie podawanego inhibitora PCSK9, w dawce 420 mg QM (zgodnie z ChPL dawka ta jest równoważna klinicznie dawce 140mg Q2W). Interwencja



w HAUSER OLE była kontynuacją modelu leczenia w HAUSER RCT: każdy uczestnik badania, przez cały okres jego trwania, oprócz ewolokumabu stosował podstawowe leczenie FH, oparte na dobranych odpowiednio wcześniej statynach i w razie konieczności, ezetymibie. Szczegóły podaje Tabela 29.

Tabela 29. Charakterystyka interwencji w badaniu fazy rozszerzonej HAUSER OLE [11]

Interwencja	Dawkowanie	Postać	Okres leczenia	SoC
Ewolokumab (AMG 145; Repatha) + SoC	420 mg QM SC (zgodne z ChPL dawka klinicznie równoważna do 140 mg co 2 tyg.)	Roztwór do wstrzykiwania	80 tygodni	Statyny ± ezetymib

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - Standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

## 8.2. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności w fazie rozszerzonej badania HAUSER OLE przeprowadzono na podstawie analizy wyników klinicznych uzyskanych od wszystkich uczestników badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku.

Wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych. Zgodnie z wiodącą publikacją, wyniki podawane są oddzielnie dla grupy EVO/EVO oraz PLC/EVO a następnie podawane zbiorczo już dla wszystkich 150 uczestników z HeFH (EVO/EVO + PLC/EVO). Należy pamiętać, że wszyscy włączeni pacjenci oprócz EVO kontynuowali przyjmowanie SoC.

### Zmiana poziomu LDL-C

Podanie leku ewolokumab spowodowało u uczestników badania znaczny spadek poziomu LDL-C (średnio o 1,7 mmol/L, co daje ponad 35% mniej, niż wynosiła wartość początkowa). Medianą wartości obniżenia było 1,9 mmol/L, czyli prawie 41% mniej niż stanowiła wyjściowa wartość tej frakcji u pacjenta w momencie przystępowania do badania. Szczegóły podaje Tabela 30.

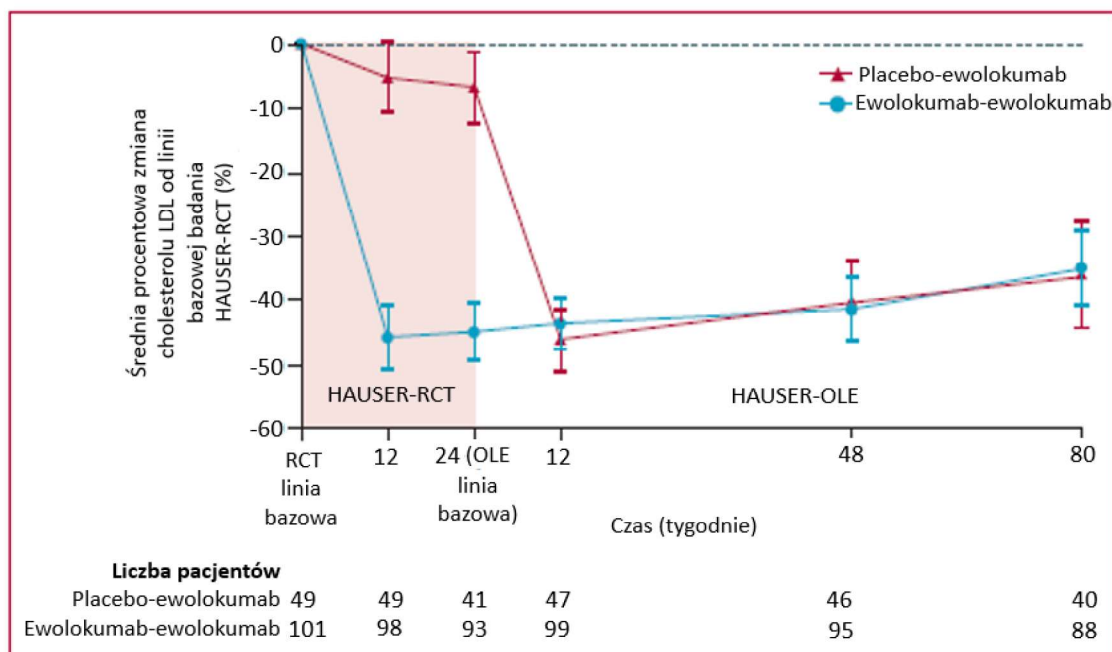
Tabela 30. Zmiana poziomu LDL-C u uczestników badania HAUSER OLE [11]

Zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej		EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
%	średnia (SD)	-35,0 (28,6)	-36,0 (27,1)	-35,3 (28,0)
	mediana (IQR)	-40,8 (-56,6;-21,3)	-41,2 (-57,0;-21,8)	-40,9 (-56,7;-21,3)
mmol/L	średnia (SD)	-1,6 (1,4)	-1,7 (1,3)	-1,7 (1,4)
	mediana (IQR)	-1,8 (-2,5;-1,0)	-2,1 (-2,7;-0,8)	-1,9 (-2,6;-1,0)
mg/dL	średnia (SD)	- 61,9 (54,1)	- 65,7 (50,3)	- 65,7 (54,1)
	mediana (IQR)	- 69,6 (-96,7;-38,7)	- 81,2 (-104,4;-30,9)	-73,5 (-100,5;-38,7)

EVO – ewolokumab; HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Nie zaobserwowano natomiast znaczących różnic w spadku frakcji LDL-C pomiędzy pacjentami z poszczególnych ramion badania HAUSER RCT: zarówno leczeni uprzednio ewolokumabem, jak otrzymujący placebo – wszyscy doświadczyli znacznego obniżenia poziomu cholesterolu LDL-C w ramach badania HAUSER OLE.

Rysunek 8. Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C w przebiegu procesów HAUSER RCT i HAUSER OLE [11]



LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); OLE - Niezaślepienie badanie długoterminowe (ang. *Open Label Extension*); RCT – Randomizowany proces kliniczny (ang. *Randomised Controlled Trial*).

Spadek poziomu frakcji non-HDL-C wyniósł średnio o 1,7 mmol/L (65,7 mg/dl), co daje wynik o ponad 32% mniejszy, niż wynosiła jego wartość początkowa. Medianą wartości obniżenia było 1,9 mmol/L (73,5 mg/dl), czyli redukcja o 37% względem wyjściowej wartości tej frakcji u pacjenta przystępującego do badania (Tabela 31).

Tabela 31. Zmiana poziomu non-HDL-C u uczestników badania HAUSER OLE [11]

Zmiana poziomu non-HDL-C względem wartości wyjściowej		EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
%	średnia (SD)	-32,0 (27,1)	-32,4 (25,0)	-32,1 (26,4)
	mediana (IQR)	-36,3 (-52,3;-17,3)	-38,1 (-51,5;-16,6)	-37,0 (-51,7;-17,3)
mmol/L	średnia (SD)	-1,7 (1,4)	-1,7 (1,4)	-1,7 (1,4)
	mediana (IQR)	-1,9 (-2,6;-0,9)	-2,0 (-2,6;-0,7)	-1,9 (-2,6;-0,9)
mg/dL	średnia (SD)	- 65,7 (54,1)	- 65,7 (54,1)	- 65,7 (54,1)
	mediana (IQR)	- 73,5 (-100,5; -34,8)	-77,3 (-100,5;-27,1)	- 73,5 (-100,5; -34,8)

EVO – ewolokumab; HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Medianą obniżenia poziomu ApoB było 0,4 g/L, co daje prawie 30% mniej niż stanowiła wartość tej frakcji w momencie przystępowania pacjenta do badania. Średnio poziom tej apolipoproteiny obniżył się o jedną czwartą (0,3 g/L). Szczegóły podaje Tabela 32.

Tabela 32. Zmiana poziomu ApoB u uczestników badania HAUSER OLE [11]

Zmiana poziomu ApoB względem wartości wyjściowej		EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
%	średnia (SD)	-24,2 (27,9)	-27,1 (22,0)	-25,1 (26,0)
	mediana (IQR)	-30,4 (-45,5;-8,7)	-28,1 (-43,9;-13,9)	-29,0 (-45,1;-12,6)
g/L	średnia (SD)	-0,3 (0,3)	-0,3 (0,3)	-0,3 (0,3)
	mediana (IQR)	-0,4 (-0,6;-0,1)	-0,3 (-0,6;-0,2)	-0,4 (-0,6;-0,1)

ApoB - Apolipoproteina B; EVO – ewolokumab; HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Fracja cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL-C) stopniowo zwiększała swój udział w surowicy pacjentów poddawanych badaniu HAUSER OLE, osiągając ostatecznie wzrost średnio o 7,4% w stosunku do swoich wartości wyjściowych (Tabela 33).

Tabela 33. Zmiana poziomu HDL-C u uczestników badania HAUSER OLE [11]

Zmiana poziomu HDL-C względem wartości wyjściowej		EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
%	średnia (SD)	7,9 (19,5)	6,4 (16,6)	7,4 (18,6)
	mediana (IQR)	5,5 (-6,3;20,6)	8,5 (-7,8;15,6)	6,7 (-6,5;18,0)
mmol/L	średnia (SD)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
	mediana (IQR)	0,1 (-0,1;0,2)	0,1 (-0,1;0,2)	0,1 (-0,1;0,2)
mg/dL	średnia (SD)	3,9 (7,8)	3,9 (7,8)	3,9 (7,8)
	mediana (IQR)	3,9 (-3,9;7,8)	3,9 (-3,9;7,8)	3,9 (-3,9;7,8)

EVO – ewolokumab; HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Podanie ewolokumabu spowodowało u uczestników badania nieznaczny spadek poziomu Lpp(a): średnio było to niecałe 3 nmol/L (108 ng/dL).

Tabela 34. Zmiana poziomu Lpp(a) u uczestników badania HAUSER OLE [11]

Zmiana poziomu Lpp(a) względem wartości wyjściowej		EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
%	średnia (SD)	8,2 (50,1)	34,4 (181,4)	16,8 (112,0)
	mediana (IQR)	-1,4 (-24,4;33,3)	3,9 (-24,4;18,5)	0,0 (-24,4;32,4)
nmol/L	średnia (SD)	-3,7 (39,7)	-0,9 (24,9)	-2,8 (35,4)
	mediana (IQR)	-1,0 (-16,0;8,0)	1,5 (-9,5;7,5)	0,0 (-15,8;8,0)
ng/dL	średnia (SD)	-143,1 (1 538,2)	-34,1 (962,9)	-108,3 (1 368,9)
	mediana (IQR)	-38,7 (-618,7;309,3)	58,0 (-367,4;290,0)	0,0 (-611,0;309,3)

EVO – ewolokumab; HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); Lpp(a) - Lipoprotein(a); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Stosunek apolipoprotein B i A1 zmieniał się w trakcie badania na korzyść ApoA1 i ostatecznie zanotowano spadek niekorzystnej frakcji o średnio 30% w stosunku do ApoA1. Szczegóły podaje Tabela 35.

Tabela 35. Zmiany w stosunku ApoB/ApoA1 u uczestników badania HAUSER OLE [11]

Zmiana stosunku ApoB/ApoA1 względem wartości wyjściowej		EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
%	średnia (SD)	-29,9 (26,2)	-31,0 (24,3)	-30,3 (25,5)
	mediana (IQR)	-35,5 (-51,5;-14,2)	-40,0 (-45,9;-19,4)	-36,6 (-48,1;-16,3)
Zmiana nominalna	średnia (SD)	-0,3 (0,3)	-0,3 (0,2)	-0,3 (0,3)
	mediana (IQR)	-0,3 (-0,5;-0,1)	-0,3 (-0,5;-0,2)	-0,3 (-0,5;-0,2)

ApoA1 - Apolipoproteina A1; ApoB - Apolipoproteina B; EVO – ewolokumab; HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); N - Liczba pacjentów; PLC – Placebo; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Poziom proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexyny typu 9, dostępnej w surowicy pacjentów, zmalał w trakcie badania średnio aż o 1,7 nmol/L (66 ng/dL), co daje spadek o 40% wartości wyjściowej. Mediana spadku była nawet nieco wyższa: 1,8 nmol/L (70 ng/dL), czyli ponad 47% mniej niż w chwili przystępowania do badania. Szczegóły podaje Tabela 36.

