



***Analiza problemu decyzyjnego 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:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Data zakończenia opracowania:

Luty, 2023

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

1.	Streszczenie	8
2.	Cel analizy	13
3.	Populacja	14
3.1.	Wnioskowane wskazanie	14
3.2.	Definicje i klasyfikacja jednostki chorobowej	14
3.3.	Etiologia i patogenezę	15
3.4.	Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie	15
3.5.	Epidemiologia	18
3.5.1.	Chorobowość	18
3.5.2.	Śmiertelność	20
3.5.3.	Wykrywalność	21
3.5.4.	Liczba chorych na FH w Polsce	22
3.6.	Jakość życia	22
3.7.	Konsekwencje społeczno-ekonomiczne	24
3.8.	Diagnostyka	25
3.9.	Leczenie	28
3.9.1.	Wybrane grupy leków	32
3.9.2.	Program lekowy	34
3.10.	Niezaspokojone potrzeby medyczne	37
4.	Interwencja	41
4.1.	Charakterystyka interwencji	41
4.1.1.	Podstawowe informacje	41
4.1.2.	Zarejestrowane wskazania	42
4.1.3.	Substancja czynna i mechanizm działania	43
4.1.4.	Dawkowanie i sposób podawania	44
4.1.5.	Przeciwwskazania	45
4.1.6.	Ostrzeżenia, środki ostrożności i monitorowanie	45
4.1.7.	Działania niepożądane	45
4.2.	Rekomendacje i decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	47
5.	Komparatory	52
5.1.	Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej	52
5.2.	Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce	55
5.3.	Aktualna praktyka kliniczna	56

5.4.	Wybór komparatora do analizy HTA	57
6.	Punkty końcowe	59
7.	Typ badania.....	61
8.	Podsumowanie – PICOS i zakres analiz.....	62
8.1.	Zakres analizy klinicznej oraz schemat PICOS	62
8.2.	Zakres analizy ekonomicznej	63
8.3.	Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia	64
9.	Załączniki	66
9.1.	Projekt nowego programu lekowego	66
9.2.	Gradacja rekomendacji wytycznych	67
10.	Bibliografia.....	68
11.	Spis tabel i rysunków	75

Indeks skrótów

AAS	Australijskie Towarzystwo ds. Miażdżycy (ang. <i>Australian Atherosclerosis Society</i>)
ACvA	Australijskie Stowarzyszenie ds. Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego (ang. <i>Australian Cardiovascular Alliance</i>)
ANGPTL3	Rzekoma angiopoetyna 3 (ang. <i>angiopoetin-like 3</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ApoA1	Apolipoproteina A1
ApoB	Apolipoproteina B
APPS	Towarzystwo Pediatrii Prewencyjnej w Serbii (ang. <i>Associations of Preventive Pediatrics of Serbia</i>)
APSoAaVD	Stowarzyszenie Leczenia Miażdżycy i Chorób Naczyniowych w Azji i Pacyfiku (ang. <i>Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease</i>)
ASoPC	Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologii Prewencyjnej (ang. <i>American Society of Preventive Cardiology</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical code</i>)
AWMSG	Walijska Agencja ds. Leków (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BAG	Szwajcarska Agencja Leków (<i>Bundesamt für Gesundheit</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo ds. Chorób Sercowo-Naczyniowych (ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
CHD	Choroba wieńcowa (ang. <i>Coronary heart disease</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COP	Policykloolefina (ang. <i>cyclo olefin polymer</i>)
CPCA	Kanadyjskie Stowarzyszenie Kardiologii Dziecięcej (ang. <i>Canadian Pediatric Cardiology Association</i>)
CSAaNZ	Stowarzyszenie Kardiologów Australii i Nowej Zelandii (ang. <i>Cardiac Society of Australia and New Zealand</i>)
CTTC	Związek Badaczy nad Leczeniem Podwyższonego Cholesterolu (ang. <i>Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration</i>)
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>Cardiovascular disease</i>)
DEHP	Plastyfikator na bazie ftalanu (ang. <i>di(2-ethylhexyl)phthalat</i>)
DLCN	Holenderska skala oceny hipercholesterolemii rodzinnej (ang. <i>Dutch Lipid Clinic Network</i>)
DNA	Kwas dezoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EAS	Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. <i>European Atherosclerosis Society</i>)
eGFR	Szacowany poziom filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
EU	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)

FAMHP	Belgijska Agencja ds. Medycznych (ang. <i>Federal Agency for Medicinal and Health Products</i>)
FH	Hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Familial hypercholesterolemia</i>)
FHF	Australijska grupa wsparcia osób z FH (ang. <i>The Familial Hypercholesterolemia Foundation</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Francuska agencja rządowa ds. zdrowia (ang. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HDL-C	Cholesterol o dużej gęstości (ang. <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>)
HeFH	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Heterozygous Familial Hypercholesterolemia</i>)
HGSaA	Australazyjskie Stowarzyszenie ds. Badania Ludzkiego Genomu (ang. <i>Human Genetics Society of Australasia</i>)
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HMG-CoA	3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzym A
HoFH	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Homozygous Familial Hypercholesterolemia</i>)
hsCRP	Wysokowrażliwe białko C-reaktywne (ang. <i>High-sensitivity C-reactive protein</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUK	Brytyjska grupa wsparcia pacjentów kardiologicznych (ang. <i>Heart United Kingdom</i>)
IAS	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Leczenia Miażdżycy (ang. <i>International Atherosclerosis Society</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
CIMT	Grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. <i>carotid intima-media thickness</i>)
IgG	Immunoglobulina klasy G
ILE	Międzynarodowa Grupa Ekspertów ds. Chorób Lipidowych (ang. <i>International Lipid Experts</i>)
IQWiG	Niemiecka Agencja Rządowa ds. Zdrowia (niem. <i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LDL-C	Cholesterol o małej gęstości (ang. <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LDLR	Receptor dla cholesterolu o małej gęstości (ang. <i>Low-density lipoprotein receptor</i>)
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MEDPED	Organizacja wspierająca osoby chore na FH (ang. <i>Make Early Diagnosis to Prevent Early Death</i>)
MM	Grupa badawcza stowarzyszenia Mighty Medic do spraw dyslipidemii u dzieci (ang. <i>Mighty Medic</i>)
mRNA	Matrycowy kwas rybonukleinowy (ang. messenger <i>Ribonucleic Acid</i>)
MSC	Domeny skali oceny dotyczące zdrowia psychicznego (ang. <i>mental summary component</i>)
NCPE	Irlandzkie Centrum Farmakoekonomiczne (ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NHF	Australijska Fundacja ds. Badań Kardiologicznych (ang. <i>National Heart Foundation</i>)

NICE	Brytyjski Instytut Zdrowia (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NLA	Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Leczenia Chorób Lipidowych (ang. <i>National Lipid Association</i>)
PALY	Lata życia skorygowane o produktywność (ang. <i>productivity-adjusted life years</i>)
PBAC	Australijski Komitet Doradczy ds. Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCSK9	Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin 9</i>)
pH	Stężenie jonów wodorowych
PICOS	Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study</i>)
PSC	Domeny skali oceny dotyczące zdrowia fizycznego (ang. <i>physical summary component</i>)
PTAC	Nowozelandzki Komitet Doradczy ds. Lecznictwa (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTDL	Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
Q2W	Dawkowany co dwa tygodnie
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomised controlled trial</i>)
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. <i>Statens Berenring För Medicinsk Och Social Utvärdering</i>)
SC	Podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Doradcze ds. Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TC	Cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	Trójglicerydy
USA	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (ang. <i>United States of America</i>)
VLDL-C	Cholesterol o bardzo małej gęstości (ang. <i>Very-low-density lipoprotein cholesterol</i>)

1. Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) stosowanego w populacji dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH) jest wskazanie kierunków i zakresu oceny technologii medycznej w ramach analiz wchodzących w skład raportu HTA (ang. *health technology assessment*). Dane przedstawione w niniejszym dokumencie posłużą do wykonania analizy klinicznej, ekonomicznej oraz do oceny wpływu wnioskowanego produktu na budżet płatnika.

Rezultatem wykonanej analizy będzie określenie schematu PICOS: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*), który nakreśli ramy przeprowadzenia raportu HTA dla produktu leczniczego Repatha w docelowej populacji chorych.

Przedstawiona analiza decyzyjna zawiera opis problemu zdrowotnego, przegląd aktualnych wytycznych postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń i poziomu ich wiarygodności, przegląd rekomendacji wnioskowanego leku w wybranych agencjach oceny technologii medycznych, opis rozpatrywanego leku wraz z opcjami terapeutycznymi z którymi należy go porównać w ramach HTA oraz zestawienie danych farmakologicznych dotyczących alternatywnych opcji leczenia hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży.

Analiza zawiera również prezentację aktualnego statusu finansowania dostępnych obecnie opcji terapeutycznych przez płatnika publicznego oraz wskazanie propozycji sposobu finansowania wnioskowanej technologii w ramach środków publicznych.

Populacja

Wnioskowane wskazanie obejmuje niepełnoletnich pacjentów od 10 r.ż. do ukończenia 18 r.ż., chorych na rodzinną hipercholesterolemię, którzy mimo otrzymywania zalecanej przez wytyczne standardowej terapii hipolipemizującej, nie osiągają celów terapeutycznych dla tej grupy wiekowej. Szczegółowe kryteria refundacji określają zapisy wnioskowanego programu lekowego.

Zawiera się ono we wskazaniu rejestracyjnym produktu Repatha

Jednostka chorobowa

Hipercholesterolemia to jedno z zaburzeń lipidowych, należące do szerszej grupy zaburzeń określanych ogólnie jako dyslipidemie, czyli stany polegające na występowaniu nieprawidłowego stężenia lipidów i/lub lipoprotein w osoczu krwi. Główne zaburzenia lipidowe to hipercholesterolemia (w tym różne jej typy), dyslipidemia aterogenna i hipertriglicerydemia.

Rodzinna hipercholesterolemia to choroba genetyczna dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Heterozygotyczna postać choroby opiera się na odziedziczeniu pojedynczej mutacji genetycznej od jednego rodzica, natomiast homozygotyczna na odziedziczeniu mutacji genetycznej od obojga rodziców.

U chorych na FH, mutacja genu obniża wydajność receptorów LDL – skutkuje to upośledzonym usuwaniem tej frakcji z krwioobiegu i w konsekwencji odkładaniem się jej na ścianach naczyń krwionośnych i w tkankach. Skumulowany cholesterol LDL może prowadzić do wczesnej miażdżycy, przedwczesnej choroby wieńcowej i zdarzeń układu sercowo-naczyniowego, w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu.

Rodzinna hipercholesterolemia to choroba związana ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, objawiająca się przedwczesnym pojawieniem się chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelnością z powodu miażdżycy. Dzieci dotknięte mutacją nie mają jeszcze objawów klinicznych, jednak, jeśli nie są leczone, FH doprowadza u nich do wczesnego rozwoju miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca i powiązanych z nią zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu).

Epidemiologia

Hipercholesterolemia rodzinna jest najczęstszym autosomalnym dominującym zaburzeniem genetycznym. Szacuje się, że obecnie na całym świecie żyje ok. 30 milionów ludzi z tą chorobą, w tym szacunkowo 6,8-8,5 miliona dzieci i młodzieży. Najczęstszą jej postacią jest forma heterozygotyczna, której chorobowość na świecie szacuje się ogólnie na 1:200-1:500 osób, a dwie szczegółowe metaanalizy przeprowadzone w 2020 roku wykazały poziom chorobowości HeFH w populacji ogólnej 1:313 oraz 1:311. Homozygotyczna postać choroby występuje sporadycznie (około 1:160 000-1:300 000) i jest zaliczana do chorób rzadkich.

Wyniki badania obserwacyjnego, do którego włączono 83 dorosłych pacjentów z HeFH i 83 osoby zdrowe do grupy kontrolnej, wykazały, że osoby chore na hipercholesterolemię rodzinną mają większe ryzyko śmierci z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular disease, CVD) niż pacjenci bez obciążenia mutacjami genetycznymi powodującymi FH (59,7% vs 37,4%). Wskaźnik ryzyka śmierci z powodu CVD w czasie był 2,85 razy wyższy u osób z FH, a szacowana długość życia nieleczonych pacjentów była nawet o 20-30 lat krótsza, niż u osób zdrowych. Co istotne, w badaniu tym wszyscy pacjenci z HeFH byli leczeni statynami (średnia wieku rozpoczęcia terapii statynami u tych pacjentów to 32,8 lat). Przytoczone wyniki wskazują więc, że pomimo stosowania standardowego leczenia hipolipemizującego z użyciem statyn, pacjenci z FH są nadal obarczeni istotnie wyższym ryzykiem zgonu z powodu CVD niż osoby zdrowe. Jest to spowodowane skumulowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, wynikającym z wieloletniego oddziaływania wysokich stężeń LDL-c na ich naczynia krwionośne (od urodzenia) i nieuzyskiwaniem przez nich celów terapeutycznych przy stosowaniu jedynie standardowego leczenia hipolipemizującego, co uwidacznia istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną w zakresie potrzeby zapewnienia dostępu do inhibitorów PCSK9, stanowiących najskuteczniejsze leczenie hipolipemizujące.

W Polsce wykrywalność HeFH jest wciąż niska, szacuje się ją bowiem na 1-5%: prof. Maciej Banach, przewodniczący Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego, powiedział na debacie eksperckiej w 2018 roku, że w Polsce tylko ok. 1-2% chorych na HeFH jest zdiagnozowanych. Według danych globalnego rejestru hipercholesterolemii rodzinnej Europejskiego Towarzystwa Miażdżycy w Polsce wykrywalność FH szacuje się na 5%. Na podstawie realizacji programu lekowego B.101, obejmującego leczenie FH, konsultant krajowy w dziedzinie kardiologii uważa natomiast, że w Polsce zdiagnozowanych jest około 2-3% pacjentów. Na podstawie powyższych opinii ekspertów można oszacować, że średnia rozpoznawalność FH w Polsce jest równa ok. 3%, [REDACTED]

Mając na uwadze niską wykrywalność choroby w Polsce (ok. 3%) i jeszcze niższą jej wykrywalność w populacji dzieci i młodzieży, [REDACTED]

Jakość życia

Jakość życia osób chorych na FH zależy głównie od skuteczności prowadzonego leczenia. Pacjenci leczeni skutecznie postrzegają swoją chorobę jako mało szkodliwą, natomiast osoby, u których leczenie okazało się nieefektywne lub doszło już do wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, odczuwają ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej i boją się śmierci w młodym wieku. Różnice pomiędzy grupami pacjentów występują również w trosce o potomstwo. Osoby osiągające cele terapeutyczne wierzą, że ich dzieci zostaną wcześniej zdiagnozowane i w razie potrzeby, otrzymają skuteczne leczenie; pacjenci leczeni nieskutecznie martwią się natomiast o przyszłość swoich potomków. Nie bez znaczenia pozostaje zaobserwowany fakt, że wśród pacjentów z niezadowolającymi wynikami leczenia pojawia się poczucie winy, że sami ponoszą odpowiedzialność za swój poziom cholesterolu i że powinni znacznie bardziej starać się go zmniejszyć (metodami nefarmakologicznymi), co wzmaga w nich poczucie samo niezadowolenia, mimo pouczeń lekarzy, że nie mają na to wpływu.

Konsekwencje społeczno-ekonomiczne

Konsekwencje społeczno-ekonomiczne hipercholesterolemii rodzinnej to przede wszystkim zwolnienia lekarskie pacjentów oraz śmierć we wczesnych wieku produkcyjnym. Zdarzenia te wynikają głównie z powikłań sercowo-naczyniowych u osób chorych na FH ich przyczyną jest zwykle zbyt późna diagnoza (lub jej całkowity brak), a także nieefektywne (lub niewystarczające skuteczne) leczenie.

Diagnostyka

Do diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej przeznaczone są poniższe kryteria: brytyjskie kryteria Simon-Broome, amerykańskie kryteria MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) i holenderskie kryteria DLCN (Dutch Lipid Clinic Network).

W niektórych krajach Europy prowadzone są tzw. kaskadowe badania przesiewowe w kierunku FH u wszystkich dzieci, których krewni mają rozpoznaną hipercholesterolemię. W niektórych krajach takie badania prowadzone są tylko regionalne lub jako badania pilotażowe.

Leczenie

Lekiem pierwszego wyboru w terapii hipercholesterolemii rodzinnej są statyny. Jeśli efekt uzyskany przy ich pomocy jest niewystarczający,

wdraża się politerapię z ezetymibem. Pacjenci, którzy nie tolerują tej grupy leków, podlegają monoterapii ezetymibem, rzadziej sięga się po fibraty.

Dorośle osoby z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, w tym pacjenci mające dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego tj. cukrzycę, otyłość i nadciśnienie, są leczone inhibitorami PCSK9.

W leczeniu dzieci z FH wymagane jest podejście multidyscyplinarne, obejmujące właściwą edukację, dużą aktywność fizyczną połączoną z dietą niskotłuszczową, w końcu leczenie farmakologiczne. Cały proces powinien być prowadzony przy udziale endokrynologa dziecięcego, diabetologa, dietetyka klinicznego a także, co bardzo wskazane, psychologa.

W Polsce celem leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży jest uzyskanie stężenia LDL-C <130 mg/dl (<3,4mmol/l, <95percentyla) lub jego obniżenie o 30–50%. U dzieci z cukrzycą oraz FH i wywiadem rodzinnym wskazującym na chorobę wieńcową przed 40 roku życia zalecane jest z kolei uzyskanie stężenia LDL-C <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) lub co najmniej redukcja o 50%.

Pierwszą linią leczenia farmakologicznego dzieci i młodzieży z FH są statyny, które można stosować u pacjentów ≥ 8 r.ż. (coraz więcej danych przemawia za tym, aby ten wiek obniżyć nawet do 6 lat). Czasem do statyn dodawany jest ezetymib lub znacznie rzadziej, wręcz marginalnie - sole kwasów żółciowych.

Innowacyjnym i wysoce skutecznym lekiem jest ewolokumab, lek będący inhibitorem PCSK9, zatwierdzony przez EMA w 2015 roku jako lek do użytku w terapiach kombinowanych m.in. u dzieci powyżej 12 lat, cierpiących na HoFH. Od 26 listopada 2021 r. rejestracja leku Repatha została poszerzona o populację pacjentów pediatrycznych z HeFH i HoFH od 10 r.ż., co czyniło ewolokumab jedynym nowoczesnym lekiem hipolipemizującym zarejestrowanym do leczenia pacjentów pediatrycznych z FH.

Aktualnie, dla populacji pediatrycznej z FH nie jest dostępny w Polsce żaden dedykowany program lekowy. Istniejący od 2018 roku program lekowy „B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)” oparty na inhibitorach PCSK9 (alirokumabie od 2018 r., ewolokumabie od 2019 r. i inkiliranie od 2022 r.) obejmuje wyłącznie pacjentów dorosłych z FH oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (po przebytym zawale).

Z klinicznego punktu widzenia, wczesne diagnozowanie i leczenie dzieci z FH ma ogromne

znaczenie dla zmniejszenia ryzyka rozwoju zachodzącego już w okresie dzieciństwa wczesnego procesu miażdżycowego.

Poziom LDL-C u dzieci obarczonych mutacją jest często 2-3 razy wyższy niż u dzieci zdrowych 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.

Interwencja

Wnioskowana interwencja obejmuje produkt leczniczy Repatha stosowany w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat.

Lek jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, podawanym we wstrzyknięciach podskórnych (ang. subcutaneous, SC). Preparat występuje w postaci gotowego do wstrzykiwań roztworu, umieszczonego w łatwym do obsłużenia przez pacjenta/opiekuna urządzeniu – wstrzykiwaczu półautomatycznym (PEN).

Produkt leczniczy Repatha został zarejestrowany w Europie w 2015 na podstawie pozytywnej decyzji Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee on Medicinal Products for Human Use, CHMP) Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA). Pierwotnie wskazanie dotyczyło leczenia różnych dyslipidemii, w tym HeFH u dorosłych oraz HoFH u dorosłych i młodzieży powyżej 12 roku życia, następnie w 2018 roku zostało rozszerzone o leczenie miażdżycy. W listopadzie 2021 r. CHMP zdecydował o poszerzeniu populacji o dzieci i młodzież od 10 r.ż. dla HeFH oraz o obniżeniu do 10 lat wieku niepełnoletnich pacjentów z HoFH, mogących przystępować do terapii lekiem Repatha.

Substancję czynną produktu leczniczego Repatha stanowi ewolokumab. Jest on w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, modyfikującym stężenie lipidów na drodze hamowania konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9). Wybiórcze wiązanie ewolokumabu z konwertazą uniemożliwia jej wiązanie się z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor, LDLR), i tym samym zapobiega rozkładowi tego receptora. Ochronione receptory na powierzchni hepatocytów wylapują z surowicy nadmiar LDL-C, przyczyniając się do obniżenia poziomu tej frakcji lipidów w organizmie.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanych dawek są: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%),

infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Rekomendacje refundacyjne

Odkąd zarejestrowano stosowanie produktu leczniczego Repatha u dzieci i młodzieży ≥ 10 lat z FH, Francja, Niemcy i Szwajcaria wydały pozytywne opinie zalecające stosowanie tego leku w rozpatrywanej populacji pediatrycznej w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego, zgodnego z obowiązującymi w danym kraju wytycznymi klinicznymi, pomimo stosowania zoptymalizowanej standardowej terapii hipolipemizującej.

W Holandii i Belgii ewolokumab podlega refundacji dla pacjentów niepełnoletnich tylko, gdy chorują na HoFH (odpowiednio powyżej 12 lat i od 11-17 roku życia). Podobnie jest też w Walii. Należy jednak zauważyć, że refundacje te były wydane jeszcze przed poszerzeniem wskazania rejestracyjnego przez EMA o pacjentów pediatrycznych z FH.

Niemal wszystkie rozpatrywane powyżej jednostki mają aktualnie wydane pozytywne opinie w sprawie refundacji leku Repatha w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych. Kilka agencji: AWMMSG, NICE, NCPE oraz SMC wydały rekomendacje warunkowe, dopuszczające użycie leku Repatha pod warunkiem zastosowania instrumentów podziału ryzyka.

W Polsce lek jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)” – wyłącznie w populacji dorosłych pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią oraz dorosłych chorych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Komparatory

Rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego z niepełnoletnimi pacjentami cierpiącymi na FH są w dużej mierze spójne. Każda z organizacji zaleca pacjentom i ich opiekunom prowadzenie zdrowego trybu życia, opartego na dużej ilości ruchu i ubogiej w tłuszcze nasycone i cholesterol, a bogatej w błonnik diecie. Jeśli modyfikacja stylu życia nie wystarczy do obniżenia LDL-C do bezpiecznego poziomu – wdraża się farmakoterapię, a lekiem pierwszego wyboru są statyny (zgodność we wszystkich wytycznych). U pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerującymi statyny, do dyspozycji terapeutycznej jest ezetymib, ewentualnie sole kwasów żółciowych. Wytyczne wskazują na możliwość rozważenia zastosowania inhibitora PCSK9, choć zasady stosowania go w populacji pediatrycznej nie są jasno określone.

Należy jednak podkreślić, że rejestracja ewolokumabu – jedyne z inhibitorów PCSK9 dopuszczonego do stosowania w populacji pediatrycznej HeFH – nastąpiła w listopadzie 2021 roku, z tego też powodu wszystkie wytyczne wydane przed 2022 rokiem nie odnoszą się jeszcze w sposób jednoznaczny do tej terapii (dlatego też jeżeli pojawia się w nich ewolokumab, to jest on wskazywany jako obiecująca opcja terapeutyczna, wykazująca obiecujące wyniki w badaniach klinicznych).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. w leczeniu FH refundowane są statyny (simwastatyna, atorwastatyna i rozuwastatyna) i ezetymib, natomiast w ramach programu lekowego B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25) dorośli pacjenci mają dostęp do alirokumabu, ewolokumabu oraz inklisiranu.

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce ustalono w oparciu o polskie wytyczne oraz o przegląd systematyczny aktualnych praktyk leczniczych dotyczących leczenia FH u dzieci. Lekiem pierwszego wyboru w Polsce są statyny. Wprowadza się je od najniższej dawki (5 mg na dzień), a następnie zwiększa się ją powoli, aż do uzyskania zauważalnego efektu terapeutycznego. W Polsce lekarze mają do dyspozycji cztery statyny: simwastatynę, atorwastatynę, rozuwastatynę i lowastatynę, przy czym ta ostatnia nie jest stosowana u dzieci.

Jeżeli zmiany stylu życia i maksymalne dawki statyn nie pozwalają na osiągnięcie założonych poziomów LDL-C, do terapii włączany jest niekiedy ezetymib. Co istotne, nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego leku u osób < 18 roku życia, chociaż nie ma też danych wskazujących na jakiegokolwiek ryzyko związane z przyjmowaniem tego leku w populacji pediatrycznej. Brak też precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania – dlatego wytyczne wskazują na zasadność przyjęcia analogicznego dawkowania jak dla dorosłych – stałą dzienną dawkę 10 mg.

Dzieci, u których brak jest odpowiedzi na leczenie statynami oraz u tych, które przejawiają nietolerancję na leczenie tą grupą leków, stosuje się ezetymib w monoterapii

Wybór komparatora do analizy

Ze względu na to, że ewolokumab, będący jedynym zarejestrowanym w Unii Europejskiej do leczenia niepełnoletnich pacjentów, w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi

u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu standardowego leczenia hipolipemizującego, nie jest obecnie refundowany w tej populacji, nie ma aktualnie na rynku Polskim żadnego preparatu zajmującego równoległe lub porównywalnie bliskie miejsce w terapii leczenia populacji pediatrycznej cierpiącej na hipercholesterolemię rodzinną. Chorzy Ci pozostają obecnie leczeni nieoptymalnie i nieskutecznie względem osiągnięcia celu terapeutycznego.

Z braku odpowiedników ewolokumabu, mogących ewentualnie zastępować/ naśladować go w dalszym leczeniu dzieci z FH, za komparator zostało uznane zoptymalizowane standardowe leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce, co w praktyce oznacza statyny i/lub ezetymib.

Ewolokumab – analogicznie jak to ma miejsce obecnie w ramach refundacji u pacjentów dorosłych, będzie stanowić terapię add on, tj. stosowaną równoległe do standardowej terapii hipolipemizującej (czyli ang. standard of care, SoC), a jego skuteczność i bezpieczeństwo należy porównać wyłącznie z analogicznym zoptymalizowanym leczeniem hipolipemizującym (SoC). W praktyce oznacza to, że w ramach analizy klinicznej poszukiwane będą badania kliniczne porównujące pacjentów leczonych statynami i/lub ezetymibem w połączeniu z ewolokumabem bądź z placebo:

- Interwencja: SoC + ewolokumab
- Komparator: SoC + placebo

Punkty końcowe

W kwestii skuteczności, rozpatrzone zostaną:

- Zdolność wnioskowanej interwencji do obniżania stężenia LDL-C w surowicy;
- odsetek pacjentów osiągających docelowe poziomy LDL-C;
- wpływ leku na zmianę poziomu innych frakcji lipidowych.

W ocenie bezpieczeństwa przyjęto następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane;
- zgony.

Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi, zostaną włączone w pierwszej kolejności badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT) umożliwiające ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa ewolokumabu w populacji

pediatrycznej FH. W przypadku nieodnalezienia badań typu RCT, do analizy włączone zostaną również badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji oraz badania obserwacyjne.

Do analizy zostaną także włączone badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej ewolokumabu (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w populacji dzieci i młodzieży od 10 r.ż. z HeFH.

2. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) stosowanego w populacji dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH) jest wskazanie kierunków i zakresu oceny technologii medycznej w ramach analiz wchodzących w skład raportu HTA (ang. *health technology assessment*). Dane przedstawione w niniejszym dokumencie posłużą do wykonania analizy klinicznej, ekonomicznej oraz do oceny wpływu wnioskowanego produktu na budżet płatnika.

Rezultatem wykonanej analizy będzie określenie schematu PICOS: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*), który nakreśli ramy przeprowadzenia raportu HTA dla produktu leczniczego Repatha w docelowej populacji chorych.

Przedstawiona analiza decyzyjna zawiera opis problemu zdrowotnego, przegląd aktualnych wytycznych postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń i poziomu ich wiarygodności, przegląd rekomendacji wnioskowanego leku w wybranych agencjach oceny technologii medycznych, opis rozpatrywanego leku wraz z opcjami terapeutycznymi z którymi należy go porównać w ramach HTA oraz zestawienie danych farmakologicznych dotyczących alternatywnych opcji leczenia hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży.

Analiza zawiera również prezentację aktualnego statusu finansowania dostępnych obecnie opcji terapeutycznych przez płatnika publicznego oraz wskazanie propozycji sposobu finansowania wnioskowanej technologii w ramach środków publicznych.

3. Populacja

3.1. Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie obejmuje niepełnoletnich pacjentów od 10 r.ż. do ukończenia 18 r.ż., chorych na rodzinną hipercholesterolemię, którzy mimo otrzymywania zalecanej przez wytyczne standardowej terapii hipolipemizującej, nie osiągają celów terapeutycznych dla tej grupy wiekowej. Szczegółowe kryteria refundacji określają zapisy wnioskowanego programu lekowego (Załącznik 9.1).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu Repatha [1].

3.2. Definicje i klasyfikacja jednostki chorobowej

Hipercholesterolemia to jedno z zaburzeń lipidowych, należące do szerszej grupy zaburzeń określanych ogólnie jako dyslipidemie, czyli stany polegające na występowaniu nieprawidłowego stężenia lipidów i/lub lipoprotein w osoczu krwi. Główne zaburzenia lipidowe to hipercholesterolemia (w tym różne jej typy, scharakteryzowane poniżej), dyslipidemia aterogenna i hipertriglicerydemia. Ogólną charakterystykę każdego z wymienionych zaburzeń podaje Tabela 1.

Tabela 1. Charakterystyka zaburzeń lipidowych [2]

Zaburzenie	Główne parametry charakteryzujące
Hipercholesterolemia	Występowanie w osoczu stężenia TC ≥ 190 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l) lub występowanie stężenia LDL-C przekraczającego wartości zalecane w danej grupie ryzyka sercowo-naczyniowego.
Dyslipidemia aterogenna	Występowanie w osoczu stężenia triglicerydów ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l), niskiego stężenia HDL-C (< 40 mg/dl [< 1 mmol/l] i < 48 mg/dl [$< 1,2$ mmol/l] u kobiet) oraz obecność w surowicy nieprawidłowych cząsteczek LDL, tak zwanych małych gęstych LDL. Stężenie LDL-C może być w tym przypadku prawidłowe lub podwyższone, co określa się wówczas jako dyslipidemię aterogenną mieszaną. Dyslipidemia aterogenna jest ważnym czynnikiem sprzyjającym powstawaniu zmian miażdżycowych w dużych naczyniach (makroangiopatia).
Hipertriglicerydemia	Występowanie w osoczu stężenia triglicerydów > 150 mg/dl ($> 1,7$ mmol/l) przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu LDL-C; przy stężeniu triglicerydów ≥ 800 mg/dl (≥ 9 mmol/l) mówimy o ciężkiej hipertriglicerydemii.

HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-density lipoprotein cholesterol*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-density lipoprotein cholesterol*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*).

Hipercholesterolemię można podzielić na:

- pierwotną:
 - hipercholesterolemia wielogenowa – spowodowaną mutacją wielu genów oraz występowaniem czynników środowiskowych;

- hipercholesterolemia rodzinna (E78.0 – Rodzinna hipercholesterolemia, ang. *familial hypercholesterolemia*, FH) spowodowana mutacją jednego genu:
 - homozygotyczna (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH);
 - heterozygotyczna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH);
- wtórną, będącą wynikiem stosowania leków z grup progestagenów, glikokortykosteroidów, inhibitorów proteaz stosowanych w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV), tiazydowych leków moczopędnych oraz niektórych beta-blokerów). Może być też objawem innych chorób, m.in. nadczynności tarczycy, zespołu nerczycowego lub chorób wątroby przebiegających z cholestazą [3].

3.3. Etiologia i patogenez

Rodzinna hipercholesterolemia to choroba genetyczna dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Heterozygotyczna postać choroby opiera się na odziedziczeniu pojedynczej mutacji genetycznej od jednego rodzica, natomiast homozygotyczna na odziedziczeniu mutacji genetycznej od obojga rodziców [4].

Fenotyp hipercholesterolemii rodzinnej wiąże się z mutacją jednego z 3 genów: genu receptora LDL (ang. *low-density lipoprotein receptor*, LDLR), posiadającego około 1600 różnych mutacji, genu apolipoproteiny B (ApoB) lub genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin kexin 9*). Geny te odpowiadają za metabolizm cholesterolu LDL [5].

U chorych na FH, mutacja genu obniża wydajność receptorów LDL – skutkuje to upośledzonym usuwaniem tej frakcji z krwioobiegu i w konsekwencji odkładaniem się jej na ścianach naczyń krwionośnych i w tkankach. Skumulowany cholesterol LDL może prowadzić do wczesnej miażdżycy, przedwczesnej choroby wieńcowej i zdarzeń układu sercowo-naczyniowego, w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu [6,7].

3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie

Rodzinna hipercholesterolemia to choroba związana ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, objawiająca się przedwczesną chorobowością i śmiertelnością z powodu miażdżycy. Dzieci dotknięte mutacją nie mają jeszcze objawów klinicznych [49], jednak, jeśli nie są leczone, FH doprowadza u nich do wczesnego rozwoju miażdżycy, choroby

niedokrwiennej serca i powiązanych z nią zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu) [6,7,13]

Do objawów hipercholesterolemii rodzinnej należą:

- Bóle dławicowe w klatce piersiowej – rozlany ból, opisywany często jako uczucie „dławienia”, pojawiający się najczęściej po wysiłku, będący objawem miażdżycy naczyń wieńcowych i choroby niedokrwiennej serca.
- Niedokrwienie kończyn – bóle kończyn dolnych i górnych po wysiłku, a w zaawansowanych stanach także w spoczynku.
- Objawy neurologiczne – miażdżycza tętnic szyjnych prowadzi do objawów takich jak zawroty głowy, zasłabnięcia, a także wiąże się z ryzykiem udaru niedokrwiennego.
- Nawracające zapalenia i dolegliwości bólowe ze strony ścięgna Achillesa, rzadziej innych ścięgien, wywołane drażniącym działaniem złogów cholesterolu ułożonych na ścięgnach i strukturach otaczających kość. Guzki te działają drażniaco i mogą wyzwać proces zapalny w zaatakowanej okolicy.
- Kępki żółte – złogi cholesterolu odkładające się na skórze łokci, kolan, pośladków, na ścięgnach i wokół oczu. Zmiany mogą mieć charakter plam lub nieco większych guzków skórnych, nazywanych żółtakami, które najczęściej lokalizują się nad dużymi stawami i pojawiają się stopniowo. Żółtaki powstają z wiekiem, ostatecznie dają się zauważyć u około 75% osób z HeFH.
- Rąbek starczy rogówki – biaława „obwódka starcza” na oku, powstała w wyniku kumulacji lipidów w obrębie struktur oka. Objaw ten występuje u ok. 30% pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną przed 50 rokiem życia [4,6].

Choroba występuje w dwóch genotypach: heterozygotycznej, gdy dziecko odziedziczy pojedynczy zmutowany gen od jednego z rodziców oraz homozygotycznej, gdy odziedziczy odpowiednio po jednym zmutowanym genie od każdego rodzica [13]. Szacuje się, że około 0,28% do 0,36% (lub około 1 na 300 do 1 na 400) dzieci jest dotkniętych FH, przy czym HeFH stanowi zdecydowaną większość przypadków [17,18,67].

Dzieci z HeFH zazwyczaj mają poziomy LDL-C około 2-3 razy wyższe niż normalny zakres tej frakcji u osobników bez mutacji [9,12]. Często nie występują u nich jeszcze objawy kliniczne choroby, można już jednak zidentyfikować pewne subkliniczne symptomy przedwczesnej miażdżycy, wynikające z wczesnej ekspozycji na wysokie poziomy LDL-C [13,70,71]. Wyniki wielu badań wykazały, że dzieci z FH już w wieku 8-10 lat mają zauważalnie grubszą błonę wewnętrzną i środkową tętnicy szyjnej, cIMT (główny marker obecności miażdżycy tętnic) niż ich zdrowe rodzeństwo czy inne zdrowe grupy kontrolne [50,49,72,12]. Inne badania wykazały,

że oprócz cIMT, u dzieci z FH często występują również dysfunkcje śródbłonna i markery stanu zapalnego [50].

W przypadku braku zastosowania odpowiedniej interwencji obniżającej poziomu LDL-C, dzieci z HeFH mają znacznie zwiększone ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej po 20 roku życia, a w połowie 30 dekady życia (około 20 lat wcześniej niż zdrowy rówieśnik) osiągają obciążenie LDL-C przekraczające próg dla choroby wieńcowej [49,73,74,12]. Szacuje się, że u 50% nieleczonych mężczyzn i 20% nieleczonych kobiet z FH rozwinie się śmiertelna choroba wieńcowa serca już przed 60 rokiem życia [7]. W dużym badaniu obserwacyjnym pacjentów z HeFH w rejestrze Simona Broome'a w Wielkiej Brytanii, zauważono, że względne ryzyko śmiertelnego incydentu wieńcowego wzrosło 125-krotnie u kobiet w wieku od 20 do 39 lat i 48-krotnie u mężczyzn w wieku od 20 do 39 lat, w porównaniu z ogólną populacją Anglii i Walii [69]. U wszystkich pacjentów z HeFH ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego wynosi ok. 88% i doświadczają oni średnio prawie cztery razy więcej zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu swojego życia w porównaniu z pacjentami o podobnym profilu ryzyka bez obciążenia genetycznego FH [14,15,16].

U dzieci z homozygotyczną postacią choroby poziom LDL-C jest nawet 6 do 10 razy wyższy niż normalny poziom tej frakcji lipidów u dzieci nieobciążonych FH. Zazwyczaj doświadczają one poważnych objawów klinicznych już w dzieciństwie (zmiany skórne lub ścięgien, tzw. żółtaki pojawiają się u nich nawet przed 10 rokiem życia, następnie, jeszcze przed 20 rokiem życia postępuje choroba wieńcowa). Brak zapewnienia skutecznego leczenia powoduje, że dziecko z homozygotyczną FH na ogół nie dożywa 30 roku życia [8,9,68].

Długoterminowe (20-letnie) obserwacje dotyczące 214 dzieci z FH wykazały, że rozpoczęcie leczenia hipolipemizującego w dzieciństwie spowalnia postęp cIMT i może skutkować mniejszą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów sercowych [12]. W badaniu oceniającym wpływ leczenia hipolipemizującego (tu: statyn) na rodziców i ich dzieci z FH w perspektywie wielu lat okazało się, że częstość zgonów sercowych była istotnie wyższa u rodziców (n=156), którzy nie otrzymywali w dzieciństwie terapii hipolipemizującej statyną, w porównaniu z ich chorym potomstwem leczonym od dzieciństwa (odpowiednio 7% vs 0%) [12].

Łącznie dostępne dowody wyraźnie wskazują, że rozwój blaszki miażdżycowej rozpoczyna się we wczesnym okresie życia i podkreślają znaczenie rozpoczęcia skutecznej terapii hipolipemizującej już w dzieciństwie. Udowodniono, że rozpoczęcie leczenia we wczesnym dzieciństwie (w przeciwieństwie do czekania do dorosłości) jest niezwykle ważne, aby nie dopuścić do silnego obciążenia frakcją LDL-C u osób dotkniętych FH [73]. Podwyższony poziom LDL-C jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka, a jeśli zostanie zdiagnozowany

i leczone we wczesnym dzieciństwie, osoby z FH mogą mieć normalną oczekiwaną długość życia [13]. Badania konsekwentnie wykazują, że część dzieci z FH nie jest w stanie osiągnąć zalecanych w wytycznych docelowych wartości LDL-C pomimo rutynowej dostępności statyn i ezetymibu [51,52,53,54,75].

Ze względu na to, dostęp dzieci z FH do nowego, skutecznego leku jakim jest ewolokumab powinien być traktowany priorytetowo, aby zapobiegać wczesnemu rozwojowi CHD oraz przedwczesnej zachorowalności i śmierci.