Tabela 36. Zmiana poziomu PCSK9 u uczestników badania HAUSER OLE [11]

Zmiana poziomu PCSK9 względem wartości wyjściowej		EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
%	średnia (SD)	-37,2 (50,2)	-45,4 (39,0)	-40,0 (46,7)
	mediana (IQR)	-49,3 (-74,8;-8,7)	-45,1 (-77,9;-21,2)	-47,2 (-76,5;-11,6)
nmol/L	średnia (SD)	-1,6 (2,0)	-1,8 (1,6)	-1,7 (1,8)
	mediana (IQR)	-1,9 (-3,0;-0,2)	-1,8 (-3,2;-0,7)	-1,8 (-3,1;-0,4)
ng/dL	średnia (SD)	- 61,9 (77,3)	-69,6 (77,3)	-65,7 (69,6)
	mediana (IQR)	- 73,5 (-116,0;-7,7)	-69,6 (-123,7;-27,1)	-69,6 (-119,9;-15,5)

EVO – ewolokumab; HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); N - Liczba pacjentów; PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); PLC – Placebo; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

### 8.3. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu HAUSER OLE przeprowadzono wśród wszystkich heterozygotycznych uczestników badania, którzy otrzymywali leczenie ewolokumabem w ramach niezaślepionej obserwacji.

W analizie bezpieczeństwa rozpatrywano AEs, SAEs, zdarzenia skutkujące przerwaniem leczenia oraz zgony. Dodatkowo, analizie poddano zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (*non-serious*) oraz utratę pacjentów z badania.

#### 8.4. Zdarzenia niepożądane

Długoterminowe stosowanie ewolokumabu cechował korzystny profil bezpieczeństwa. Większość AEs miała charakter łagodny lub umiarkowany. Podczas całego badania długoterminowego nie odnotowano żadnej rezygnacji pacjenta z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniu nie było też zgonów. Szczegóły podaje Tabela 37.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane w badaniu HAUSER OLE kwalifikowane wg natężenia

Zdarzenie		EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
		n (%N)	n (%N)	n (%N)
AEs w skali CTCAE	Ogółem	69 (68)	36 (74)	105 (70)
	≥ 2 stopnia (umiarkowane)	56 (55)	25 (51)	81 (54)
	≥ 3 stopnia (poważne)	2 (2)	4 (8)	6 (4)
	≥ 4 stopnia (zagrożające życiu)	1 (1)	0	1 (1)
SAEs		2 (2) <sup>b</sup>	2 (4) <sup>a</sup>	4 (3)
AE prowadzący do przerwania leczenia		0	0	0
Zgony		0	0	0

<sup>a</sup> perforacja wyrostka robaczkowego i zapalenie otrzewnej, złamanie nadgarstka;

<sup>b</sup> anoreksja, ból głowy (z czego anoreksję zakwalifikowano jako zagrożającą życiu, nadając jej stopień 4 w skali CTCAE)

AE - Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); CTCAE - Terminologia dotycząca zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); EVO - Ewolokumab; HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC - Placebo; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SAE - Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Wszystkie zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia nie wynikały, w opinii badaczy, z powodu przyjmowania rozpatrywanej interwencji.

U czwórki uczestników odnotowano zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), trzech pacjentów doświadczyło umiarkowanej reakcji miejscowej po podskórnym podaniu preparatu (większość po podaniu placebo, jeszcze w trakcie uczestnictwa w HAUSER RCT). Szczegóły podaje Tabela 38.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w procesie HAUSER OLE [11,12]

Zdarzenie	EVO/EVO 420 mg SC QM + SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
	n (%N)	n (%N)	n (%N)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	6 (6)	8 (16)	14 (9) <sup>a</sup>
Reakcje nadwrażliwości	3 (3) <sup>b</sup>	3 (6)	4 (6)
Zaburzenia neurokognitywne	3 (3) <sup>d</sup>	2 (4) <sup>c</sup>	5 (3)

<sup>a</sup> trzech pacjentów doświadczyło zdarzenia 2 stopnia (wg CTCAE), pozostali mieli zdarzenia 1 stopnia

<sup>b</sup> jedno z tych zdarzeń (wysypka) zostało zakwalifikowane zarówno jako reakcja nadwrażliwości i jako reakcja w miejscu wstrzyknięcia;

<sup>c</sup> jeden pacjent doświadczył amnezji, u dwóch zauważono ADHD;

<sup>d</sup> jeden przypadek zaburzeń uwagi, dwa przypadki ADHD

ADHD - Zespół Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*); CTCAE - Terminologia dotycząca zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); EVO - Ewolokumab; HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC - Placebo; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Wszystkie zaburzenia neurokognitywne nie wynikały, w opinii badaczy, z powodu przyjmowania rozpatrywanej interwencji.

#### 8.4.1. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów

W fazie rozszerzonej badania HAUSER OLE, wśród zdarzeń niepożądanych występujących u ≥5% pacjentów, najczęściej obserwowano zapalenie nosogardzieli (zgłaszał je co siódmy uczestnik), ból głowy i chorobę grypopodobną (co jedenasty). Szczegóły podaje Tabela 39.

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% uczestników badania HAUSER OLE

Zdarzenie	EVO/EVO 420 mg SC QM +SoC, N <sub>2</sub> =101	PLC/EVO420 mg SC QM + SoC, N <sub>1</sub> =49	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150
	n (%N)	n (%N)	n (%N)
Zapalenie nosogardzieli	14 (14)	8 (16)	22 (15)
Ból głowy	10 (10)	4 (8)	14 (9)
Choroba grypopodobna	8 (8)	5 (10)	13 (9)
Zapalenie żołądka i jelit	7 (7)	3 (6)	10 (7)
Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (6)	3 (6)	9 (6)
Ból jamy ustnej i gardła	4 (8)	4 (8)	9 (6)
Ból w górnej części brzucha	5 (5)	1 (2)	6 (4)
Zmęczenie	3 (3)	4 (8)	7 (5)
Gorączka	1 (1)	5 (10)	6 (4)

EVO - Ewolokumab; HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PLC - Placebo; QM - Dawkowanie raz w miesiącu; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

#### 8.4.2. Utrata pacjentów z badania

Badanie HAUSER OLE obejmowało długotrwałą obserwacją 150 pacjentów z HeFH. Czwooro z nich wycofało w trakcie trwania procesu zgodę na dalsze leczenie i przerwano podawanie im interwencji. Pozostali oni jednak w badaniu i nadal obserwowano u nich zmiany poziomu poszczególnych frakcji lipidów a ich wyniki zostały włączone do całościowej analizy bezpieczeństwa. Szczegóły zawiera Tabela 40.

Tabela 40. Przypadki dyskontynuacji leczenia w procesie HAUSER OLE

Zdarzenie	Wszyscy uczestnicy z HeFH, N=150	
	n (%N)	
Wycofanie zgody przez pacjenta	4 (3)	
Wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych	0	

HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów.

Żaden z uczestników nie wycofał się z badania z powodu skutków ubocznych.



## 9. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Celem poszerzonej oceny bezpieczeństwa jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej (Repatha®) poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko bądź ujawniających się w długim okresie obserwacji. Zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii.

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Repatha [14] dokonano zestawienia zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją MedDRA oraz w zależności od częstości ich występowania.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPL), *Europejskiej Agencji Leków* (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej *Agencji np. Żywności i Leków* (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Ponadto, w celu identyfikacji badań oceniających bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Repatha przeszukano następujące bazy danych: *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library*. Nie zidentyfikowano badań rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE) dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha u osób poniżej 18 r.ż. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa, do analizy włączono długookresowe otwarte badanie fazy rozszerzonej HAUSER OLE, którego metodologię i wyniki opisano w Rozdziale 7.

### 10.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)

Informacje dotyczące działań niepożądanych, przedstawione w ChPL leku Repatha pochodzą z kluczowych badań klinicznych z grupą kontrolną i ze zgłoszeń spontanicznych.

Częstość ich występowania jest określona na pacjenta i klasyfikowana jako:

- bardzo często:  $\geq 1/10$
- często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$
- niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$
- rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$
- bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ .

## Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należało m.in. zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, grypa oraz bóle mięśniowo-szkieletowe. Szczegóły podaje Tabela 41.

Tabela 41. Działania niepożądane produktu leczniczego Repatha [14]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zmiany skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Bóle stawów	Często
	Ból mięśniowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>a</sup>	Często
	Objawy grypopodobne	Niezbyt często

<sup>a</sup> zasinienie, krwotok lub rumień w miejscu wstrzyknięcia, miejscowy ból i opuchlizna

MedDRA - Medyczna klasyfikacja układów i narządów (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

## Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu Repatha u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii oceniono na podstawie wyników uzyskanych w badaniu HAUSER RCT (patrz Rozdział 6.3). Nie odnotowano w nim żadnych nowych danych związanych z bezpieczeństwem leku w populacji małoletnich. **Profil bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w tej populacji jest zgodny z poznanym wcześniej profilem bezpieczeństwa tego leku u dorosłych z HeFH.**

## 10.2. URPL, EMA oraz FDA

Wyszukiwanie na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA przeprowadzono w dniu 21.11.2022; jako słowa kluczowe zastosowano „ewolokumab” oraz nazwę handlową „Repatha”. Nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

## 11. Dyskusja

Hipercholesterolemia rodzinna to choroba genetyczna wynikająca z mutacji w jednym z genów odpowiadających za prawidłowy metabolizm cholesterolu LDL. Wyróżnia się 2 podtypy genetyczne hipercholesterolemii rodzinnej – heterozygotyczną (występującą średnio ok. 1:250 urodzeń) i homozygotyczną (zakwalifikowana przez Orphanet jako choroba rzadka) [88,89,105].

Wystąpienie mutacji w genach odpowiedzialnych za metabolizm LDL-C obniża wydajność receptorów dla tej frakcji zlokalizowanych na powierzchni hepatocytów – skutkuje to upośledzonym usuwaniem LDL-C z krwioobiegu. Powoduje to, że pacjenci z FH już od wczesnego dzieciństwa są narażeni na oddziaływanie wysokich stężeń LDL-C, co w konsekwencji prowadzi do odkładania się go na ścianach naczyń krwionośnych i w tkankach, prowadząc do rozwoju wczesnej miażdżycy, przedwczesnej choroby wieńcowej i zdarzeń układu sercowo-naczyniowego, w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu [90,91]. Poziom LDL-C u dzieci obarczonych mutacją jest często 2-3 razy wyższy niż u dzieci zdrowych w analogicznym wieku co, przy braku efektywnego leczenia, prowadzi do rozwoju przedwczesnej choroby wieńcowej średnio u progu trzeciej dekady życia, czyli około dwie dekady wcześniej niż u ich odpowiedników nieobarczonych FH [97,98,99].