3.5. Epidemiologia

3.5.1. Chorobowość

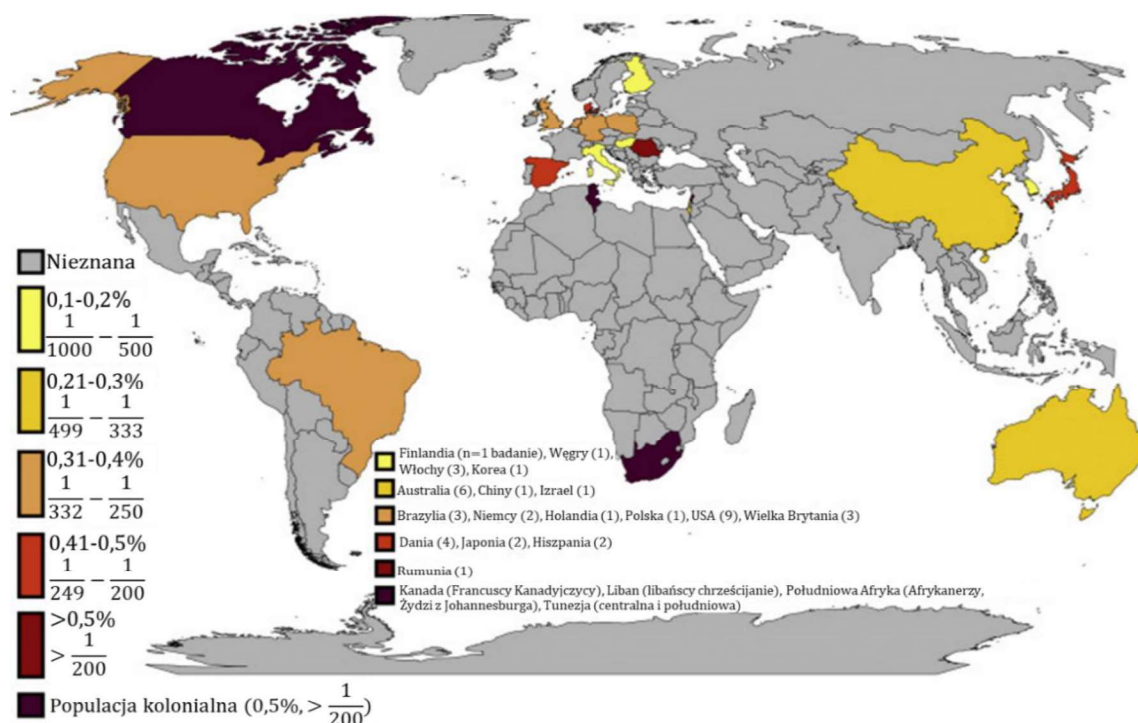
Świat

Hipercholesterolemia rodzinna jest najczęstszym autosomalnym dominującym zaburzeniem genetycznym. Szacuje się, że obecnie na całym świecie żyje ok. 30 milionów ludzi z tą chorobą, w tym szacunkowo 6,8-8,5 miliona dzieci i młodzieży [17,36]. Najczęstszą jej postacią jest forma heterozygotyczna, której chorobowość na świecie szacuje się ogólnie na 1:200-1:500 osób, a dwie szczegółowe metaanalizy przeprowadzone w 2020 roku wykazały poziom chorobowości HeFH w populacji ogólnej 1:313 [18] oraz 1:311 [17]. Homozygotyczna postać choroby występuje sporadycznie (około 1:160 000-1:300 000) i jest zaliczana do chorób rzadkich [19].

Cechą chorób genetycznych jest skłonność do koncentracji ich występowania w środowiskach, w których pula genowa ulega stosunkowo niewielkiemu mieszaniu z genami obcych populacji. Zasada ta potwierdza się również w przypadku rodzinnej hipercholesterolemii: Afrykanerzy, Tunezyjczycy, libańscy chrześcijanie, Żydzi aszkenazyjscy i Kanadyjczycy pochodzenia francuskiego prezentują znacznie podwyższoną chorobowość (nawet 1:67), co jest wynikiem tego, że ich przodkowie wywodzili się z niewielkich grup kolonialnych [4].

Szacunkowe rozpowszechnienie FH w poszczególnych krajach przedstawia Rysunek 1.

Rysunek 1. Szacunkowa chorobowość hipercholesterolemii rodzinnej na świecie [2]



Polska

W Polsce częstość występowania FH szacuje się na ok. 1:250. W metaanalizie sześciu badań klinicznych (POL-MONICA Kraków, POL-MONICA Warszawa, WOBASZ, Pilot HAPIEE, HAPIEE, NATPOL 2011), korzystając z kryteriów holenderskich, określono rozpowszechnienie FH w Polsce [20]. Na podstawie wyników metaanalizy, do której włączono wyniki 37 889 osób dorosłych (20-79 r.ż.) stwierdzono, że częstość występowania FH w Polsce szacuje się na 1:188 – 1:361, co daje średnią chorobowość na poziomie 1:250 [20]. Ekspertki szacują, że w Polsce jest ok. 160 000 – 200 000 chorych z FH [20,62]. Zauważono, że FH częściej występowała u kobiet, niż u mężczyzn oraz że największą chorobowość u mężczyzn odnotowano w grupie wiekowej 45-54 lata, a u kobiet w grupie 55-64 lata [20].

Dzieci i młodzież

Jako choroba wrodzona, FH przejawia zbliżony poziom chorobowości we wszystkich grupach wiekowych: w 2020 roku opublikowano przegląd systematyczny z metaanalizą, oparty na 42 badaniach klinicznych z całego świata, do którego włączono łącznie ok. 7,3 miliona osób. Wykazał on zbliżone odsetki pacjentów obciążonych mutacją wśród dzieci i dorosłych – odpowiednio 1:364 i 1:303 a różnica między tymi poziomami była nieistotna statystycznie [18]. Mając na względzie te wyniki przyjmuje się, że chorobowość FH w populacji pediatrycznej

będzie taka sama jak u dorosłych (w Polsce średnio 1:250 [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.2. Śmiertelność

Wyniki badania obserwacyjnego, do którego włączono 83 dorosłych pacjentów z heFH i 83 osoby zdrowe do grupy kontrolnej, wykazały, że osoby chore na hipercholesterolemię rodzinną mają większe ryzyko śmierci z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*, CVD) niż pacjenci bez obciążenia mutacjami genetycznymi powodującymi FH (59,7% vs 37,4%). Wskaźnik ryzyka śmierci z powodu CVD w czasie był 2,85 razy wyższy u osób z FH, a szacowana długość życia nieleczonych pacjentów była nawet o 20-30 lat krótsza, niż u osób zdrowych. Co istotne, w badaniu tym wszyscy pacjenci z HeFH byli leczeni statynami (średnia wieku rozpoczęcia terapii statynami u tych pacjentów to 32,8 lat). Przytoczone wyniki wskazują więc, że pomimo stosowania standardowego leczenia hipolipemizującego z użyciem statyn, pacjenci z FH są nadal obarczeni istotnie wyższym ryzykiem zgonu z powodu CVD niż osoby zdrowe. Jest to spowodowane skumulowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, wynikającym z wieloletniego oddziaływania wysokich stężeń LDL-c na ich naczynia krwionośne (od urodzenia) i niezyskiwaniem przez nich celów terapeutycznych przy stosowaniu jedynie standardowego leczenia hipolipemizującego, co uwidacznia istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną w zakresie potrzeby zapewnienia dostępu do inhibitorów PCSK9, stanowiących najskuteczniejsze leczenie hipolipemizujące [21]. W badaniu oceniającym wpływ leczenia hipolipemizującego (tu: statyn) na rodziców i ich dzieci z FH w perspektywie wielu lat okazało się, że częstość zgonów sercowych była istotnie wyższa u rodziców (n = 156), którzy nie otrzymywali w dzieciństwie terapii hipolipemizującej statyną, w porównaniu z ich chorym potomstwem leczonym od dzieciństwa (odpowiednio 7% vs 0%) [12].

Należy tu zaznaczyć, że najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce są właśnie choroby układu krążenia. Stanowiły one, według wstępnych danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) na temat przyczyn zgonów w 2021 roku ok. 35% wszystkich zgonów (180 tys. osób) w naszym kraju [22]. Przy tak wysokim odsetku zgonów zasadne jest wprowadzanie skutecznych sposobów walki z problemami kardio-waskularnymi w całej populacji.

Dzięki wczesnej identyfikacji osób z FH już w okresie dzieciństwa i wprowadzeniu efektywnej modyfikacji stylu życia oraz farmakoterapii można istotnie zmniejszyć częstość incydentów sercowo-naczyniowych w życiu dorosłym i osiągnąć oczekiwaną dla populacji długość życia [23].

3.5.3. Wykrywalność

Pomimo dużej częstości występowania FH (na całym świecie jest około 30 mln chorych), średnia wykrywalność osób z mutacją nie przekracza 1% w skali globalnej [17]. Są wyjątkowe kraje, jak Holandia czy Norwegia, w których wprowadzono program badań przesiewowych w kierunku FH i wykrywalność wynosi tam nawet 70% [13]. Ogromna większość krajów jednak nie wykonuje takich badań rutynowo: w metaanalizie wykonanej w 2020 roku okazało się, że tylko siedemnaście krajów (9% wszystkich państw świata) ma dane dotyczące występowania FH w swojej populacji ogólnej [17].

W Polsce wykrywalność HeFH jest wciąż niska, szacuje się ją bowiem na 1-5%: prof. Maciej Banach, przewodniczący Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego powiedział na debacie eksperckiej w 2018 roku, że w Polsce tylko ok. 1-2% chorych na HeFH jest zdiagnozowanych [25]. Według danych globalnego rejestru hipercholesterolemii rodzinnej Europejskiego Towarzystwa Miażdżycy w Polsce wykrywalność FH szacuje się na 5% [24]. Na podstawie realizacji programu lekowego B.101, obejmującego leczenie FH, prof. dr hab. n. med. Jarosław Kaźmierczak, kierownik Kliniki Kardiologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie i konsultant krajowy w dziedzinie kardiologii uważa, że w Polsce zdiagnozowanych jest około 2-3% pacjentów [26]. Na podstawie powyższych opinii ekspertów można oszacować, że średnia zapadalność na FH w Polsce jest równa ok. 3%, [REDACTED]

Powodem niskiej wykrywalności FH jest przede wszystkim brak badań przesiewowych i niska świadomość społeczna. Wiek pacjenta w momencie diagnozy wynosi w Polsce średnio 41 lat [24]. Następuje więc to najczęściej powyżej wieku, kiedy u nosiciela mutacji FH zaczynają się kliniczne objawy choroby wieńcowej (średnio po 35 r.ż.). Z praktyki klinicznej wynika, że lipidogram i diagnostyka w kierunku FH w Polsce jest wykonywana najczęściej dopiero po pierwszym incydencie sercowo-naczyniowym (tj. np. zawał, rewaskularyzacja), a więc pacjenci zaczynają otrzymywać leczenie hipolipemizujące dopiero w prewencji wtórnej [20]. Badania poziomu cholesterolu zalecane są w naszym kraju dopiero od 18 r.ż., dlatego wykrywalność rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży w Polsce jest jeszcze niższa, niż w przypadku dorosłych [20], [REDACTED]

3.5.4. Liczba chorych na FH w Polsce

Na podstawie danych o częstości występowania FH w Polsce określono prawdopodobną liczbę chorych na tą chorobę w naszym kraju, jaka jest spodziewana w 2023 roku. Jako liczbę ludności w Polsce przyjęto prognozowaną populację na 2023 wg danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [28]. Mając na uwadze niską wykrywalność choroby w Polsce (od 1 – 5% - średnio 3%) [33] i jeszcze niższą jej wykrywalność w populacji dzieci i młodzieży, [REDACTED]

Populacja	Chorobowość [20]	Liczebność populacji [28]	Liczba chorych na FH	Prognozowana liczba zdiagnozowanych chorych na FH
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

FH – hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial hypercholesterolemia*);.

Poniżej zestawiono także udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia [29] dane o liczbie chorych na hipercholesterolemię czystą wg kodu ICD-10: E78.0 (kod ten zawiera hipercholesterolemię rodziną – E78.01) jako rozpoznanie główne w latach 2018-2021. Są to pacjenci, którym udzielono świadczeń w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Jest to więc szersza populacja niż sama hipercholesterolemia rodzinna – niestety płatnik publiczny nie dysponuje danymi dla 5-znakowego kodu ICD-10 dedykowanemu FH (E78.01) – takie dane nie są sprawozdawane.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

FH – hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial hypercholesterolemia*);.

3.6. Jakość życia

Jakość życia osób chorych na FH zależy głównie od skuteczności prowadzonego leczenia: na podstawie wywiadów przeprowadzonych wśród duńskich pacjentów z FH stwierdzono, że duży wpływ na jakość zdrowia psychicznego nosicieli mutacji ma osiągnięcie zadowolających wyników leczenia [30]. Pacjenci leczeni skutecznie postrzegają swoją chorobę jako mało

szkodliwą, natomiast osoby, u których leczenie okazało się nieefektywne, odczuwają ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej i boją się śmierci w młodym wieku. Różnice pomiędzy grupami pacjentów występują również w trosce o potomstwo. Osoby osiągające cele terapeutyczne wierzą, że ich dzieci zostaną wcześniej zdiagnozowane i w razie potrzeby, otrzymają skuteczne leczenie; pacjenci leczeni nieskutecznie martwią się o przyszłość swoich potomków [30]. Nie bez znaczenia pozostaje zaobserwowany fakt, że wśród pacjentów z niezadowolającymi wynikami leczenia pojawia się poczucie winy, że sami ponoszą odpowiedzialność za swój poziom cholesterolu i że powinni znacznie bardziej starać się go zmniejszyć (metodami nefarmakologicznymi), co wzmacnia w nich poczucie samo niezadowolenia, mimo pouczeń lekarzy, że nie mają na to wpływu [30].