Chociaż większość dzieci z rozpoznaniem FH nie prezentuje jeszcze klinicznych objawów miażdżycy, często mają one możliwe do zidentyfikowania subkliniczne oznaki przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej, wynikające z bardzo wysokiego poziomu LDL-C już od najmłodszych lat życia [106]. Pogrubienie śródkowych i wewnętrznych warstw ścian tętnic, naciekanie drzew tętniczych komórkami piankowatymi<sup>6</sup> i miejscowe zwłóknienie kolagenu są wczesnymi markerami miażdżycy, dającymi się zauważyć już nawet u dzieci ośmioletnich [107]. Upośledzenie struktury śródbłonna naczyń odbija się na jego funkcjonalności – staje się sztywniejszy, z wyraźnie pogorszoną relaksacją. To zaś z biegiem lat prowadzi u nich do rozwoju blaszek miażdżycowych, nawet mimo takich samych parametrów ciśnienia krwi i nacisku krwi na ściany tętnic jak u zdrowych osób [108]. Dzieci obciążone FH mają ponadto stale podwyższony poziom markerów zapalnych, co ostatecznie prowadzi do przedwczesnego występowania u nich zdarzeń sercowo-naczyniowych tj. zawał mięśnia sercowego, czy udar niedokrwienny [93]. **Z klinicznego punktu widzenia, wczesne diagnozowanie i leczenie dzieci z FH ma więc ogromne znaczenie dla zmniejszenia ryzyka rozwoju zachodzącego wczesnego procesu miażdżycowego [93].**

---

<sup>6</sup> Komórki żerne (makrofagi) wypełnione tłuszczem

Podwyższony poziom LDL-C jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka i jeśli zostanie zdiagnozowany i leczony we wczesnym dzieciństwie, osoby z FH mają szansę na znaczne zredukowanie obciążenia chorobą i wydłużenie życia w dobrej kondycji nawet o kilkadziesiąt lat [99].

Aktualnie w Polsce refundacją objęte są standardowe leki hipolipemizujące z grupy statyn i ezetymib oraz – wyłącznie w populacji dorosłych – inhibitory PCSK9 (ewolokumab i alirokumab) oraz inkilisiran. W praktyce klinicznej dedykowanej pacjentom małoletnim (od 10 do 18 r.ż.) dostępne są wyłącznie statyny, ewentualnie ezetymib. Doświadczenie europejskich ośrodków pediatrycznych pokazuje, że mimo bezpieczeństwa i skuteczności statyn, wciąż u wielu dzieci z FH nie udaje się osiągnąć założonych celów terapeutycznych, tj. obniżyć poziomu LDL-C do poziomu poniżej 130 mg/dL, a tym bardziej poniżej 100 mg/dL [88].

Od listopada 2021 r. Repatha (ewolokumab) został jako pierwszy i jedyny zarejestrowany przez EMA do leczenia w populacji pacjentów pediatrycznych z FH (od 10 r.ż.). Lek ten jest znany w Polsce od kilku lat z praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów, kiedy to w 2019 roku wprowadzono go do programu lekowego „B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)” obejmującego leczenie pacjentów dorosłych z FH oraz od 2020 r. z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego [94].

W celu dostarczenia informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Repatha w populacji dzieci od 10 do 18 r.ż. przeprowadzono powyższą analizę kliniczną opartą na metodyce przeglądu systematycznego. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytocznymi HTA [1] oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania”) [2]. Przegląd systematyczny doniesień naukowych został wykonany uwzględniając zalecenia Cochrane Collaboration [4].

Strategia wyszukiwania, zaprojektowana w celu identyfikacji badań pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne, obejmowała obszary znaczeniowe z zakresu analizowanej populacji oraz technologii medycznej. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących punktów końcowych, języka oraz statusu publikacji z uwagi na możliwość obniżenia czułości strategii wyszukiwania. W celu identyfikacji dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, szczegółowej analizie poddano także piśmiennictwo załączone w opracowaniach wtórnych i innych doniesieniach naukowych. Wyszukiwanie przeprowadzone w rejestrach badań klinicznych umożliwiło identyfikację badań nieopublikowanych oraz wyników badań zakończonych, dla których zamieszczono wyniki

w rejestrze. W ten sposób zaprojektowane i przeprowadzone wyszukiwanie systematyczne badań wtórnych i pierwotnych charakteryzowało się bardzo wysoką czułością i umożliwiło identyfikację wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

W celu uzyskania informacji o profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii, przeprowadzono wyszukiwanie w witrynach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA). W oparciu o ChPL dokonano zestawienia zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz w zależności od częstości ich występowania. W celu identyfikacji badań obserwacyjnych oceniających bezpieczeństwo stosowania leku Repatha przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library.

Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności ocenianej interwencji z wynikami technologii alternatywnych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację [2,95] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą zwalidowanego i powszechnie akceptowanego narzędzia Cochrane Collaboration, zaprojektowanego w celu oceny ryzyka błędu systematycznego związanego z selekcją pacjentów, przeprowadzeniem badania, interpretacją wyników, utratą pacjentów oraz wybiórczością raportowania.

W wyniku systematycznego wyszukiwania dla ocenianej interwencji zidentyfikowano wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne HAUSER RCT (NCT02392559) oraz badanie fazy rozszerzonej HAUSER OLE (NCT02624869).

W badaniu HAUSER RCT porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w podaniu podskórnym dodawanego do optymalnego dostępnego leczenia hipolipemizującego bazującego na statynach i ezetymibie, względem placebo (PLC), czyli leczenia opartego wyłącznie na rzeczonym standardowym leczeniu hipolipemizującym. Badanie trwało 24 tygodnie i prowadzono je w schemacie dwuramiennym.

W badaniu fazy rozszerzonej (HAUSER OLE) oceniano długoterminową (dodatkowe 80 tygodni) skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu. Do badania włączono łącznie 163 pacjentów z FH, spośród których 150 pacjentów heterozygotycznych ukończyło

wcześniej podwójnie zaślepienie badanie HAUSER RCT a 13 pacjentów z homozygotycznym wariantem choroby dodano *de novo*.

Wiarygodność zewnętrzna (*applicability*) dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do populacji docelowej w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową należy oceniać biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów  $\geq 10$  roku życia z hipercholesterolemią rodzinną. W kryteriach włączenia pacjentów do badania HAUSER RCT znajdują się pacjenci w wieku od 10 do 18 r.ż., z diagnozą kliniczną FH, leczeni statyną o ustalonej dawce od co najmniej czterech tygodni, mający mimo stosowanego leczenia poziom LDL-C powyżej 130 mg/dL. Zastosowane kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego pokrywają się ze wskazaniami rejestracyjnymi leku/zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych. Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do analizy klinicznej badaniach jest więc zbieżna z populacją docelową.

Wiarygodność zewnętrzna obejmuje także ocenę spójności z praktyką kliniczną w zakresie ocenianej technologii medycznej i komparatorów.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Repatha w docelowej populacji została poparta dowodami klinicznymi wysokiej jakości. Efekty kliniczne związane ze stosowaniem ewolokumabu w porównaniu do placebo zostały ocenione w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu HAUSER RCT, do którego włączono 157 pacjentów z HeFH (okres obserwacji: 24 tygodnie). Dodatkowo, w celu poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa, do analizy włączono randomizowane badanie open label fazy rozszerzonej (HAUSER OLE) oparte na 150 pacjentach HeFH oraz 13 HoFH, mające na celu ocenę efektywności stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w długim okresie obserwacji (dodatkowe 80 tygodni, dające w sumie 104 tygodnie łącznej obserwacji).

Badanie HAUSER RCT, bezpośrednio porównujące ewolokumab do placebo, dodane do SoC charakteryzowało się wysoką wiarygodnością. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach zostało ocenione jako niskie. W badaniu HAUSER RCT zastosowano randomizację centralną. Zastosowanie centralnej randomizacji zmniejsza przewidywalność przydziału leczenia, przez co ogranicza możliwość selektywnego doboru chorych do poszczególnych grup przez badaczy. Zwiększa to wiarygodność randomizacji i w konsekwencji — wyników całego badania. W badaniu HAUSER RCT zaślepieno uczestników badania, personel oraz oceniających wyniki. Podwójne zaślepienie ma szczególne znaczenie w ocenie subiektywnych punktów końcowych, umożliwia uniknięcie efektu placebo oraz pozwala przeciwdziałać błędowi systematycznemu związanemu z oceną punktów końcowych (błąd detekcji).

Wykazano istotną statystycznie wyższość stosowania ewolokumabu dodanego do SoC nad terapią samym SoC w zakresie badanych punktów końcowych. W badaniu HAUSER RCT, w grupie pacjentów leczonych produktem Repatha odnotowano istotne obniżenie poziomu LDL-C: redukcja względem wartości wyjściowej była o ponad 38% wyższa, niż u pacjentów z grupy komparatora. W badaniu HAUSER OLE wykazano stałość tego efektu hipolipemizującego w czasie (w 80 tygodniu obserwacji redukcja LDL-c względem wartości wyjściowej wynosiła ok. 35%)

Stosowanie produktu leczniczego Repatha w populacji pediatrycznej z FH cechuje się również wysokim profilem bezpieczeństwa. W badaniu HAUSER RCT, leczenie za pomocą ewolokumabu charakteryzował profil bezpieczeństwa porównywalny do placebo. Bardzo dobrą tolerancję leczenia wykazano również w fazie przedłużonej badania HAUSER OLE, w którym większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Podczas trwania tego badania nie odnotowano żadnej rezygnacji pacjenta z powodu zdarzeń niepożądanych. W żadnych z ww. badań nie wystąpił zgon. Profil bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu we wnioskowanej populacji jest dobry i zgodny z poznanym wcześniej profilem bezpieczeństwa tego leku u dorosłych z HeFH.

Ogółem, wyniki badania fazy rozszerzonej HAUSER OLE wskazują na utrzymywanie się korzystnych efektów terapeutycznych przy zachowanym w stosunku do badania HAUSER RCT wysokim profilu bezpieczeństwa. Co istotne w obu badaniach udowodniono brak wpływu ewolokumabu na procesy wzrostu, rozwoju i dojrzewania płciowego przyjmujących go młodych pacjentów. U żadnego z uczestników nie zanotowano również pojawienia się przeciwciał neutralizujących.

Forma podania produktu leczniczego Repatha (podanie podskórne, lek jest we wstrzykiwaczach półautomatycznych (tzw. penach), umożliwia samodzielne stosowanie przez rodzica/opiekuna a w przypadku starszych pacjentów pediatrycznych – nawet samodzielnie. Tak wygodna forma podania może poprawić adherencję do leczenia i tym samym, znaleźć odbicie w jeszcze korzystniejszych efektach klinicznych osób leczonych.