Do postrzegania swojego leczenia jako skuteczne oprócz stosowania właściwej farmakoterapii konieczny jest również zdrowy tryb życia. Zdaje się mieć on istotny wpływ na postrzeganie swojego stanu zdrowia jako bardzo dobry (*optimal* wg oryginalnej publikacji). W badaniu kohortowym, opartym na grupie 1321 pacjentów z mutacją powodującą FH i 626 osobach zdrowych, wykonanym w Hiszpanii wykazano, że osoby chore w wieku ≥ 55 lat mają znacznie lepszą samoocenę zdrowia, niż ich zdrowi rówieśnicy w tym samym wieku. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że osoby z FH prowadzą zdrowszy tryb życia w porównaniu z grupą kontrolną – mniej palą oraz częściej ćwiczą a różnice te są istotne statystycznie [29]. Czynniki istotnie obniżającymi jakość życia związaną ze zdrowiem w grupie pacjentów z FH (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) była obecność choroby wieńcowej, ale także żółtaków, skorelowanych jak się okazało silnie z problemami natury estetycznej a także z poczuciem zaawansowanego stopnia choroby [29].

Podsumowując powyższe badania należy stwierdzić, że obecność FH nie wpływa istotnie na obniżenie jakości życia pacjenta tylko wtedy, gdy ma on poczucie skutecznego leczenia i nie występują u niego aktualnie poważne zaburzenia wynikające z przebiegu choroby (przede wszystkim CVD, ale również zaawansowany *xanthomonas*). Stwierdzono, że u ponad połowy osób leczonych z powodu FH, u których nie udaje się osiągnąć zamierzonych celów terapeutycznych, HRQoL jest obniżone. Pacjenci, którzy przeżyli incydent sercowo-naczyniowy, cierpią z powodu zarówno ostrego, jak i długoterminowego obniżenia HRQoL [76], w tym spadku mobilności i funkcjonalności oraz zwiększonego lęku, depresji, zmęczenia i dysfunkcji seksualnych [77,78,80]. Stwierdzono, że spadki HRQoL (zwłaszcza funkcjonowania emocjonalnego i społecznego) spowodowane zawałem serca utrzymują się długo po początkowym zdarzeniu, szczególnie u młodszych pacjentów [78,79]. Generuje to dużą potrzebę poprawy sposobów leczenia w celu zmniejszenia ciężaru choroby (tzw. *disease burden*) odczuwanego przez pacjenta.

Powyższe dowody dotyczą pacjentów dorosłych z FH, gdyż nie znaleziono badań opisujących jakość życia dzieci z FH. Prawdopodobnie badania takie wcale nie były prowadzone, ze względu na częsty brak objawów fizykalnych w tej populacji chorych (w przypadku pacjentów z HeFH), a co za tym idzie, braku odczuwalnego wpływu istnienia choroby na jakość życia niepełnoletnich pacjentów. Mimo, że w okresie dzieciństwa FH nie wpływa bezpośrednio na QoL, to wczesna diagnoza i wdrożenie skutecznego leczenia istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia CVD i innych objawów FH po osiągnięciu pełnoletności, co jak opisano powyżej wiązałoby się już z obniżeniem jakości życia, wynikającym chociażby z odczuwania stresu, związanego z następstwami FH, a także ich wystąpienia [33].

3.7. Konsekwencje społeczno-ekonomiczne

Konsekwencje społeczno-ekonomiczne hipercholesterolemii rodzinnej to przede wszystkim zwolnienia lekarskie pacjentów oraz śmierć we wczesnym wieku produkcyjnym. Zdarzenia te wynikają głównie z powikłań sercowo-naczyniowych u osób chorych na FH ich przyczyną jest zwykle zbyt późna diagnoza (lub jej całkowity brak), a także nieefektywne (lub niewystarczające skuteczne) leczenie [31].

Wyniki australijskiego badania dotyczącego oszacowania ekonomicznego wpływu FH na produktywność, pokazały, że w 2017 roku nawet 51 587 osób w wieku produkcyjnym w Australii (0,33%) miało FH. Na podstawie zastosowanego modelu określono, że 2950 z tych osób doświadczy śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych podczas swojego założonego stażu pracy, co będzie skutkowało stratą w sumie 24 727 lat życia (a konkretnie 24 954 lat życia, jeśli dodatkowo skorygujemy je o produktywność, ang. *productivity-adjusted life years*, PALYs). Wygeneruje to 5,23 miliardów dolarów australijskich (AUD) utraconego produktu krajowego brutto, dając średnią ponad 100 tys. AUD straty na osobę [31].

Ekspertki zgromadzeni na konferencji *Priorytety w ochronie zdrowia* odbywającej się w Warszawie w 2022 roku stwierdzili, że w Polsce (w tym również w środowisku lekarskim) mało osób jest świadomych pierwszych wskazań do diagnostyki w kierunku FH tj. incydentów sercowo-naczyniowych we wczesnym wieku wśród krewnych. Przyczyną zawałów mięśnia sercowego i przedwczesnej śmierci wśród pacjentów jest także niechęć chorych do przyjmowania statyn, wynikająca z fałszywej opinii w społeczeństwie o ich szkodliwości. Podczas debaty *Diagnostyka i leczenie zaburzeń lipidowych w Polsce*, odbywającej się w ramach wspomnianej konferencji, eksperci podkreślili, że za słabą wykrywalność hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce i związane z nią powikłania sercowo-naczyniowe odpowiada przede wszystkim niewystarczająca diagnostyka. Szersza diagnostyka w kierunku

FH i następnie jej prawidłowe leczenie przyczyniłyby się do zmniejszenia konsekwencji społeczno-ekonomicznych wynikających z hipercholesterolemii rodzinnej w naszym kraju [26].

3.8. Diagnostyka

Do diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej przeznaczone są poniższe kryteria: brytyjskie kryteria Simon-Broome, amerykańskie kryteria MEDPED (*Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*) i holenderskie kryteria DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*) [10,32,33].

Charakterystykę powyższych kryteriów w odniesieniu do oceny dzieci i młodzieży przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne FH stosowane u dzieci i młodzieży [10,32,33]

Skala	Kryteria diagnostyczne
Simon-Broome (wiek <16 lat)	<p>Potwierdzona FH:</p> <ul style="list-style-type: none"> LDL-C >155 mg/dl (4,0 mmol/l) lub TC >260 mg/dl (6,7 mmol/l), oraz objawy fizyczne (żółtaki ścięgien) u krewnego I-go stopnia (≤60 lat) lub krewnego II-go stopnia (≤50 lat) i/lub badania genetyczne potwierdzające obecność mutacji <p>Możliwa FH</p> <ul style="list-style-type: none"> LDL-C >155 mg/dl (4,0 mmol/l) lub TC >260 mg/dl (6,7 mmol/l), oraz zawał mięśnia sercowego u krewnego I-go stopnia (≤60 lat) lub krewnego II-go stopnia (≤50 lat) i/lub podwyższony TC >290 mg/dl (7,5 mmol/l) u dorosłych krewnych I-go lub II-go stopnia lub TC >260 mg/dl (6,7 mmol/l) u dziecka, brata albo siostry (<16 lat)
MEDPED (wiek <18 lat)	<ul style="list-style-type: none"> Krewni I-go stopnia: <ul style="list-style-type: none"> LDL-C >155 mg/dl (4,0 mmol/l) lub TC >260 mg/dl (6,7 mmol/l) Krewni II-go stopnia: <ul style="list-style-type: none"> LDL-C >165 mg/dl (4,3 mmol/l) lub TC >230 mg/dl (5,9 mmol/l) Krewni III-go stopnia: <ul style="list-style-type: none"> LDL-C >170 mg/dl (4,4 mmol/l) lub TC >240 mg/dl (6,2 mmol/l) Populacja ogólna: <ul style="list-style-type: none"> LDL-C >200 mg/dl (5,2 mmol/l) lub TC >270 mg/dl (7,0 mmol/l)
DLCN (brak kryteriów wiekowych)	<p>Na podstawie całkowitego wyniku z kryteriów poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wywiad rodzinny <ul style="list-style-type: none"> Krewny I-go stopnia z przedwczesną CVD i/lub z LDL-C >95. centyla (190 mg/dl - 5,0 mmol/l): 1 punkt Krewny I-go stopnia z żółtakami ścięgien i/lub <18. rż. z LDL-C >95. centyla (155 mg/dl - 4,0 mmol/l): 2 punkty Osobniczy wywiad chorobowy <ul style="list-style-type: none"> Przedwczesna CVD (przed 55. rż. u mężczyzn i przed 60 rż. u kobiet): 2 punkty Przedwczesna choroba tętnic mózgowych lub obwodowych: 1 punkt Badanie przedmiotowe <ul style="list-style-type: none"> Żółtaki ścięgien: 6 punktów Rąbek starczy rogówki przed 45. rż.: 4 punkty LDL-C <ul style="list-style-type: none"> ≥ 330 mg/dl (≥8,5 mmol/l): 8 punktów 250–329 mg/dl (6,5–8,4 mmol/l): 5 punktów 190–249 mg/dl (5,0–6,4 mmol/l): 3 punkty 155–189 mg/dl (4,0–4,9 mmol/l): 1 punkt Badanie DNA <ul style="list-style-type: none"> Mutacja genu LDLR, ApoB lub PCSK9: 8 punktów

ApoB - Apolipoproteina B; CVD - Choroba sercowo-naczyniowa (ang. *Cardiovascular disease*); DLCN - Holenderska skala oceny hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *Dutch Lipid Clinic Network*); DNA - Kwas dezoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*); FH - hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-density lipoprotein cholesterol*); LDLR - Receptor dla cholesterolu o małej gęstości (ang. *Low-density lipoprotein receptor*);

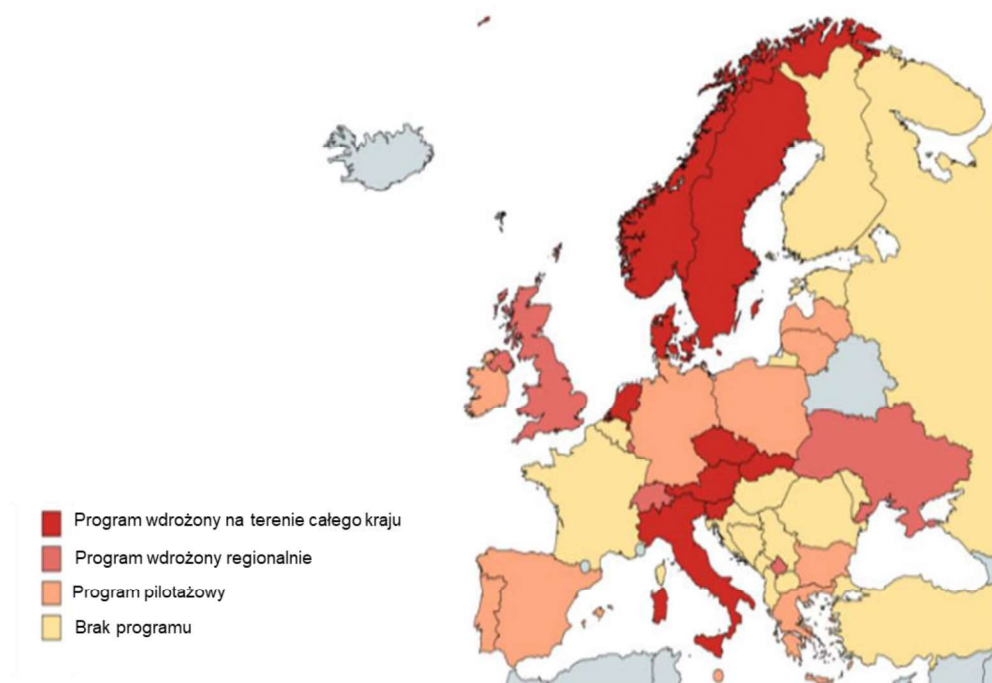
MEDPED - Organizacja wspierająca osoby chore na FH (ang. *Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin 9*); TG – Trójglicerydy.

W niektórych krajach Europy (m.in. w Austrii, Czechach) prowadzone są tzw. kaskadowe badania przesiewowe w kierunku FH u wszystkich dzieci, których krewni mają rozpoznaną hipercholesterolemię. W niektórych krajach takie badania prowadzone są tylko regionalne (Wielka Brytania, Ukraina) lub jako badania pilotażowe (Niemcy, Hiszpania) [57]. Również w Polsce, w latach 2019-2022 osiem województw¹ było objętych Ogólnopolskim Programem Profilaktyki w Zakresie Miażdżycy Tętnic i Chorób Serca KORDIAN, którego głównym celem było poprawienie świadomości oraz stopnia wykrywania chorób układu sercowo-naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem identyfikacji pacjentów obciążonych genetycznie FH. W tym pilotażowym programie, przy użyciu diagnostyki kaskadowej wykonywano testy w kierunku FH również u dzieci, których rodzice zostali zdiagnozowani jako nosiciele mutacji [66].

Diagnostyka kaskadowa polega na badaniu genetycznym wszystkich krewnych pierwszego stopnia pacjenta, u którego rozpoznano chorobę. Wyszukuje się nosicieli mutacji odpowiedzialnych za hipercholesterolemię, bez względu na stężenie cholesterolu w ich krwi. Jest to metoda bardzo skuteczna, wykrywająca wielu chorych – według specjalistów prawdopodobieństwo przekazania choroby w rodzinie wynosi 50%, dlatego wśród krewnych pacjenta zawsze będzie wiele osób dotkniętych mutacją. Zdiagnozowanie FH u dziecka może prowadzić do wykrycia choroby u jego młodych rodziców a to pozwoli na zastosowanie wczesnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych lub ewentualne wczesne wdrożenie leczenia również u nich [35]. Szczegółowe dotyczące wykorzystania badań kaskadowych w krajach Europy pokazuje Rysunek 2.

¹ kujawsko-pomorskie, pomorskie, warmińsko-mazurskie, mazowieckie, łódzkie, małopolskie, świętokrzyskie i podkarpackie

Rysunek 2. Realizacja programu kaskadowych badań przesiewowych w kierunku FH w Europie [57].



FH – hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial hypercholesterolemia*).