## 12. Ograniczenia

Badania HAUSER RCT oraz jego kontynuacja HAUSER OLE stanowią, jak do tej pory, największe źródło wiedzy klinicznej na temat konsekwencji stosowania inhibitorów PCSK9 u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie przekroczyli 18 r.ż. Obydwa programy kliniczne zaplanowano i przeprowadzono zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej Międzynarodowej Rady Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *International Conference of Harmonization, ICH*). Obydwa posiadają jednak pewne zidentyfikowane ograniczenia:

- W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych, w których graniczny poziom LDL-C wynosiłby – tak jak w proponowanym programie lekowym – 100mg/dL. Włączone badania HAUSER RCT i HAUSER OLE mają kwalifikujący poziom LDL-C wynoszący 130 mg/dL. Jest to spowodowane tym, że badania te były przeprowadzone w momencie kiedy wartość LDL-C < 130 mg/dl była uznawany powszechnie jako cel terapeutyczny dla populacji pediatrycznej. Niemniej jednak, obecnie – analogicznie jak to miało miejsce w populacji pacjentów dorosłych, Towarzystwa naukowe obniżają rekomendowany docelowy poziom LDL-c. Dzieje się tak dlatego, że pojawiają się przesłanki świadczące o korzyściach wynikających z dalszego obniżenia LDL-c przy zachowaniu bezpieczeństwa niższych poziomów tej frakcji cholesterolu również w populacji pediatrycznej. Dowodem na to jest zróżnicowanie w najnowszych Polskich wytycznych celu terapeutycznego dla dzieci i młodzieży z FH w zależności od istnienia dodatkowych czynników ryzyka (tj. cukrzyca, czy obciążenie chorobą najbliższych krewnych), dla których wytyczne jako cel wskazują wartość LDL-c>100 mg/dl, podczas gdy w poprzednich wytycznych cel ten był jednakowy dla całej populacji pediatrycznej i wynosił 130 mg/dl.
- Włączone badania kliniczne HAUSER RCT i HAUSER OLE badają skutki kliniczne interwencji podawanej w dawce 420mg QM, natomiast wnioskowany Program Lekowy opiera się na dawkowaniu 140 mg Q2W. Charakterystyka Produktu Leczniczego podaje jednak, że obydwie te dawki są równoważne klinicznie, co oznacza, że można przełożyć uzyskane w tych badaniach wyniki na dawkę założoną w programie.
- W badaniach nie oceniano tzw. klinicznych punktów końcowych (punktem końcowym była redukcja poziomu LDL-C). Należy jednak podkreślić, że obniżenie stężenia LDL z użyciem statyn i innych leków hipolipemizujących ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej



dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru. Według danych pochodzących z metaanalizy 26 badań randomizowanych (90 056 chorych) obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [101]. Stąd, LDL jako zastępczy punkt końcowy jest właściwym i powszechnie akceptowanym i stosowanym surogatem ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego i nie może być interpretowany jako parametr laboratoryjny bez istotnego znaczenia klinicznego [102].

Co istotne, związek pomiędzy LDL-c a redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazano dla ewolokumabu w badaniu FOURIER (N=27 564; mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) [100] stosowanie ewolokumabu w połączeniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym wiązało się z redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych (pierwszorzędowy: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa oraz drugorzędowy: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar).

- Brak oceny incydentów sercowo-naczyniowych we wnioskowanej populacji. Wynika on z faktu, że zdarzenia te nie występują jeszcze u tak młodych pacjentów - ich pojawienie przypada zwykle na trzecią dekadę życia - stąd niemożność ich oceny w populacji niepełnoletnich.
- Badanie HAUSER OLE z natury wiąże się z pewnymi ograniczeniami co do pewności uzyskanych wyników, gdyż jako badanie otwarte nie zapewnia zaślepienia wśród osób badających uczestników, wykonujących pomiary i dokonujących obliczeń w ramach prowadzonej analizy.
- Wyniki badania HAUSER OLE nie dostarczyły dowodów klinicznych względem placebo. Należy jednak mieć na uwadze, że zaplanowanie długookresowego badania z placebo wobec udowodnienia w fazie badania RCT wyższości EVO dodanego do SoC nad SoC+PLC, a więc dostępności skutecznych metod leczenia FH byłoby wysoce nieetyczne.
- Badanie HAUSER RCT charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (24 tygodnie), co utrudnia długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Należy jednak mieć na uwadze, że większość chorych (99%) wzięła udział w otwartej fazie rozszerzonej (HAUSER OLE), która dostarczyła wyników w długim okresie obserwacji (dodatkowe 80 tygodni).

- W żadnym z odnalezionych badań klinicznych przeprowadzonych we wnioskowanej populacji nie oceniano jakości życia pacjentów. Brak oceny tego parametru jest jednak spowodowane tym, że hipercholesterolemia rodzinna u młodocianych pacjentów nie prezentuje żadnych (a tym bardziej zauważalnie obciążających) objawów klinicznych i ewentualne wdrożenie leczenia za pomocą inhibitora PCSK9 nie wnosi mierzalnych zmian w życiu i funkcjonowaniu małego pacjenta i jego opiekunów. Negatywny wpływ FH na jakość życia pacjentów uwidoczni się dopiero w późniejszym okresie ich życia, kiedy pojawią kliniczne manifestacje rozwiniętej miażdżycy w postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych czy widocznych objawów FH – tj. np. *xantomonas*.
- Nie zidentyfikowano danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w warunkach rutynowej praktyki klinicznej (RWE), na co wpływ może mieć stosunkowo krótka obecność produktu w puli leków zaakceptowanych przez EMA i FDA do stosowania w populacji pacjentów małychletnich. Niemniej jednak dostępne badanie HAUSER OLE dostarcza długookresowych wyników potwierdzających skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowanie ewolokumabu.

Pomimo wymienionych ograniczeń, badania HAUSER RCT i HAUSER OLE dostarczają cennej i obszernej wiedzy na temat przebiegu leczenia małychletnich pacjentów FH, dlatego też posłużyły do zarejestrowania leku Repatha w populacji chorych pediatrycznych z FH.

## 13. Wnioski

Nowe podejście do leczenia FH zakłada jak najszybsze włączenie złożonej terapii hipolipemizującej z zastosowaniem ewolokumabu u pacjentów, u których standardowe leczenie jest niewystarczające do osiągnięcia celów terapeutycznych [95]. Często jednak okazuje się, że mimo zmian stylu życia i ordynowania maksymalnych dawek statyn oraz ezetymibu (SoC), lekarze nie są w stanie osiągnąć u swoich pacjentów docelowego stężenia niekorzystnej frakcji cholesterolu. Dzieci obciążone FH mają stale podwyższony poziom markerów zapalnych i funkcji śródbłonna naczyń, co ostatecznie prowadzi do przedwczesnego rozwoju miażdżycy zawału mięśnia sercowego i udaru niedokrwienego [93]. **Z klinicznego punktu widzenia, wczesne diagnozowanie i skuteczne leczenie dzieci z FH ma więc ogromne znaczenie dla zmniejszenia ryzyka wczesnego rozwoju procesu miażdżycowego, dzięki czemu możliwe jest obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego nawet do poziomu obserwowanego dla zdrowych rówieśników.**

Ze względu na genetyczne podłoże FH u tych pacjentów nie jest możliwe obniżenie LDL-C za pomocą samej modyfikacji stylu życia. Dlatego niezbędne jest wdrożenie skutecznej farmakoterapii. Biorąc pod uwagę wyniki badań wśród pacjentów pediatrycznych z FH istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba w zakresie konieczności włączenia skutecznego leczenia hipolipemizującego z zastosowaniem ewolokumabu. Publikacja podsumowująca wyniki kliniczne uzyskane w kilku krajach europejskich podaje, że 41-55% populacji pediatrycznej nie osiąga założonego celu i wciąż ma poziom LDL-C powyżej 3,5mg/dL pomimo leczenia statynami [103].

Wnioskowany lek Repatha, dodany do SoC, wykazuje znaczną poprawę skutecznego obniżenia poziomu LDL-C (średnio o ponad 35%), obniżając LDL-c o dodatkowe względem SoC niemal 69 mg/dl, charakteryzując się przy tym zbliżonym do PLC+SoC dobrym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu do placebo dodanego do SoC, ewolokumab wykazuje więc znacznie większą skuteczność przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując zidentyfikowane w ramach niniejszej analizy klinicznej dowody naukowe widocznym jest, że dołączenie ewolokumabu do standardowego leczenia opartego na statynach ± ezetymibie, jest u pediatrycznych pacjentów z FH bezpieczne, dobrze tolerowane i wysoce skuteczne, umożliwiając osiągnięcie celów terapeutycznych u znamienitej większości pacjentów (co nie było możliwe w przypadku stosowanie samego SoC). Co istotne analiza ta opiera się na 104 tygodniach obserwacji przeprowadzanej w krótko- i długookresowym badaniu klinicznym o wysokiej wiarygodności.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha w leczeniu FH u dzieci i młodzieży od 10 do 18 r.ż., zapewni tym chorym dostęp do jedyne go dostępnego, wystarczająco skutecznego leczenia hipolipemizującego pozwalającego na osiągnięcie przez nich celu terapeutycznego dla LDL-c. Wprowadzenie refundacji ewolokumabu w tej szczególnej populacji małych pacjentów umożliwi istotną poprawę w zakresie ich profilu lipidowego, co w konsekwencji wpłynie na zmniejszenie ryzyka zdrowotnego związanego z powstawaniem blaszek miażdżycowych i związanych z tym konsekwencji w postaci incydentów i powikłań sercowo-naczyniowych, które bez dostępu do ewolokumabu pojawiłyby się wcześniej. Umożliwienie inicjowania terapii ewolokumabem już u dzieci i młodzieży z FH umożliwi istotną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego u tych pacjentów nawet do poziomu obserwowanego u osób bez FH. Docelowo będzie mieć to przełożenie na zmniejszenie obciążenia ekonomicznego związanego z leczeniem powikłań sercowo-naczyniowych FH dla płatnika publicznego.

## 14. Załączniki

### 18.1. Strategia wyszukiwania

**Tabela 42. Strategia wyszukiwania – MEDLINE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(familial hypercholesterolemia) OR FH {Including Related Terms}	4580
2	Repatha OR evolocumab OR PCSK9 {Including Related Terms}	1960
3	1 AND 2	176

Data wyszukiwania: 10.10.2022

**Tabela 43. Strategia wyszukiwania – EMBASE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	"familial AND ('hypercholesterolemia'/exp OR hypercholesterolemia) OR fh"	31149
2	"children OR kids OR pediatric OR paediatric OR adolescent"	4144111
3	"repatha OR evolocumab OR pcsk9"	8801
4	"#1 AND #2 AND #3"	267

Data wyszukiwania: 10.10.2022

**Tabela 44. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (via Wiley) – badania pierwotne i wtórne**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(Familial hypercholesterolemia OR FH): ti, ab, kw	1587
2	repatha OR evolocumab OR PCSK9	1002
3	children OR kids OR adolescents OR pediatric OR paediatric	210832
4	#1 AND #2 AND #3	24

Data wyszukiwania: 10.10.2022

**Tabela 45. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) – badania pierwotne**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	Condition/disease: Familial hypercholesterolemia OR FH Intervention/treatment: Repatha OR evolocumab OR PCSK9 Age group: Child (birth-17)	12

Data wyszukiwania: 10.10.2022

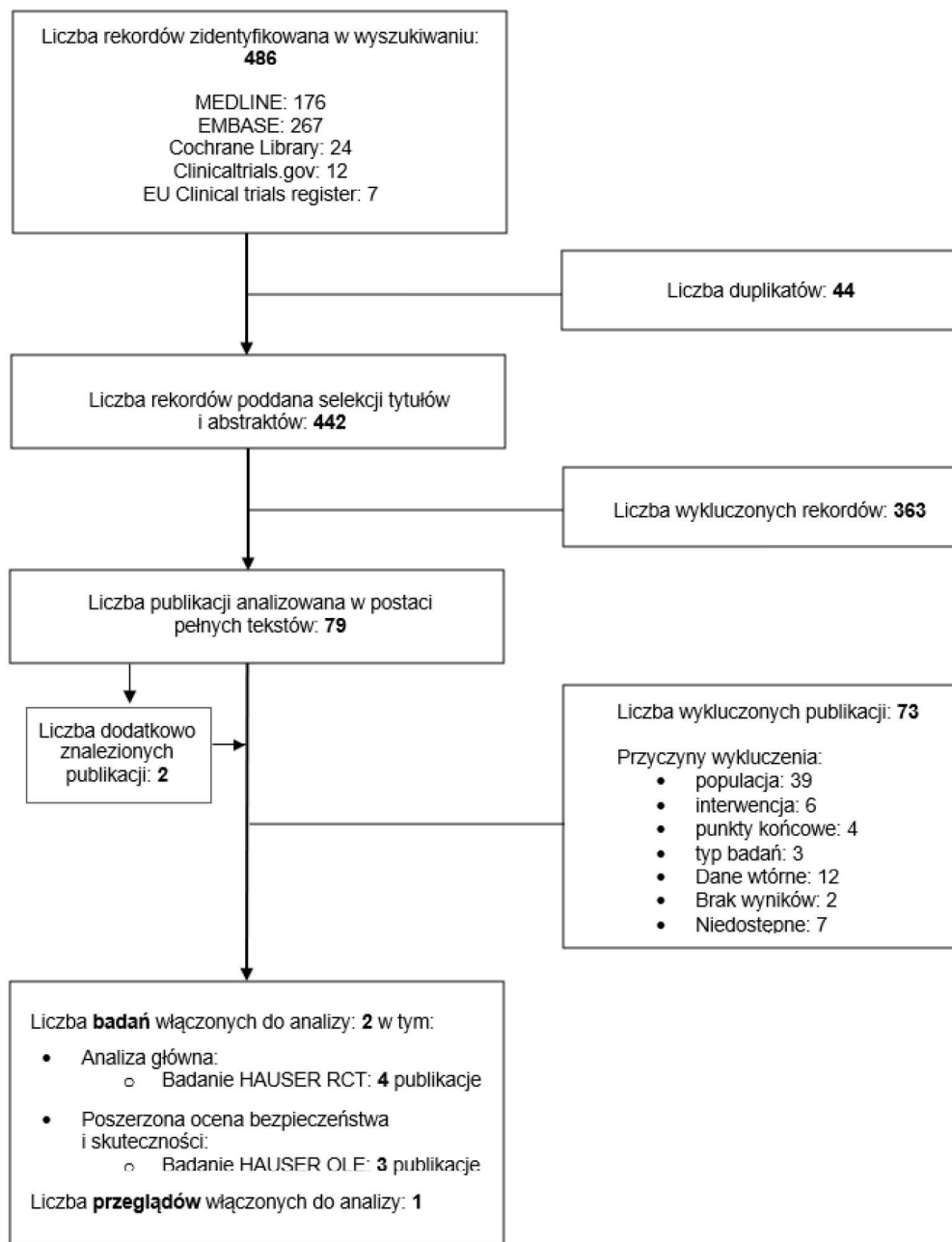
**Tabela 46. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) – badania pierwotne**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(familial hypercholesterolemia OR HF) AND evolocumab / age range: adolescent, children, under 18	7

Data wyszukiwania: 10.10.2022

## 18.2. Diagram wyszukiwania publikacji – PRISMA

Rysunek 9. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA



PRISMA - Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses.

### 18.3. Formularze ekstrakcji danych

Tabela 47. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Kraj	Sponsor	Cel badania	Typ badania	Metodyka	Data rekrutacji	Liczebność populacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Interwencja	Komparator	Punkty końcowe	Inne

Tabela 48. Charakterystyka pacjentów – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Wiek	Płeć	Inne

Tabela 49. Charakterystyka interwencji – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Dawkowanie, sposób podania	Inne

Tabela 50. Wyniki badania – punkty końcowe dychotomiczne

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	N	n	%	Miara efektu	Istotność statystyczna	Inne

Tabela 51. Wyniki badania – punkty końcowe ciągłe

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	Wyjściowa wartość parametru	Kończowa wartość parametru	Zmiana względem wartości wyjściowej	Istotność statystyczna	Inne

## 18.4. Kwestionariusz oceny przeglądów systematycznych

### Kwestionariusz AMSTAR 2

Tabela 52. Skala AMSTAR 2 – kwestionariusz [5]

Pytanie	Ocena
1. Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	
2. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	
3. Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	
5. Selekcja publikacji przez min. 2 analityków	
6. Ekstrakcja badań przez min. 2 analityków	
7. Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	
8. Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	
9. Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Niejasne</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	
12. Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanaliz/innego typu syntezy danych	
13. Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	
14. Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	
15. Ocena błędów publikacji (przeгляд z syntezą ilościową) i jego wpływu na wyniki przeglądu	
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	
<b>Jakość przeglądu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysoka</li> <li>• Umiarkowana</li> <li>• Niska</li> <li>• Krytycznie niska</li> </ul>

AMSTAR – Narzędzie do Oceny Przeglądów Systematycznych (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*); PICOS - Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*).



## 18.5. Narzędzie Cochrane Collaboration

### Ocena ryzyka błędów systematycznych w badaniach RCT

Tabela 53. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny wiarygodności badań RCT [4]

Źródło błędów systematycznych	Ryzyko błędów	Uzasadnienie
<b>Błąd selekcji (selection bias)</b>		
<i>Reguła alokacji (random sequence generation)</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
<i>Utajnienie reguły alokacji (allocation concealment)</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
<b>Błąd przeprowadzenia badania (performance bias)</b>		
<i>Zaślepienie uczestników badania i personelu</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
<b>Błąd detekcji (detection bias)</b>		
<i>Zaślepienie oceniających wyniki</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
<b>Błąd utraty (attrition bias)</b>		
<i>Utrata pacjentów/brak danych</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
<b>Błąd raportowania (reporting bias)</b>		
<i>Wybiórczość raportowania</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
<b>Inne</b>		
<i>Inne czynniki</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–

RCT - randomizowane badanie z grupą kontrolną.

## 18.6. Zidentyfikowane badanie wtórne

Tabela 54. Omówienie zidentyfikowanego badania wtórnego Zhang 2022 [6]

Przegląd	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia	Wyniki, wnioski
Zhang 2022	<p><b>Cel:</b> Przegląd systematyczny literatury dotyczący wpływu PCSK9 na pacjentów z FH</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Przedział czasowy:</b> do 07.07.2021</p> <p><b>Źródła danych:</b> Embase, PubMed, Web of Science, Google Scholar, Cochrane Library oraz</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b>  <b>Populacja:</b> pacjenci z FH,  <b>Interwencja:</b> przeciwciała monoklonalne PCSK9 (alirokumab oraz ewolokumab)  <b>Komparator:</b> brak ograniczeń  <b>Typ badania:</b> RCTs  <b>Inne:</b> prace opublikowane w języku angielskim, dotyczące badań na ludziach</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b>                      Badania niekliniczne, prowadzone na zwierzętach, nierandomizowane lub semirandomizowane, opisy przypadku, badania retrospektywne, artykuły</p>	<p><b>Wyniki dotyczące skuteczności:</b> przeciwciała monoklonalne PCSK9 redukują poziom LDL-C u pacjentów z FH znacznie bardziej niż placebo (średnia ważona różnica, ang. <i>weighted mean difference</i>, WMD, wyniosła ponad 45%)                      WMD = -45,52 (95% CI: -49,70; -41,34)                      I<sup>2</sup> = 99,6%</p> <p><b>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa:</b> częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie między pacjentami przyjmującymi mAbs PCSK9 a placebo                      TEAE: RR = 1,03 (95% CI: 0,97;1,10)                      I<sup>2</sup>=19,1%                      SAE: RR = 1,02 (95% CI: 0,72;1,44)                      I<sup>2</sup>= 0,0%</p>

Przeгляд	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia	Wyniki, wnioski
	Bibliografie zidentyfikowanych badań  <b>Ocena w skali AMSTAR 2:</b> Krytycznie niska	z niekompletnymi wynikami, badania bez kontroli placebo	<b>Wnioski:</b> PCSK9 są skuteczną i bezpieczną metodą redukcji LDL-C u pacjentów z FH

AMSTAR - Narzędzie do Oceny Przeglądów Systematycznych (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*); CI - Przedział ufności (ang. *confidence interval*); FH - Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); mAb Przeciwciało monoklonalne (ang. *Monoclonal Antibody*); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); RCT - Randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised Controlled Trial*); RR - Ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*); SAE - Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*); WMD - Średnia ważona różnica (ang. *weighted mean difference*).

## 18.7. Ocena jakości przeglądu systematycznego

Tabela 55. Ocena jakości przeglądu włączonego do analizy wg skali AMSTAR 2

Pytanie	Zhang, 2022
1. Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	Nie
2. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	Nie
3. Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	Nie
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	Tak
5. Selekcja publikacji przez min. 2 analityków	Tak
6. Ekstrakcja badań przez min. 2 analityków	Tak
7. Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	Nie
8. Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	Tak
9. Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	Tak
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	Nie
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	Tak
12. Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanaliz/innego typu syntezy danych	Nie
13. Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	Nie
14. Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	Tak
15. Ocena błędów publikacji (przeгляд z syntezą ilościową) i jego wpływu na wyniki przeglądu	Tak
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	Nie
<b>Jakość przeglądu</b>	<b>Krytycznie niska</b>

AMSTAR - Narzędzie do Oceny Przeglądów Systematycznych (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*); PICO - Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*).

## 18.8. Ocena wiarygodności badań pierwotnych włączonych do analizy

Tabela 56. Ocena wiarygodności badania randomizowanego (HAUSER RCT)

Źródło błędu systematycznego	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
<b>Błąd selekcji (<i>selection bias</i>)</b>		
<i>Reguła alokacji (random sequence generation)</i>	Niskie	Randomizacja centralna ze stratyfikacją blokową (względem wieku i wyjściowego poziomu LDL-C)
<i>Utajnienie reguły alokacji (allocation concealment)</i>	Niskie	Randomizacja centralna
<b>Błąd przeprowadzenia badania (<i>performance bias</i>)</b>		
<i>Zaślepienie uczestników badania i personelu</i>	Niskie	Podwójnie zaślepienie (pacjenci, badacze, personel medyczny, ocena punktów końcowych)
<b>Błąd detekcji (<i>detection bias</i>)</b>		
<i>Zaślepienie oceniających wyniki</i>	Niskie	Podwójnie zaślepienie (pacjenci, badacze, personel medyczny, ocena punktów końcowych)
<b>Błąd utraty (<i>attrition bias</i>)</b>		
<i>Utrata pacjentów/brak danych</i>	Niskie	Analiza skuteczności bezpieczeństwa analizowane wśród wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; Niski odsetek pacjentów utraconych z badania (jeden pacjent)
<b>Błąd raportowania (<i>reporting bias</i>)</b>		
<i>Wybiórczość raportowania</i>	Niskie	Opublikowano wyniki dla wszystkich głównych punktów końcowych zawartych w protokole badania
<b>Inne</b>		
<i>Inne czynniki</i>	Niskie	Nie zidentyfikowano

LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*).