W ramach przeglądu systematycznego Jahn 2022 [58] zidentyfikowano analizy typu koszty-efektywność oceniające opłacalność zastosowania badań przesiewowych w kierunku FH. Oceniano różne rodzaje metod przesiewowych (kaskadowe, screening uniwersalny, screening oportunistyczny – wykonywany *post hoc* w przypadku incydentów sercowo-naczyniowych, lub kombinacja np. testów genetycznych i kryteriów klinicznych) a badania przeprowadzono w Europie (m. in. w Polsce), Stanach Zjednoczonych oraz Australii. Wyniki wskazały na opłacalność badań przesiewowych FH przy progu opłacalności poniżej 40 000 EUR/QALY. W przypadku Polski, przykładowo powszechne testowanie dzieci w wieku 6 lat przy użyciu testów genetycznych prowadziło do inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) na poziomie 1 040 EUR/QALY, czyli jest to strategia wysoce kosztowo efektywna. [58]

Skutecznym narzędziem diagnostycznym hipercholesterolemii rodzinnej może być też znacznie tańsze badanie poziomu cholesterolu u dzieci – taka praktyka jest stosowana np. w Słowenii, gdzie wprowadzono obowiązkowe badania poziomu cholesterolu całkowitego u dzieci od 5 r.ż. [57].

Według wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce w 2021 roku, diagnostykę dzieci w kierunku HeFH należałoby rozpocząć w wieku 5 lat, a w przypadku podejrzenia HoFH nawet wcześniej. Dlatego tak istotne wydaje się wdrożenie konieczności oznaczania LDL-C w bilansie dziecka – najpóźniej 6-latka. Niestety dotychczasowe starania,

aby wprowadzić takie zmiany w Polsce, nie zakończyły się sukcesem. Obecnie diagnostykę choroby u dzieci i młodzieży w Polsce wykonuje się na podstawie stężenie LDL-C przekraczającego normę dla danego wieku i badania DNA w kierunku mutacji genów LDLR, ApoB lub PCSK9 [33].

3.9. Leczenie

Rozpoczęcie leczenia FH powinno nastąpić od razu po ustaleniu diagnozy. Zwykle rozpoczyna się ono od korekcji modyfikowalnych czynników takich jak dieta i zwiększenie aktywności fizycznej. Pomimo tego, że zdrowa dieta jest koniecznością, obecnie traktowana jest bardziej jako integralna część całego procesu leczenia niż sama w sobie wystarczająca metoda, jak to miało miejsce w przeszłości, kiedy to zawsze zalecano kilka miesięcy terapii dietetycznej zanim przystąpiono do farmakoterapii. Obecnie takie podejście nadal bywa stosowane przez część klinicystów, jednak najczęściej w przypadku pacjentów z FH (ze względu na bardzo wysokie stężenia LDL-c obserwowane u tych pacjentów) dopiero wdrożenie skutecznej farmakoterapii pozwala na zauważenie pierwszych efektów klinicznych [33,36].

Lekiem pierwszego wyboru w terapii hipercholesterolemii rodzinnej są statyny. Jeśli efekt uzyskany przy ich pomocy jest niewystarczający, wdraża się politerapię z ezetymibem. Pacjenci, którzy nie tolerują tej grupy leków, podlegają monoterapii ezetymibem [33,36], rzadziej sięga się po fibraty [38].

Dorośle osoby z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, obciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka tj. np. cukrzyca, otyłość czy nadciśnienie, są leczone inhibitorami PCSK9 (ewolokumab, alirokumab) oraz inkisiranem² [33]. Zalecenia takiej długoterminowej profilaktyki wtórnej powstały na podstawie wyników klinicznych uzyskanych w randomizowanych badaniach FOURIER oraz ODYSSEY Outcomes, w których oceniano wpływ inhibitorów PCSK9 na dorosłych pacjentów z dyslipidemią (w tym także FH, z miażdżycą tętnic lub innym dużym czynnikiem ryzyka) [33].

Prewencję pierwotną prowadzoną przy pomocy inhibitorów PCSK9 można również wdrożyć u dorosłych pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka nawet przy braku zdiagnozowanego FH, jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu (należy to zrobić bez zwłoki, już po 4-6 tygodniach w przypadku

² alirokumab, ewolokumab oraz inkisiran dostępne są w programie lekowym **B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)**, dedykowanym pacjentom dorosłym z FH oraz pacjentom po zawale z dodatkowymi czynnikami ryzyka, mających poziom LDL-C >100mg/dl pomimo stosowania standardowego leczenia hipolipemizującego

nieosiągnięcia celu terapeutycznego w terapii skojarzonej prowadzonej za pomocą leków pierwszego wyboru) [33].

Do obniżania poziomu LDL-C u pacjentów z FH wytyczne zalecają również stosowanie soli kwasów żółciowych, a w bardzo ciężkich przypadkach, tj. przede wszystkim u pacjentów z mutacją homozygotyczną – nierefundowane w Polsce lomitapid lub ewinakumab, ewentualnie mechaniczny zabieg aferezy.

W leczeniu **dzieci** z FH wymagane jest podejście multidyscyplinarne, obejmujące właściwą edukację, dużą aktywność fizyczną połączoną z dietą niskotłuszczową, w końcu leczenie farmakologiczne. Cały proces powinien być prowadzony przy udziale endokrynologa dziecięcego, diabetologa, dietetyka klinicznego a także, co bardzo wskazane, psychologa [36].

W Polsce celem leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży jest uzyskanie stężenia **LDL-C <130 mg/dl** (<3,4mmol/l, <95percentyla) lub jego **obniżenie o 30–50%**. U dzieci z FH i cukrzycą lub z FH i wywiadem rodzinnym wskazującym na chorobę wieńcową przed 40 roku życia u bliskiego krewnego zalecane jest z kolei uzyskanie stężenia **LDL-C <100 mg/dl** (<2,6 mmol/l) lub co najmniej **redukcja o 50%** [33].

Leczenie dzieci z FH jest trudne. Niskie dawki statyn, powolne zwiększanie stężeń leków w organizmie, niedostateczna skuteczność, niższa niż u dorosłych, klasycznego leczenia hipolipemizującego u dzieci i młodzieży sprawiają, że obecnie stosowane leczenie często nie jest na tyle skuteczne, by osiągnąć cel terapeutyczny dla stężenia LDL-C s [33]. Badania oparte na populacjach dzieci z FH zgodnie wykazują, że część dzieci z tą chorobą nie jest w stanie osiągnąć zalecanych w wytycznych docelowych wartości LDL-C pomimo rutynowej dostępności statyn i ezetymibu: pediatryczne rejestry FH w Wielkiej Brytanii oraz Stanach Zjednoczonych podają, że problem dotyczy ponad 23-26% dzieci w wieku ≥10 lat chorych na FH [51,53].

Pierwszym krokiem w leczeniu FH u pediatrycznych pacjentów jest zmiana stylu życia. Bardzo dużą rolę odgrywa tu właściwa edukacja rodziców chorych pacjentów. Dzieciom i młodzieży zalecana jest przede wszystkim zwiększona aktywność fizyczna np. bieganie, pływanie czy jazda na rowerze. Drugim koniecznym elementem jest stosowanie odpowiedniej niskotłuszczowej diety, w tym spożywanie produktów pełnoziarnistych, chudego mięsa, owoców i warzyw oraz ograniczenie soli, cukru i tłuszczów nasyconych. W leczeniu FH ważna jest też odpowiednia ilość snu oraz unikanie siedzącego trybu życia, ponieważ czynniki te korelują z niekorzystnymi zmianami profilu lipidowego [36]. Dieta niskotłuszczowa jest bezpieczna i wskazana dla dzieci z FH już od 2 r.ż., a według najnowszych badań może być

również stosowana u dzieci ≥ 7 miesiąca życia pod nadzorem lekarza [36]. Modyfikacja stylu życia jest niezbędnym elementem procesu leczenia FH, jednak w większości przypadków jest ona dalece niewystarczająca i niezbędne jest wdrożenie farmakoterapii [36].

Pierwszą linią leczenia farmakologicznego dzieci i młodzieży z FH są statyny, które można stosować u pacjentów ≥ 8 r.ż. (coraz więcej danych przemawia za tym, aby ten wiek obniżyć nawet do 6 lat) [36]. Czasem do statyn dodawany jest ezetymib lub znacznie rzadziej, wręcz marginalnie - sole kwasów żółciowych [10,11,13].

Innowacyjnym i wysoce skutecznym lekiem jest ewolokumab, który jest inhibitorem PCSK9, zatwierdzonym przez EMA w 2015 roku do terapii (w połączeniu z statynami) m.in. dzieci powyżej 12 lat, cierpiących na HoFH. Natomiast od 26 listopada 2021 r. rejestracja leku Repatha została poszerzona o populację pacjentów pediatrycznych z HeFH i HoFH od 10 r.ż., co uczyniło ewolokumab jedynym nowoczesnym lekiem hipolipemizującym zarejestrowanym do leczenia pacjentów pediatrycznych z FH (drugi dostępny inhibitor PCSK9 – alirokumab nie jest zarejestrowany w tej populacji).

Ewolokumab był badany w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu HAUSER, które wykazało, że stosowanie go u dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat obniża stężenie LDL-C względnie o 38,3%. Na podstawie wyników tego procesu klinicznego ewolokumab został zaaprobowany przez EMA do leczenia populacji, na której był badany, stając się jednocześnie pierwszym lekiem z grupy inhibitorów PCSK9 dostępnym dla osób poniżej progu dorosłości. Dowiedziono, że lek ten może być bezpiecznie stosowany w populacji dzieci i młodzieży od 10 r.ż., jako opcja terapeutyczna w niewystarczającej skuteczności leczenia statynami z ezetymibem i w przypadku nietolerancji statyn [36,63].

Krótką charakterystykę wymienionych grup leków przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Interwencje stosowane do obniżania poziomu LDL-C u chorych na FH [36,49]

Interwencja	Charakterystyka	Odpłatność dla pacjenta	Uwagi dotyczące populacji pediatrycznej
Środki farmakologiczne			
Statyny	Grupa wielofunkcyjnych organicznych związków chemicznych, hamujących reduktazę 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA), enzym niezbędny do endogennej produkcji cholesterolu. Wpływają na obniżenie stężenia lipidów we krwi, stabilizację blaszek miażdżycowych oraz hamowanie reakcji zapalnych.	Simwastatyna, atorwastatyna, rozuwastatyna, lowastatyna – 30% Pitawastatyna – 100%	Statyny posiadają dopuszczenie do stosowania w populacji pediatrycznej. Dolna granica wieku to odpowiednio: ≥ 10 lat (simwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna, fluwastatyna ^a), ≥ 8 lat (prawastatyna ^a), ≥ 6 lat (rozuwastatyna, pitawastatyna)

Interwencja	Charakterystyka	Odpłatność dla pacjenta	Uwagi dotyczące populacji pediatrycznej
Inhibitory PCSK9	Ewolokumab i alirokumab, ludzkie przeciwciała monoklonalne, uniemożliwiające konwertazie PCSK9 blokowanie receptorów dla LDL-C. Obydwa preparaty są ujęte w programie lekowym B.101 (FH u dorosłych).	Oba leki refundowane obecnie jedynie w populacji dla dorosłych: Ewolokumab – bezpłatny (w programie lekowym) Alirokumab – bezpłatny (w programie lekowym)	Ewolokumab (jako jedyny) jest zarejestrowany przez EMA do leczenia dzieci i młodzieży z HoFH i HeFH od 10 r.ż.
Ewinakumab	Ludzkie przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko rzekomej angiopoetynie 3 (ang. <i>angiopoetin-like 3</i> , ANGPTL3), blokującej lipazę. Znacząco obniża poziom LDL-C, na razie dopuszczony do stosowania u pacjentów z HoFH.	100%	Dopuszczony do leczenia dzieci i młodzieży z HoFH od ≥12 r.ż.
Sole kwasów żółciowych (żywice wiążące kwasy żółciowe)	Sole kwasów organicznych powstających w wątrobie, znane również pod nazwą sekwestranty lub żywice. Ułatwiają rozpuszczanie cholesterolu zawartego w żółci. Nie są często stosowane w leczeniu, gdyż indukują nieprzyjemne dla pacjenta gastryczne efekty uboczne, co pogarsza adherencję leczenia.	100%	Pierwotnie były głównym kandydatem do leczenia dzieci z FH, obecnie ze względu na dużą objętość dawki i uciążliwe objawy uboczne ze strony układu pokarmowego (m.in. zaparcia) traktowane są marginalnie.
Fibraty	Pochodne kwasu fibrynowego, obecnie rzadko stosowane ze względu na efekty uboczne.	30%	Brak dopuszczenia do stosowania w populacji pediatrycznej
Lomitapid	Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy, znajdującego się w hepatocytach.	100%	Brak dopuszczenia do stosowania w populacji pediatrycznej
Ezetymib	Organiczny związek chemiczny działający jako selektywny inhibitor, zmniejszający wchłanianie egzogenego cholesterolu w jelicie cienkim. Mechanizm jego działania jest inny niż u statyn, może być więc z nimi łączony, dla uzyskania lepszych efektów terapii.	30%	Brak dopuszczenia do stosowania w populacji pediatrycznej
Inklisiran	Dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy, zmniejszający stężenie cholesterolu.	Bezpłatny (w programie lekowym)	Brak dopuszczenia do stosowania w populacji pediatrycznej.
Zabieg mechaniczny			

Interwencja	Charakterystyka	Odpłatność dla pacjenta	Uwagi dotyczące populacji pediatrycznej
Afereza	Zabieg wykonywany u pacjentów, u których żadne formy leczenia farmakologicznego nie przynoszą obniżenia LDL-C do akceptowalnego poziomu. Polega na mechanicznym oddzieleniu niechcianych frakcji lipidowych za pomocą przesączenia strumienia krwi przez selektywne membrany.	Bezpłatne	Według portalu Statystyki NFZ [111] w 2020 roku tylko 1 pacjent w wieku 7-17 lat miał rozliczone świadczenie do sumowania: 5.53.01.0001466 LDL-afereza. Rozliczono także 12 zabiegów w ramach świadczenia: 5.52.01.0001466 Hospitalizacja związana z LDL-aferezą u pacjentów wieku 7-17 lat. Stanowiły one 3,55% z 338 zabiegów wykonanych u 28 pacjentów w ciągu całego roku. Powyższe dane świadczą o marginalnym wykorzystaniu LDL-aferezy w populacji pediatrycznej.