Tabela 57. Ocena wiarygodności badania nierandomizowanego (HAUSER OLE)

Pytanie	HAUSER OLE
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
5. Czy badanie było prospektywne?	Tak
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak
<b>SUMA:</b>	<b>6/7</b>

Tak – 1 pkt, Nie – 0 pkt

## 18.9. Charakterystyka punktów końcowych

Tabela 58. Definicje punktów końcowych HAUSER RCT

Punkt końcowy	Definicja
<b>Pierwszorzędowy</b>	
Procentowa zmiana poziomu LDL-C	Średnia procentowa zmiana obliczona metodą LSM; 95% CI oraz wartość <i>p</i> obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego czynniki stratyfikacyjne wieku i badania przesiewowe LDL-C, zaplanowaną wizytę i interakcję leczenia z zaplanowaną wizytą jako współzmiennie.  Okres obserwacji od początku badania do 24 tygodnia.
<b>Drugorzędowe</b>	
Procentowa zmiana poziomu LDL-C	Średnia procentowa zmiana obliczona metodą LSM; 95% CI oraz wartość <i>p</i> obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego czynniki stratyfikacyjne wieku i badania przesiewowe LDL-C, zaplanowaną wizytę i interakcję leczenia z zaplanowaną wizytą jako współzmiennie.  Okres obserwacji od początku badania do 22/24 tygodnia.
<b>Całkowita zmiana poziomu LDL-C</b>	Średnia procentowa zmiana obliczona metodą LSM; 95% CI oraz wartość <i>p</i> obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego czynniki stratyfikacyjne wieku i badania przesiewowe LDL-C, zaplanowaną wizytę i interakcję leczenia z zaplanowaną wizytą jako współzmiennie.  Okres obserwacji od początku badania do 24 tygodnia.
Procentowa zmiana poziomu non-HDL-C	
Procentowa zmiana poziomu ApoB	
Procentowa zmiana stosunku całkowitego cholesterolu do cholesterolu HDL	
Procentowa zmiana stosunku ApoB do ApoA1	
Zdarzenia niepożądane	Każde niepożądane zdarzenie medyczne, które niekoniecznie ma związek przyczynowy z badanym lekiem. SAE definiuje się jako zdarzenie niepożądane, które: jest śmiertelne; zagraża życiu; wymaga hospitalizacji stacjonarnej lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji; powoduje trwałą lub znaczną niepełnosprawność/niezdolność; jest wadą wrodzoną; lub inne ważne z medycznego punktu widzenia poważne zdarzenie.  Zdarzenia zostały ocenione według skali klasyfikacji National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (1=łagodne; 2=umiarkowane; 3=ciężkie; 4=zagrażające życiu; 5=śmierć).  Okres obserwacji: po pierwszej dawce badanego leku i do 30 dni włącznie po ostatniej dawce lub po dacie zakończenia badania, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
Obecność przeciwciał wiążących lub neutralizujących ewolokumab	Obecność lub ich brak, oceniane testem immunologicznym opartym na elektrochemiluminescencji.  Oceniane w 24 tygodniu
Kinetyka ewolokumabu	Ocena koncentracji ocenianej interwencji w surowicy pacjenta.  Oceniana na każdej wizycie
<b>Trzeciorzędowe</b>	

Punkt końcowy	Definicja
TC, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, TG, Lipoproteina(a)	Średnia procentowa zmiana obliczona metodą LSM; 95% CI oraz wartość <i>p</i> obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego czynniki stratyfikacyjne wieku i badania przesiewowe LDL-C, zaplanowaną wizytę i interakcję leczenia z zaplanowaną wizytą jako współzmiennie. Okres obserwacji od początku badania do 24 tygodnia.
TC, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, TG, Lipoprotein(a), non-HDL-C, ApoB, stosunek TC/HDL-C, stosunek ApoB/ApoA1	Średnia procentowa zmiana obliczona metodą LSM; 95% CI oraz wartość <i>p</i> obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego czynniki stratyfikacyjne wieku i badania przesiewowe LDL-C, zaplanowaną wizytę i interakcję leczenia z zaplanowaną wizytą jako współzmiennie. Okres obserwacji od początku badania do 22/24 tygodnia.
<b>Wyjaśniające</b>	
LDL-C, non-HDL-C, ApoA1, ApoB, stosunek TC/HDL-C, stosunek ApoB/ApoA1, TC, VLDL-C, HDL-C, TG, Lipoproteina(a)	Całkowita oraz procentowa zmiana obliczona metodą LSM; 95% CI oraz wartość <i>p</i> obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego czynniki stratyfikacyjne wieku i badania przesiewowe LDL-C, zaplanowaną wizytę i interakcję leczenia z zaplanowaną wizytą jako współzmiennie. Oceniana od początku badania do każdej wizyty w trakcie badania.
Poziom PCSK9	Ocena koncentracji PCSK9 w surowicy pacjenta, oceniana jako całkowita zmiana od początku badania. Oceniane na każdej wizycie.
Śmierć pacjenta z każdej przyczyny, śmierć z powodów sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzacja wieńcowa, udar, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, przemijający atak niedokrwienny i rewaskularyzacja pozawieńcowa	Wystąpienie któregośkolwiek ze zdarzeń Oceniane na każdej wizycie.
<b>Dodatkowe</b>	
Wpływ ewolokumabu na zdolności poznawcze u dzieci (Cogstate tests) na każdej wizycie	Ocena wpływu interwencji na zmiany zdolności poznawczych u przyjmujących ją pacjentów
Wpływ ewolokumabu na dojrzewanie płciowe zażywających go dzieci	Ocena wpływu interwencji na dojrzewanie płciowe u przyjmujących ją pacjentów
Zmiany w CIMT (wpływ ewolokumabu na redukcję procesów miażdżycowych)	Ocena wpływu interwencji na zmiany w CIMT u przyjmujących ją pacjentów

ApoA1 - Apolipoproteina A1; ApoB - Apolipoproteina B; CIMT - Zmiany w grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. *Carotid Intima-Media Thickness*); HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); RCT - Randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised Controlled Trial*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*); TG - Trójglicerydy; VLDL-C - Cholesterol o bardzo małej gęstości (ang. *Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol*).

Tabela 59. Definicje punktów końcowych HAUSER OLE

Punkt końcowy	Definicja
<b>Pierwszorzędowy</b>	
<p><b>Ilość pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych</b></p>	<p>Zdarzenie niepożądane definiuje się jako każde niepożądane zdarzenie medyczne u uczestnika badania klinicznego, niekoniecznie mające związek przyczynowy z badanym lekiem.</p> <p>Poważne zdarzenie niepożądane to zdarzenie niepożądane, które spełniło co najmniej jedno z następujących kryteriów: śmiertelne, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji, powodujące trwałą lub znaczną niepełnosprawność, powodujące wady wrodzone u potomstwa, inne poważne zdarzenie ważne z medycznego punktu widzenia.</p> <p>AE zostały ocenione pod względem ciężkości przy użyciu CTCAE w wersji 4.0 opracowanej przez NCI:</p> <p>stopień 1: łagodny; bezobjawowe lub łagodne objawy; stopień 2: umiarkowany; wskazana minimalna, miejscowa lub nieinwazyjna interwencja; stopień 3: Ciężkie lub istotne z medycznego punktu widzenia, ale nie zagrażające bezpośrednio życiu; wskazana hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; stopień 4: Konsekwencje zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja; stopień 5: Śmierć związana z AE.</p> <p>Oceniane od początku badania HAUSER OLE do 80 tygodnia</p>
<b>Drugorzędowe i Wyjaśniające</b>	
<p><b>Procentowa i absolutna zmiana poziomu LDL-C</b></p>	<p>Całkowita oraz procentowa zmiana obliczona metodą LSM; 95% CI oraz wartość <i>p</i> obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego czynniki stratyfikacyjne wieku i badania przesiewowe LDL-C, zaplanowaną wizytę i interakcję leczenia z zaplanowaną wizytą jako współzmiennie.</p> <p>Oceniane od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE.</p>
<p><b>Procentowe zmiany poziomu non-HDL-C, ApoB</b></p>	<p>Średnia procentowa zmiana obliczona metodą LSM; 95% CI oraz wartość <i>p</i> obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego czynniki stratyfikacyjne wieku i badania przesiewowe LDL-C, zaplanowaną wizytę i interakcję leczenia z zaplanowaną wizytą jako współzmiennie.</p> <p>Oceniane od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE.</p>
<p><b>Procentowe zmiany w stosunku TC/HDL-C oraz ApoB/ApoA1</b></p>	<p>Oceniane od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE.</p>
<p><b>Zmiany w poziomie hormonów steroidowych, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej</b></p>	<p>Oceniane od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE.</p>
<p><b>Ilość pacjentów doświadczających nieprawidłowości w testach wątrobowych i w poziomie kinazy kreatyninowej</b></p>	<p>Oceniane od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE.</p>
<p><b>Zmiany w CIMT</b></p>	<p>Ocena wpływu interwencji na zmiany CIMT u przyjmujących ją pacjentów.</p> <p>Oceniane od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE.</p>
<p><b>Zmiana parametrów antropometrycznych pacjentów</b></p>	<p>Ocena wpływu interwencji na parametry antropometryczne u przyjmujących ją pacjentów.</p> <p>Oceniane od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE.</p>

Punkt końcowy	Definicja
<b>Obserwacja dojrzewania płciowego u uczestników badania</b>	Ocena wpływu interwencji na dojrzewanie płciowe u przyjmujących ją pacjentów. Oceniane od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE.
<b>Ilość pacjentów doświadczająca zmian neurologicznych i zmian w zapisie EKG na końcu badania</b>	Ocena wpływu interwencji na zapis EKG u przyjmujących ją pacjentów. Oceniane od początku badania HAUSER RCT do 80 tygodnia HAUSER OLE.
<b>Ilość pacjentów z wytworzonymi przeciwciałami wiążącymi ewolokumab</b>	Obecność lub ich brak, oceniane testem immunologicznym opartym na elektrochemiluminescencji. Oceniane na końcu badania.

AE - Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); ApoA1 - Apolipoproteina A1; ApoB - Apolipoproteina B; CIMT - Zmiany w grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. *Carotid Intima-Media Thickness*); CTCAE - Terminologia dotycząca zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); EKG - Elektrokardiogram; HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); LMS - Algorytm najmniejszych kwadratów (ang. *Least Mean Square*); NCI - Amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów (ang. *National Cancer Institute*); RCT - Randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised Controlled Trial*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*).

## 19. Bibliografia

### 20.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).
3. PRISMA website. <https://prisma-statement.org/> Data dostępu: 07.11.2022
4. Higgins J, Thomas J (senior editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. <https://training.cochrane.org/handbook/current> Data dostępu: 07.11.2022
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358: j4008.

### 20.2. Badania wtórne włączone do analizy klinicznej

6. Zhang Q, Deng L, Chen C, Pan X, Jiang S. Latest clinical evidence about the effect of PCSK9 monoclonal antibodies in patients with familial hypercholesterolaemia: an updated meta-analysis. *Endokrynol Pol*. 2022;73(1):110-120. doi: 10.5603/EP.a2021.0109.

### 20.3. Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej

7. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, Hamer A, Bridges I, Bartuli A, Bergeron J, Szamosi T, Santra S, Stefanutti C, Descamps OS, Greber-Platzer S, Luirink I, Kastelein JJP, Gaudet D; HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1317-1327. doi: 10.1056/NEJMoa2019910.
8. Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition in Paediatric Subjects With Genetic Low-Density Lipoprotein (LDL) Disorders (HAUSER-RCT). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392559> Data dostępu: 08.11.2022
9. Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH). EudraCT number 2014-002277-11. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002277-11/results> Data dostępu: 08.11.2022
10. Gaudet D., Ruzza A., Bridges I. et al. Effect of evolocumab on cognition in pediatric patients with familial hypercholesterolemia: Results from the HAUSER-RCT study. *Atherosclerosis* (2021) 331 (e258). Date of Publication: 1 Aug 2021. P630 / #585 E-Posters Topic: 4. CLINICAL VASCULAR DISEASE / 4.09 Lipid-lowering therapies. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.789 Data dostępu: 08.11.2022
11. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK. et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Oct;10(10):732-740. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00221-2



12. Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Children With Inherited Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol (Familial Hypercholesterolemia) (HAUSER-OLE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624869>. Data dostępu: 08.11.2022
13. Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous (HAUSER-OLE). EudraCT number 2015-002276-25. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002276-25/results> Data dostępu: 08.11.2022

#### **20.4. Poszerzona ocena bezpieczeństwa, dyskusja, ograniczenia**

14. Charakterystyka produktu leczniczego Repatha [Repatha, INN-evolocumab \(europa.eu\)](http://Repatha.INN-evolocumab.europa.eu). Data dostępu: 21.11.2022

#### **20.5. Publikacje wykluczone na etapie selekcji pełnych tekstów**

##### **Populacja**

15. Raal F., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R., Wasserman S.M., Stein E.A. Trial evaluating evolocumab, a PCSK9 antibody, in patients with homozygous FH (TESLA): Results of the randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 235(2):e12. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.00
16. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R., Wasserman S.M., Stein E.A. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* (2015) 385:9965 (341-350). Date of Publication: 24 Jan 2015. doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61374-X
17. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD. et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 5(4):280-290, 2017 04.
18. Bansal S., Ruzza A., Sawhney J.P.S et.al. Evolocumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia in India. *Journal of Clinical Lipidology* (2021) 15:6 (814-821). Date of Publication: 1 Nov 2021. doi.org/10.1016/j.jacl.2021.10.003
19. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S. et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With Identical Mutations Variably Express the LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor): Implications for the Efficacy of Evolocumab. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 38(3):592-598, 2018 03.
20. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, F Xu, R Scott, FJ Raal. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2013, 128(19), 2113-2120 | added to CENTRAL: 31 January 2016 | 2016 Issue 1
21. Raal F, Bruckert E, Blom D, C. Kurtz, B. Coll, L. Tang, R. Somaratne, E.A. Stein. 3105. Evolocumab treatment in paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: the Trial Assessing long-term Use of PCSK9 inhibition in Subjects with Genetic LDL disorders (TAUSSIG). *European Heart Journal*, Volume 38, Issue suppl\_1, August 2017, ehx504.3105, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx504.3105>
22. McNutt M.C., Ahmad Z. So Far, PCSK9 Inhibitors Work for All Heterozygous FH Patients. *Circulation: Cardiovascular Genetics* (2015) 8:6 (749-751). Date of Publication: 1 Dec 2015. doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.115.001256

23. Sunil B., Foster C., Wilson D.P., Ashraf A.P. Novel therapeutic targets and agents for pediatric dyslipidemia. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* (2021) 12. Date of Publication: 1 Nov 2021. doi.org/10.1177/20420188211058323
24. Yokote K, Ako J, Kitagawa K. et al. 12-Week Effectiveness and Safety of Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Therapy by Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition in Patients With Familial Hypercholesterolemia and Hypercholesterolemia - Data From a Real-World Observational Study of Evolocumab in Japan. *Circulation Reports*. 1(5):219-227, 2019 May 08.
25. Klaus G., Taylan C., Büscher R., Schmitt et al. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia—target attainment requires further increase of intensity. *Pediatric Nephrology* (2018) 33:7 (1199-1208). Date of Publication: 1 Jul 2018. doi.org/10.1007/s00467-018-3906-6
26. Tada H, Kawashiri MA, Yoshida T, et al. Lipoprotein(a) in Familial Hypercholesterolemia With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Gain-of-Function Mutations. *Circulation Journal*. 80(2):512-8, 2016.
27. Torres E, Goicoechea M, Hernandez A. et al. Efficacy of Evolocumab vs low-density lipoprotein cholesterol apheresis in patients with familial hypercholesterolemia and high cardiovascular risk (EVOLAFER01). *Journal of Clinical Apheresis*. 35(1):9-17, 2020 Jan.
28. Groves C, Shetty C, Strange RC et al. A study in high-risk, maximally pretreated patients to determine the potential use of PCSK9 inhibitors at various thresholds of total and LDL cholesterol levels. *Postgraduate Medical Journal*. 93(1098):205-208, 2017 Apr.
29. Tanaka A, Inaguma D, Watanabe Y. et al. Two Patients with Familial Hypercholesterolemia Who Were Successfully Weaned from Low-density Lipoprotein Apheresis after Treatment with Evolocumab. *Internal Medicine*. 56(12):1531-1535, 2017.
30. Pasta A, Cremonini AL, Formisano E, et al. Long-term follow-up of genetically confirmed patients with familial hypercholesterolemia treated with first and second-generation statins and then with PCSK9 monoclonal antibodies. *Atherosclerosis*. 308:6-14, 2020 09.
31. Brandts J, Dharmayat KI, Vallejo-Vaz AJ et al. A meta-analysis of medications directed against PCSK9 in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 325:46-56, 2021 05.
32. Cao YX, Jin JL, Sun D, et al. Circulating PCSK9 and cardiovascular events in FH patients with standard lipid-lowering therapy. *Journal of Translational Medicine*. 17(1):367, 2019 11 11.
33. Rodriguez Escobedo R, Gonzalez Martinez S, Diaz Naya L, et al. [Real-life efficacy and safety of PCSK9 inhibitors treatment: Experience in three hospitals in Asturias]. *Semergen Sociedad Espanola de Medicina Rural y Generalista*. 47(6):369-375, 2021 Sep.
34. Raal F, Scott R, Somaratne R et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 126(20):2408-17, 2012 Nov 13.
35. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 385(9965):331-40, 2015 Jan 24.
36. Hovingh GK, Raal FJ, Dent R et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 11(6):1448-1457, 2017 Nov - Dec.
37. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 75(6):565-574, 2020 02 18.

38. Eslami SM, Nikfar S, Ghasemi M, Abdollahi M. Does Evolocumab, as a PCSK9 Inhibitor, Ameliorate the Lipid Profile in Familial Hypercholesterolemia Patients? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. [Review]. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 20:81-96, 2017.
39. Alonso R, Muniz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL et al. Efficacy of PCSK9 inhibitors in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: A clinical practice experience. *Journal of Clinical Lipidology*. 15(4):584-592, 2021 Jul-Aug.
40. Di Minno MND, Gentile M, Di Minno A et al. Changes in carotid stiffness in patients with familial hypercholesterolemia treated with Evolocumab R: A prospective cohort study. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 30(6):996-1004, 2020 06 09.
41. Bobrowska B, Krawczyk-Ozog A, Bartus S, Rajtar-Salwa R et al. Effectiveness and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in patients with familial hypercholesterolemia. Our experience in implementing the drug program of the Polish National Health Fund. *Postepy W Kardiologii Interwencyjnej*. 18(2):162-166, 2022 Jun.
42. Chlebus K, Cybulska B, Dobrowolski P et al. Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitor therapy in patients with familial hypercholesterolemia within a therapeutic program in Poland: Preliminary multicenter data. *Cardiology Journal*. 29(1):62-71, 2022.
43. Zafrir B, Jubran A. Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the real-world setting: Two-year experience of a regional lipid clinic. *Cardiovascular therapeutics*. 36(5):e12439, 2018 Oct.
44. Mandraffino G, Scicali R, Rodriguez-Carrio J. et al. Arterial stiffness improvement after adding on PCSK9 inhibitors or ezetimibe to high-intensity statins in patients with familial hypercholesterolemia: A Two-Lipid Center Real-World Experience. *Journal of Clinical Lipidology*. 14(2):231-240, 2020 Mar - Apr.
45. Ceballos-Macias JJ, Lara-Sanchez C, Flores-Real J et al. PCSK-9 Inhibitors in a Real-World Setting and a Comparison Between Alirocumab and Evolocumab in Heterozygous FH Patients. *Journal of the Endocrine Society*. 5(1):bvaa180, 2021 Jan 01.
46. Iqbal S, Sabbour HM, Siddiqui MS et al. The First Report of a Real-World Experience With a PCSK9 Inhibitor in a Large Familial Hyperlipidemia and Very-High-Risk Middle Eastern Population. *Clinical Therapeutics*. 2022 Sep 17
47. Palumbo M, Giammanco A, Purrello F et al. Effects of PCSK9 inhibitors on HDL cholesterol efflux and serum cholesterol loading capacity in familial hypercholesterolemia subjects: a multi-lipid-center real-world evaluation. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 9:925587, 2022.
48. Qian LJ, Gao Y, Zhang YM et al. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 7(1):238, 2017 03 22.
49. Huang CC, Charng MJ. Clinical Evaluation Of Evolocumab For The Treatment Of Homozygous Familial Hypercholesterolemia In Chinese Patients. [Review]. *Therapeutics & Clinical Risk Management*. 15:1209-1216, 2019.
50. Khoury E, Brisson D, Gaudet D. et al. Preclinical discovery and development of evolocumab for the treatment of hypercholesterolemia. [Review]. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 15(4):403-414, 2020 04.
51. Ge X, Zhu T, Zeng H et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab on Familial Hypercholesterolemia. *BioMed Research International*. 2021:8032978, 2021.
52. Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, et al. Lipoprotein(a) reduction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021 Mar 1;77(3):397-407.

53. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S. et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 7, 14 February 2022, Pages e17–e25, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430>

#### **Interwencja**

54. Daniels S, Caprio S, Chaudhari U et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *Journal of Clinical Lipidology*. 14(3):322-330.e5, 2020 May - Jun.
55. Ridker PM, Amarenco P, Brunell R et al. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: Rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Lipid Lowering and SPIRE Cardiovascular Outcomes Trials. *American Heart Journal*. 178:135-44, 2016 Aug.
56. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP et al. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *Journal of Clinical Lipidology*. 12(4):958-965, 2018 Jul - Aug.
57. Marques P, Domingo E, Rubio A et al. Beneficial effects of PCSK9 inhibition with alirocumab in familial hypercholesterolemia involve modulation of new immune players. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 145:112460, 2022 Jan.
58. Stein EA, Gipe D, Bergeron J et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 380(9836):29-36, 2012 Jul 07.
59. Ruel I., Aljenedil S., Sadri I., De Varennes et al. Imputation of baseline LDL cholesterol concentration in patients with familial hypercholesterolemia on statins or ezetimibe. *Clinical Chemistry (2018) 64:2 (355-362)*. Date of Publication: 1 Feb 2018

#### **Punkty końcowe**

60. Schol-Gelok S, Galema-Boers JAMH, van Gelder T, Kruip MJHA et al. No effect of PCSK9 inhibitors on D-dimer and fibrinogen levels in patients with familial hypercholesterolemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 108:1412-1414, 2018 Dec.
61. Lee T, Iacocca MA, Ban MR, et al. Efficacy of Evolocumab in Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia. *CJC Open*. 1(3):115-118, 2019 May.
62. Hegele R.A., Gidding S.S., Ginsberg H.N. Nonstatin Low-Density Lipoprotein-Lowering Therapy and Cardiovascular Risk Reduction-Statement from ATVB Council. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (2015) 35:11 (2269-2280)*. Date of Publication: 1 Nov 2015
63. Pang J., Chan D.C., Watts G.F. The Knowns and Unknowns of Contemporary Statin Therapy for Familial Hypercholesterolemia. *Current Atherosclerosis Reports (2020) 22:11 Article Number: 64*. Date of Publication: 1 Nov 2020

#### **Typ badania**

64. Singh A., Mittal S., Kazimuddin M. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine (2021) 384:1 (84)*. Date of Publication: 7 Jan 2021
65. Colletti A, Derosa G, Cicero AF. Retargeting the management of hypercholesterolemia - focus on evolocumab. [Review]. *Therapeutics & Clinical Risk Management*. 12:1365-76, 2016.