^a niedostępne w Polsce.

ANGPTL3 - Rzekoma angiopoetyna 3 (ang. *angiopoetin-like 3*); FH – hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial hypercholesterolemia*); HMG-CoA - 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzym A; LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-density lipoprotein cholesterol*); PCSK9 – Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin 9*).

3.9.1. Wybrane grupy leków

Statyny

Lekiem pierwszego wyboru stosowanym u dzieci (ale także u dorosłych) są statyny. Lekarze w Polsce mają obecnie do dyspozycji kilka statyn, z czego trzy (simwastatyna, atorwastatyna i rozuwastatyna) są częściowo refundowane we wskazaniu hipercholesterolemii rodzinnej. Szczegółową listę statyn stosowanych w FH zawiera Tabela 6.

Tabela 6. Statyny dopuszczone do leczenia populacji pediatrycznej z FH w Europie i ich dostępność w Polsce [11,47]

Statyna	Preparaty handlowe	Minimalny wiek pacjenta	Poziom odpłatności w Polsce
Simwastatyna	<ul style="list-style-type: none"> • Apo-Simva • Simcovas • Simorion • Simratio • Simvacard • Simvachol • Simvacor • Simvagama • Simvagen • SimvaHEXAL • Simvastatin Aurovitas • Simvastatin Bluefish • Simvastatin Genoptim • Simvasterol • Vasilip • Vastan • Ximve • Zocor 	10 lat	30%

Statyna	Preparaty handlowe	Minimalny wiek pacjenta	Poziom odpłatności w Polsce
Atorwastatyna	<ul style="list-style-type: none"> • Apo-Atorva • Atoris • Atorvagen • Atorvastatin • Aurovitas • Atorvastatin Bluefish AB • Atorvastatin Genoptim • Atorvasterol • Atorvox • Atractin • Atrox • Lambrinex • Larus • Sortis • Storvas CRT • Torvacard • Torvalipin • Tulip 	10 lat	30%
Rozuwastatyna	<ul style="list-style-type: none"> • ApoRoza • Crestor • Crosuvo • Ridlip • Romazic • Rosucard • Rosutrox • Rosuvastatin Medical Valley • Roswera • Suardio • Zahron • Zaranta 	6 lat	30%
Lowastatyna*	<ul style="list-style-type: none"> • Liprox • Lovasterol • Lovastin 	10 lat	30%
Pitawastatyna	<ul style="list-style-type: none"> • Pitamet 	6 lat	100% (brak refundacji)
Prawastatyna	Aktualnie niedostępny w Polsce	8 lat	-
Fluwastatyna	Aktualnie niedostępny w Polsce	10 lat	-

* w Polsce stosowana tylko u dorosłych

FH - Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial hypercholesterolemia*).

Ezetymib

Ezetymib jest drugim po statynach lekiem stosowanym do leczenia FH. Jego wykorzystanie w populacji pediatrycznej jest ograniczone ze względu na nieokreślone w populacji pacjentów pediatrycznych bezpieczeństwo i skuteczność jego stosowania, chociaż nie ma też danych wskazujących na jakiegokolwiek ryzyko związane z przyjmowaniem tego leku w populacji pediatrycznej. Brak też precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania – dlatego wytyczne wskazują na zasadność przyjęcia analogicznego dawkowania jak dla pacjentów dorosłych, tj. stałą dzienną dawkę 10 mg. W dostępnych publikacjach opierających się na analizie bazy polskich pacjentów pediatrycznych z FH u żadnego chorego nie wskazano stosowania terapii statynami i ezetymibem [65]. Wykorzystywany jest on głównie u pacjentów nietolerujących

statyn lub jako terapia wspierająca aferezę wśród pacjentów homozygotycznych. Jego dostępność dla pacjentów w Polsce jest przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 7. Dostępność Ezetymibu w leczeniu FH w Polsce [47]

Interwencja	Preparaty handlowe	Poziom odpłatności w Polsce	Wskazanie do leczenia populacji pediatrycznej
Ezetymib	<ul style="list-style-type: none">• Coltowan• Esetin• Etibax• Ezechron• Ezen• Ezetimibe Aurovitas• Ezetimibe Genoptim• Ezoleta• Ezolip• Lipegis	30%	Nie

FH - Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial hypercholesterolemia*).

Inhibitory PCSK9

Inhibitory PCSK9 to w pełni ludzkie przeciwciała monoklonalne, które wzmacniając wydajność LDLR na hepatocytach poprawiają eliminację niekorzystnej frakcji cholesterolu z organizmu [1]. Obecnie dopuszczone przez EMA do leczenia pacjentów z FH są dwa preparaty z tej grupy, ewolokumab i alirokumab, z czego tylko ewolokumab jest dopuszczony przez EMA do stosowania w populacji pediatrycznej (chorzy na HeFH i HoFH od 10 r.ż.).

Należy mieć na uwadze, że w najnowszych polskich wytycznych z 2021 roku [33] nie znalazło się wprost zalecenie stosowania ewolokumabu u dzieci z FH co wynika z faktu, że wytyczne te zostały opracowane i opublikowane jeszcze przed rejestracją tego leku dopuszczającą go do leczenia populacji pediatrycznej, tym niemniej wskazano w nich już, że wyniki badania dla ewolokumabu wskazują na bezpieczeństwo i dużą skuteczność w populacji dziecięcej.

3.9.2. Program lekowy

Aktualnie, dla populacji pediatrycznej z FH **nie jest dostępny** w Polsce **żaden dedykowany program lekowy**.

Istniejący od 2018 roku program lekowy „B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)” oparty na inhibitorach PCSK9 (alirokumabie od 2018 r., ewolokumabie od 2019 r. i inklisiranie od 2022 r.) obejmuje wyłącznie pacjentów dorosłych z FH oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (w tym tych po przebyłym zawale) [39]. Szczegóły dotyczące aktualnie obowiązujących kryteriów kwalifikacji przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Kryteria dostępu do świadczenia gwarantowanego Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25) [39]

Kryteria kwalifikacji

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną

Łączne spełnienie następujących warunków:

- 1) Wiek 18 lat i powyżej;
- 2) Pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >8 punktów w skali DLCN;
- 3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety oraz:
 - a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, lub
 - b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).

Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Łączne spełnienie następujących warunków:

- 1) Wiek 18 lat i powyżej;
- 2) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
 - a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem
 - b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).
- 3) Przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:
 - a) wieńcowym;
 - b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe.

Kryteria zakończenia udziału w programie

- 1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;
- 2) brak skuteczności po 3 miesiącach leczenia, rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o <30% w stosunku do wartości wyjściowej.

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- hiperlipidemia wtórna;
- homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej;

- ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m² dla alirokumabu i ewolokumabu oraz eGFR <15 ml/min/1,73 m² dla inkisiranu);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh);
- ciąża;
- karmienie piersią;
- nadwrażliwość na ewolokumab, alirokumab, inkisiran lub którąkolwiek z substancji pomocniczych

Uwagi do programu

Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być ponadto kwalifikowani pacjenci, którzy byli leczeni ewolokumabem albo alirokumabem albo inkisiranem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.

W przypadku objawów niepożądanych, braku skuteczności leczenia albo ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dopuszcza się możliwość zamiany leków (ale nie w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej)

DLCN - Holenderska skala oceny hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *Dutch Lipid Clinic Network*); eGFR – szacowany poziom filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); ICD-10 - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*); KLRwP - Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-density lipoprotein cholesterol*); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin 9*); PTD - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTDL - Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej; PTK - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTL - Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; PTNT - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego.

Krótką charakterystykę leków zawartych w omawianym programie przedstawia zaś poniższa Tabela 9.

Tabela 9. Leki z programu lekowego B.101 [39]

	Alirokumab	Ewolokumab*	Inkisiran
Rodzaj leku	W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne – inhibitor PCSK9		Dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy, sprzężony na nici kodującej z trójantenową N-acetylogalaktozaminą
Mechanizm działania	Wybiórcze wiązanie się z białkiem PCSK9, co docelowo nie dopuszcza do obniżenia ilości czynnych receptorów wychytujących LDL-C i, w konsekwencji, wspomaga efektywne usuwanie tej frakcji lipidów z organizmu		Lek ukierunkowuje katalityczny rozkład mRNA na konwertazę PCSK9. Zwiększa to recykling i ekspresję receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów
Kod ATC	C10AX14	C10AX13	C10AX
Nazwa handlowa	Praluent	Repatha	Leqvio
Podmiot odpowiedzialny	Sanofi-Aventis	Amgen Pharmaceuticals	Novartis
Dawkowanie w programie lekowym	150 mg SC Q2W lub 300 mg SC Q4W	140 mg SC Q2W	284 mg SC raz, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

*szeroka charakterystyka ewolokumabu znajduje się w rozdziale 4

ATC - Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical code*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-density lipoprotein cholesterol*); mRNA - matrycowy kwas rybonukleinowy (ang. *messenger Ribonucleic Acid*); PCSK9 – Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin 9*). Q2W - Dawkowany co dwa tygodnie; SC – podskórnie (ang. *subcutaneous*).

3.10. Niezaspokojone potrzeby medyczne

Hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą genetyczną, powstającą na skutek mutacji genowej i co za tym idzie, przekazywaną z pokolenia na pokolenie, z rodziców na potomstwo [27]. Choroba najczęściej dziedziczona jest od jednego z rodziców, podczas gdy drugi jest zdrowy. Sytuacja taka dotyczy ogromnej większości przypadków a dziecko powstałe przy połączeniu gamet rodziców będzie prezentowało genotyp heterozygotyczny względem hipercholesterolemii rodzinnej. Dzieci obarczone wadliwym genem już od urodzenia zmagają się z podwyższonym poziomem LDL-C we krwi, bowiem ich hepatocyty nie są wyposażone w potrzebną ilość receptorów wyłapujących tą frakcję lipoprotein z organizmu [27]. Stałe podwyższony poziom cholesterolu przyczynia się do powstawania miażdżycy a jej początek daje się zaobserwować już u nastolatków [48]. Nieleczona FH doprowadza do przedwczesnej choroby wieńcowej i powiązanych z nią zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu [12,44**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**]. Poziom LDL-C u dzieci obarczonych mutacją jest często 2-3 razy wyższy niż u dzieci zdrowych 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 [9,12,13].

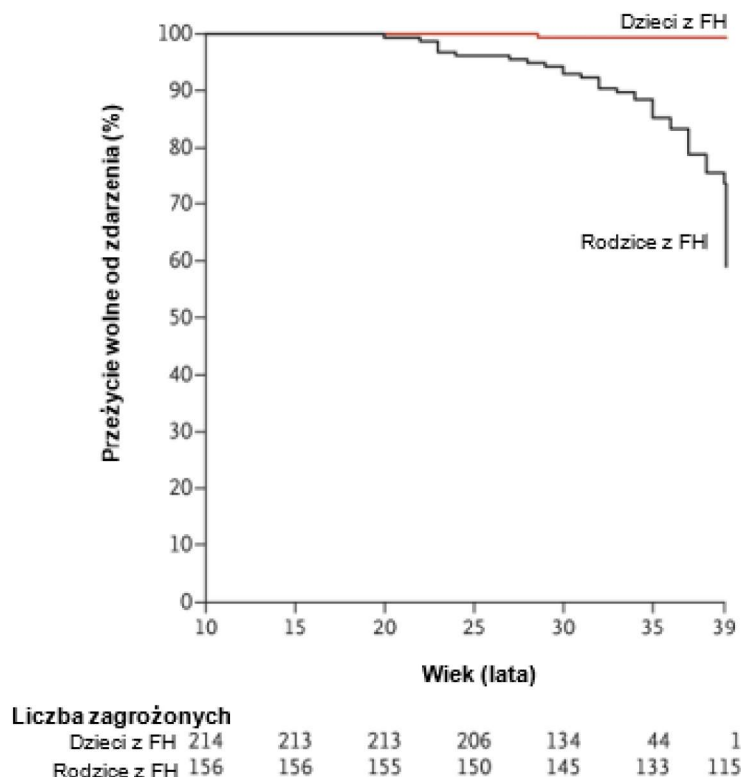
Chociaż większość dzieci z rozpoznaniem FH nie prezentuje jeszcze klinicznych objawów miażdżycy, często mają one możliwe do zidentyfikowania subkliniczne oznaki przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej, wynikające z bardzo wysokiego poziomu LDL-C już od najmłodszych lat życia [27]. Pogrubienie śródkowych i wewnętrznych warstw ścian tętnic, naciekanie drzew tętniczych komórkami piankowatymi³ i miejscowe zwłóknienie kolagenu są wczesnymi markerami miażdżycy, dającymi się zauważyć już nawet u dzieci ośmioletnich [49]. Upośledzenie struktury śródbłonna naczyń odbija się na jego funkcjonalności – staje się sztywniejszy, z wyraźnie pogorszoną relaksacją. W badaniu opartym na 30 chłopcach z HeFH (w wieku 11±2 lata) wykazano, że dzieci obciążone tą chorobą miały sztywniejszą ścianę tętnic szyjnych niż ich zdrowi rówieśnicy, a to zbiegiem lat doprowadzi u nich do rozwoju blaszek miażdżycowych, nawet mimo takich samych parametrów ciśnienia krwi i nacisku krwi na ściany tętnic jak u zdrowych osób z grupy kontrolnej [48].