66. Sreedharan A.V., Pek S.L.T., Tan T.H., Tavintharan S., Yap F. Successful pharmacological management of a child with compound heterozygous familial hypercholesterolemia and review of the recent literature. *Journal of Clinical Lipidology* (2020) 14:5 (639-645). Date of Publication: 1 Sep 2020

**Duplikat (dane wtórne)**

67. de Ferranti S.D. Evolocumab in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine* (2020) 383:14 (1385-1386). Date of Publication: 1 Oct 2020
68. Ferrari F., Martins V.M., Rocha V.Z., Santos R.D. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2021) 22:4 (483-495). Date of Publication: 2021
69. Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. The PCSK9 revolution: Current status, controversies, and future directions. [Review]. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 30(3):179-185, 2020 04.
70. Raal F.J., Hovingh G.K., Catapano A.L. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis* (2018) 277 (483-492). Date of Publication: 1 Oct 2018
71. Gencer B, Lambert G, Mach F. PCSK9 inhibitors. [Review]. *Swiss Medical Weekly*. 145:w14094, 2015.
72. Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. [Review]. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 82(6):1412-1443, 2016 12.
73. Arca M. Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): The promises of PCSK9 inhibitors. [Review]. *Atherosclerosis*. 256:134-145, 2017 01.
74. El Khoury P, Elbitar S, Ghaleb Y. et al. PCSK9 Mutations in Familial Hypercholesterolemia: from a Groundbreaking Discovery to Anti-PCSK9 Therapies. [Review]. *Current Atherosclerosis Reports*. 19(12):49, 2017 Oct 17.
75. Ellis KL, Pang J, Schultz CJ, Watts GF. New data on familial hypercholesterolaemia and acute coronary syndromes: The promise of PCSK9 monoclonal antibodies in the light of recent clinical trials. [Review]. *European Journal of Preventive Cardiology*. 24(11):1200-1205, 2017 07.
76. Pecin I, Hartgers ML, Hovingh GK et al. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: The role of PCSK9 inhibitors. [Review]. *European Journal of Preventive Cardiology*. 24(13):1383-1401, 2017 09.
77. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Monoclonal Antibodies in the Management of Familial Hypercholesterolemia: Focus on PCSK9 and ANGPTL3 Inhibitors. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Oct 26;23(12):79. doi: 10.1007/s11883-021-00972-x.
78. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Lam CWK. Role of PCSK9 Inhibitors in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Apr;36(2):279-295. doi: 10.3803/EnM.2021.964.

**Brak wyników**

79. Gaudet D., Langslet G., Gidding S.S., et al. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design of the HAUSER-RCT study. *Journal of Clinical Lipidology* (2018) 12:5 (1199-1207). Date of Publication: 1 Sep 2018
80. Wickstead R.M., Evans J.S., Langford B.E. Pharmacologica I interventions for familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: A systematic literature review. *Value in Health* (2016) 19:7 (A638-A639). Date of Publication: 1 Nov 2016

### **Niedostępne**

81. Butt W.Z., Yee J.K. The Role of Non-statin Lipid-Lowering Medications in Youth with Hypercholesterolemia. *Current Atherosclerosis Reports* (2022) 24:5 (379-389). Date of Publication: 1 May 2022
82. Dahagam C., Goud A., Abdelqader A., Hendrani A., et al. PCSK9 inhibitors and their role in high-risk patients in reducing LDL cholesterol levels: Evolocumab. *Future Cardiology* (2016) 12:2 (139-148). Date of Publication: 1 Mar 2016
83. Hegele R.A. PCSK9 inhibition in children with familial hypercholesterolaemia. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (2022) 10:10 (686-688). Date of Publication: 1 Oct 2022
84. Page MM, Watts GF. Evolocumab in the treatment of dyslipidemia: pre-clinical and clinical pharmacology. [Review]. *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*. 11(9):1505-15, 2015.
85. Patel RS, Scopelliti EM, Savelloni J. Therapeutic Management of Familial Hypercholesterolemia: Current and Emerging Drug Therapies. [Review]. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy*. 35(12):1189-203, 2015 Dec.
86. White CM. Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab. [Review]. *Annals of Pharmacotherapy*. 49(12):1327-35, 2015 Dec.
87. Tziomalos K. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors in the Management of Dyslipidemia. [Review]. *Current Pharmaceutical Design*. 23(10):1495-1499, 2017.

## **20.6. Dyskusja, Wnioski**

88. lek. med. Kamila Ludwikowska. Hipercholesterolemia rodzinna. *Medycyna Praktyczna*: <https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/140975,hipercholesterolemia-rodzinna> Data dostępu: 05.12.2022
89. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, et al. Polish Lipid Expert Forum. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych [Management of familial heterozygous hypercholesterolaemia. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum]. *Kardiologia Polska*. 2013;71(1):107-11. Polish. PMID: 23348551.
90. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, et al. Joint Working Group by Japan Pediatric Society and Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Pediatric Familial Hypercholesterolemia. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Jun 1;25(6):539-553. doi: 10.5551/jat.CR002. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29415907; PMCID: PMC6005224.
91. Martin AC, Gidding SS, Wiegman A, Watts GF. Knowns and unknowns in the care of pediatric familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2017 Sep;58(9):1765-1776. doi: 10.1194/jlr.S074039. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28701353; PMCID: PMC5580907
92. Taylan, C., Weber, L.T. An update on lipid apheresis for familial hypercholesterolemia. *Pediatr Nephrol* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05541-1>
93. Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, Halvorsen B, Ueland T, Ulven SM, Ose L, Aukrust P, Veierød MB, Holven KB. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis*. 2014 Aug;235(2):299-309. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917\
94. Program lekowy B.101. Leczenie inhibitorami PCSK-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25) <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> Data dostępu: 03.12.2022



108. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Sep;20(9):2070-5. doi: 10.1161/01.atv.20.9.2070. PMID: 10978251



## 21. Spis tabel i rysunków

### Tabele

Tabela 1. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS .....	14
Tabela 2. Publikacje włączone do analizy głównej (HAUSER RCT) i analizy rozszerzonej (HAUSER OLE) .....	20
Tabela 3. Metodyka badania HAUSER RCT [7,79] .....	24
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HAUSER RCT [7,79] .....	26
Tabela 5. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w badaniu HAUSER RCT [7] .....	27
Tabela 6. Charakterystyka interwencji w badaniu HAUSER RCT .....	28
Tabela 7. Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia) [7] .....	29
Tabela 8. Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia) [7] .....	32
Tabela 9. Efekty redukcji poziomu LDL-C wśród uczestników HAUSER RCT w 22 [7] .....	33
Tabela 10. Średnia całkowita zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia) [7] .....	33
Tabela 11. Procentowa zmiana poziomu non-HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia) [7] .....	34
Tabela 12. Procentowa zmiana poziomu ApoB (od początku badania do 24 tygodnia) [7] .....	34
Tabela 13. Procentowa zmiana stosunku TC do HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia) [7] .....	34
Tabela 14. Procentowa zmiana stosunku ApoB do ApoA1 (od początku badania do 24 tygodnia) [7] .....	35
Tabela 15. Procentowa zmiana poziomu Lpp(a) (od początku badania do 24 tygodnia) [7] .....	35
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane w badaniu HAUSER RCT kwalifikowane wg natężenia [7,8] .....	37
Tabela 17. Szczegółowe zdarzenia niepożądane w badaniu HAUSER RCT [7,8] .....	38
Tabela 18. Obecność przeciwciał neutralizujących ewolokumab [7,8] .....	38
Tabela 19. Wyniki testów wpływu ewolokumabu na procesy poznawcze u przyjmujących go dzieci [7,10] .....	39
Tabela 20. Ilość zauważalnych ubytków w zdolnościach poznawczych wśród uczestników badania HAUSER RCT [10] .....	39
Tabela 21. Rozwój płciowy uczestników płci męskiej od przystąpienia do procesu HAUSER RCT do 24 tygodnia badania [7] .....	40
Tabela 22. Zmiany parametrów antropometrycznych u uczestników procesu HAUSER RCT zaobserwowane od początku badania do 24 tygodnia .....	41
Tabela 23. Zmiany w grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (CIMT) u uczestników procesu HAUSER RCT zaobserwowane od początku badania do 24 tygodnia .....	41
Tabela 24. Zmiany w poziomie hormonów, witamin i parametrów biochemicznych w tygodniu 24 [7] .....	42
Tabela 25. Zmiany w zapisie EKG u uczestników procesu HAUSER RCT zaobserwowane od początku badania do 24 tygodnia .....	42
Tabela 26. Metodyka badania HAUSER OLE [11,12] .....	45

Tabela 27. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HAUSER OLE [11] .....	47
Tabela 28. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów z HeFH włączonych do badania HAUSER OLE [11] .....	47
Tabela 29. Charakterystyka interwencji w badaniu fazy rozszerzonej HAUSER OLE [11] .....	49
Tabela 30. Zmiana poziomu LDL-C u uczestników badania HAUSER OLE [11] .....	50
Tabela 31. Zmiana poziomu non-HDL-C u uczestników badania HAUSER OLE [11] .....	51
Tabela 32. Zmiana poziomu ApoB u uczestników badania HAUSER OLE [11] .....	51
Tabela 33. Zmiana poziomu HDL-C u uczestników badania HAUSER OLE [11] .....	52
Tabela 34. Zmiana poziomu Lpp(a) u uczestników badania HAUSER OLE [11] .....	52
Tabela 35. Zmiany w stosunku ApoB/ApoA1 u uczestników badania HAUSER OLE [11] .....	53
Tabela 36. Zmiana poziomu PCSK9 u uczestników badania HAUSER OLE [11] .....	53
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane w badaniu HAUSER OLE kwalifikowane wg natężenia .....	54
Tabela 38. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w procesie HAUSER OLE [11,12] .....	55
Tabela 39. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% uczestników badania HAUSER OLE .....	55
Tabela 40. Przypadki dyskontynuacji leczenia w procesie HAUSER OLE .....	56
Tabela 41. Działania niepożądane produktu leczniczego Repatha [14] .....	58
Tabela 42. Strategia wyszukiwania – MEDLINE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne .....	69
Tabela 43. Strategia wyszukiwania – EMBASE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne .....	69
Tabela 44. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (via Wiley) – badania pierwotne i wtórne .....	69
Tabela 45. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) – badania pierwotne .....	69
Tabela 46. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) – badania pierwotne ..	69
Tabela 47. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych .....	71
Tabela 48. Charakterystyka pacjentów – formularz ekstrakcji danych .....	71
Tabela 49. Charakterystyka interwencji – formularz ekstrakcji danych .....	71
Tabela 50. Wyniki badania – punkty końcowe dychotomiczne .....	71
Tabela 51. Wyniki badania – punkty końcowe ciągłe .....	71
Tabela 52. Skala AMSTAR 2 – kwestionariusz [5] .....	72
Tabela 53. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny wiarygodności badań RCT [4] .....	73
Tabela 54. Omówienie zidentyfikowanego badania wtórnego Zhang 2022 [6] .....	73
Tabela 55. Ocena jakości przeglądu włączonego do analizy wg skali AMSTAR 2 .....	74
Tabela 56. Ocena wiarygodności badania randomizowanego (HAUSER RCT) .....	75
Tabela 57. Ocena wiarygodności badania nierandomizowanego (HAUSER OLE) .....	75

Tabela 58. Definicje punktów końcowych HAUSER RCT ..... 76

Tabela 59. Definicje punktów końcowych HAUSER OLE ..... 78

## **Rysunki**

Rysunek 1. Projekt badania HAUSER (NCT02392559) oraz HAUSER OLE (NCT02624869)..... 22

Rysunek 2. Sekwencja leczenia w badaniu HAUSER RTC (NCT02392559) ..... 23

Rysunek 3. Poziom obniżenia poziomu LDL-C w podziale na poszczególnych pacjentów (od początku badania do 24 tygodnia) [7]..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Rysunek 4. Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C jako funkcja czasu, w obydwu ramionach badania HAUSER RCT (od początku badania do 24 tygodnia) [7]..... 31

Rysunek 5. Analiza poziomów LDL-C w podgrupach [7] ..... 32

Rysunek 6. Średnie poziomy koncentracji ewolokumabu, PCSK9 i LDL-C w surowicy uczestników badania HAUSER RCT [7] ..... 36

Rysunek 7. Sekwencja leczenia w badaniu HAUSER OLE (NCT02624869) ..... 44

Rysunek 8. Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C w przebiegu procesów HAUSER RCT i HAUSER OLE [11] ..... 50

Rysunek 9. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA ..... 70