³ Komórki żerne (makrofagi) wypełnione tłuszczem

Dzieci obciążone FH mają ponadto stale podwyższony poziom markerów zapalnych, co ostatecznie prowadzi do przedwczesnego zawału mięśnia sercowego i udaru niedokrwiennego [50]. **Z klinicznego punktu widzenia, wczesne diagnozowanie i leczenie dzieci z FH ma więc ogromne znaczenie dla zmniejszenia ryzyka rozwoju zachodzącego wczesnego procesu miażdżycowego [50].**

Potwierdzają to dane uzyskane w długoterminowej, 20-letniej obserwacji, w której u 214 dzieci z FH wczesne wdrożenie terapii hipolipemizującej spowolniło rozrost grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. *carotid intima-media thickness*, CIMT). Spowodowało to zmniejszenie problemów zdrowotnych w dorosłości: w wieku 39 lat, pacjenci leczeni statynami od wczesnego dzieciństwa wykazywali istotnie mniejszą częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych (1%⁴ vs 26%) i zgonów sercowych (0% vs 7%), niż ich rodzice w analogicznym wieku (n=156), nieotrzymujący leków hipolipemizujących w dzieciństwie [12]. Szczegóły ilustruje Rysunek 3.

Rysunek 3. Zależność między wczesnym podjęciem farmakoterapii a czasem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u osób z FH [12]



FH – hipercholesterolemia rodzinna (ang. familial hypercholesterolemia).

Dostępne dowody wyraźnie pokazują, że rozwój blaszki miażdżycowej rozpoczyna się we wczesnym okresie życia i podkreślają znaczenie rozpoczęcia skutecznej terapii

⁴ Incydent wystąpił u pacjenta, który odstawił statyny po zakończeniu randomizowanej fazy badania

hipolipemizującej w dzieciństwie. 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** [13].

Wczesne rozpoznanie choroby i wdrożenie adekwatnej terapii pomogą uchronić dzieci przed istotnym obniżeniem jakości życia w późniejszych latach, kiedy to, zgodnie z przytaczanymi badaniami, wśród osób nieosiągających założonych celów terapeutycznych dla LDL-c wzrasta niezadowolenie z objawów choroby widocznych na skórze (tj. *xanthomas*, żółtaki ścięgien), rośnie lęk przed chorobami serca oraz wzrastają obawy o zdrowie i dobrostan potomstwa [29,30].

Mimo dobrej dostępności do standardowego leczenia hipolipemizującego (statyny, ezetymib), wiele dzieci z FH nie jest w stanie osiągnąć zalecanych przez wytyczne poziomów LDL-C, nawet mimo stosowania ich maksymalnych dawek [51,52,53,54,55,56]. Pediatryczne rejestry FH w Wielkiej Brytanii oraz Stanach Zjednoczonych podają, że problem dotyczy ponad 23-26% dzieci w wieku ≥ 10 lat chorych na FH [51,53], natomiast publikacja podsumowująca wyniki kliniczne uzyskane w kilku krajach europejskich podaje, że prawie połowa populacji pediatrycznej nie osiąga założonego celu [52].

Oprócz dzieci, u których nie udaje się osiągnąć założonych celów terapeutycznych, istnieje też grupa niepełnoletnich pacjentów, którzy nie mogą przyjmować statyn ze względu na ich nietolerancję [51,56].

W związku z powyższym, istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna, polegająca na braku dostępu do innych nowych skuteczniejszych terapii, pozwalających obniżyć u nich stężenie LDL-C do bezpiecznego poziomu [12]. Bez dostępu do tej skuteczniejszej terapii dzieci te będą bardziej narażone na rozwój choroby wieńcowej (ang. *coronary heart disease*, CHD) we wczesnym okresie życia i będą narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a nawet wynikającej z nich śmierci.

Biorąc pod uwagę, że u dzieci z mutacją predyspozycje do przyspieszonej miażdżycy istnieją już od urodzenia, powinny być one traktowane priorytetowo w kwestii profilaktyki i wczesnego wdrażania najskuteczniejszych dostępnych terapii. Bez dostępu do nowych, skutecznych leków, takich jak ewolokumab, pacjenci pediatryczni pozostaną w grupie bardzo wysokiego ryzyka i będą doświadczać związanych z tym zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonów, co stanowi duże obciążenie dla społeczeństwa (w tym poprzez: koszty pośrednie związane z utraconą produktywnością i absenteizmem) i systemu ochrony zdrowia (poprzez np. koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, czy rehabilitacji). Możliwość prowadzenia

skutecznej terapii hipolipemizującej z zastosowaniem najnowocześniejszych leków (ewolokumab) już w populacji pediatrycznej jest idealnym przykładem efektywnej prewencji pierwotnej, pozwalającej na zapobieżenie rozwojowi CHD i jej konsekwencji w postaci występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

4. Interwencja

4.1. Charakterystyka interwencji

4.1.1. Podstawowe informacje

Wnioskowana interwencja obejmuje produkt leczniczy Repatha stosowany w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat.

Lek jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, podawanym we wstrzyknięciach podskórnych (ang. *subcutaneous*, SC). Preparat występuje w postaci gotowego do wstrzykiwań roztworu, umieszczonego w łatwym do obsłużenia przez pacjenta/opiekuna urządzeniu – wstrzykiwaczu półautomatycznym (PEN) (Rysunek 4).

Rysunek 4. Dostępny wstrzykiwacz półautomatyczny leku Repatha [40]



Szczegóły dotyczące wnioskowanej interwencji przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) [1] i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Repatha [1]

Kryterium	Charakterystyka
Nazwa produktu	Repatha
Status leku sierociego	Nie
Postać farmaceutyczna	Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym
Skład jakościowy i ilościowy	Repatha jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>). Każdy wstrzykiwacz_półautomatyczny napelniony zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu. Substancje pomocnicze leku to prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbit 80, sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH), woda do wstrzykiwań
Wygląd produktu	Przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy roztwór, zasadniczo niezawierający cząstek stałych.

Kryterium	Charakterystyka
Rodzaj i zawartość opakowania	<ul style="list-style-type: none"> Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym: Jeden mililitr roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, przeznaczonym do jednorazowego użycia, wykonany ze szkła typu I, z igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym wykonana jest z suchej, naturalnej gumy (pochodnej lateksu, patrz punkt 4.1.6) Wielkość opakowań: jeden, dwa lub trzy wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione albo wielopaki zawierające 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwacze półautomatycznych napełnionych.
Grupa farmakoterapeutyczna	Środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów
Kod ATC	C10AX13
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym: EU/1/15/1016/002 - 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony EU/1/15/1016/003 - 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione EU/1/15/1016/004 - 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) wstrzykiwacze półautomatycznych napełnionych (wielopak)
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 kwietnia 2020
Podmiot odpowiedzialny	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia

ATC - Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. Anatomical Therapeutic Chemical code); COP - Policykloolefina (ang. *cyclo olefin polymer*); DEHP- Plastyfikator na bazie ftalanu (ang. *di(2-ethylhexyl)phthalat*); DNA - Kwas dezoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*); EU - Unia Europejska (ang. *European Union*); IgG - Immunoglobulina klasy G; pH - Stężenie jonów wodorowych.

4.1.2. Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Repatha został zarejestrowany w Europie w 2015 na podstawie pozytywnej decyzji Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) [42]. Pierwotnie wskazanie dotyczyło leczenia różnych dyslipidemii, w tym HeFH u dorosłych oraz HoFH u dorosłych i młodzieży powyżej 12 roku życia, następnie w 2018 roku zostało rozszerzone o leczenie miażdżycy. W listopadzie 2021 r. CHMP zdecydował o poszerzeniu populacji o dzieci i młodzież od 10 r.ż. dla HeFH oraz o obniżeniu do 10 lat wieku niepełnoletnich pacjentów z HoFH, mogących przystępować do terapii lekiem Repatha. Szczegóły zawiera Tabela 11.

Tabela 11. Szczegóły dotyczące rejestracji leku Repatha w EMA [42]

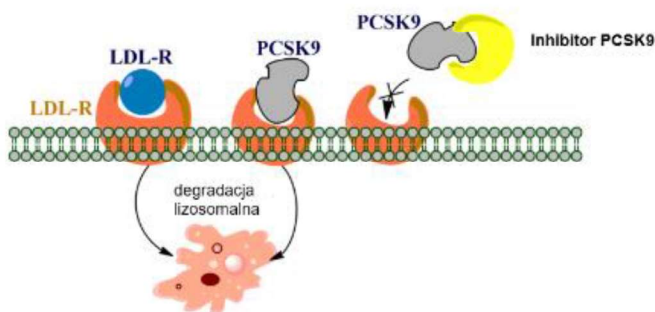
Data wydania pozytywnej decyzji	Wskazanie
17.07.2015	Dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (rodziną heterozygotyczną i nierodziną) lub dyslipidemią mieszaną; oraz dorośli i młodzież w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną FH jako uzupełnienie diety: <ul style="list-style-type: none">• w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce;• w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
08.05.2018	Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none">• w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów;• samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
26.11.2021	Heterozygotyczna oraz homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat.

EMA - Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); 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*).

4.1.3. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancję czynną produktu leczniczego Repatha stanowi ewolokumab. Jest on w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, modyfikującym stężenie lipidów na drodze hamowania konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9). Wybiórcze wiązanie ewolokumabu z konwertazą uniemożliwia jej wiązanie się z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein receptor*, LDLR), i tym samym zapobiega rozkładowi tego receptora. Ochronione receptory na powierzchni hepatocytów wyłapują z surowicy nadmiar LDL-C, przyczyniając się do obniżenia poziomu tej frakcji lipidów w organizmie [1]. Schemat działania ewolokumabu jako inhibitora PCSK9 przedstawia Rysunek 5.

Rysunek 5. Schemat działania ewolokumabu jako inhibitora PCSK9 [41]



LDLR - Receptor dla cholesterolu o małej gęstości (ang. Low-density lipoprotein receptor); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. proprotein convertase subtilisin kexin 9).

4.1.4. Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem stosowania ewolokumabu należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).

Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana (w tym heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii)

Dawkowanie

Dorośli oraz dzieci i młodzież (w wieku co najmniej 10 lat): zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.

Sposób podawania

Ewolokumab przeznaczony jest do podawania we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki jamy brzusznej, w udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać sekwencyjnie. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Ewolokumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Produkt Repatha jest przeznaczony do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu. Lek może być również podawany pacjentowi przez inną osobę, odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania produktu.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Dawkę 140 mg należy podać za pomocą pojedynczego napełnionego wstrzykiwacza półautomatycznego. Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując produkt kolejno z trzech wstrzykiwaczy w ciągu 30 minut.

4.1.5. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.6. Ostrzeżenia, środki ostrożności i monitorowanie

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano, że zmniejszenie całkowitej ekspozycji na ewolokumab może prowadzić do zmniejszenia efektu redukcji stężenia cholesterolu LDL. Dlatego może być uzasadniona uważna obserwacja tych pacjentów.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie byli badani. Należy zachować ostrożność stosując ewolokumab u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Reakcje alergiczne

Oślonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Repatha zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.1.7. Działania niepożądane

Informacje na temat działań niepożądanych wywoływanych przez ewolokumab pochodzą z kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną i ze zgłoszeń spontanicznych. Szczegóły dotyczące częstości ich występowania zawiera Tabela 12. Częstość występowania należy interpretować w sposób następujący:

- 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: $< 1/10\ 000$.

Tabela 12. Działania niepożądane produktu leczniczego Repatha [1]

Układy i narządy	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*	Często
	Objawy grypopodobne	Niezbyt często

* zasinienie, krwotok lub rumień w miejscu wstrzyknięcia, miejscowy ból i opuchlizna

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanych dawek są: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%).

4.1.7.1. Bezpieczeństwo stosowania

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania leku Repatha u dzieci i młodzieży z FH oceniono w badaniu klinicznym opartym na 158 niepełnoletnich pacjentach (10-18 r.ż.) z heterozygotyczną postacią choroby. Uzyskany profil bezpieczeństwa leku był zgodny z wcześniej poznanym profilem bezpieczeństwa w populacji dorosłych, nie odnotowano żadnych nowych danych związanych z bezpieczeństwem swoistym dla pacjentów pediatrycznych. Dwudziestu sześciu pacjentów homozygotycznych w wieku od 10 do 18 lat, których włączono do badań klinicznych i poddano leczeniu produktem Repatha, również nie wykazało odmiennych reakcji w odniesieniu do bezpieczeństwa leku niż populacja pacjentów dorosłych.

Immunogenność

W badaniach klinicznych u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ewolokumabu, dodatkowo wyniki testów na obecność przeciwciał wiążących uzyskano u 0,3% pacjentów (48 spośród 17 992). U pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała wiążące w surowicy krwi, wykonano dodatkowo testy na obecność przeciwciał neutralizujących, ale nie wykazano ich u żadnej z tych osób. Obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko ewolokumabowi nie miała wpływu na profil farmakokinetyczny, odpowiedź kliniczną ani bezpieczeństwo ewolokumabu.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych produktem Repatha **nie stwierdzono** wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi.

4.2. Rekomendacje i decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Repatha przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data przeszukiwania: 22.02.2023):

- Francja: <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy: <https://www.igwig.de/>
- Holandia: <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Walia: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3467>
- Wielka Brytania: <http://www.nice.org.uk/>
- Irlandia : <http://www.ncpe.ie/>
- Szkocja: <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada: <http://www.cadth.ca/>
- Australia: <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia: <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja: <https://www.sbu.se/sv/>
- Belgia <https://www.afmps.be>
- Szwajcaria: <https://spezialtaetenliste.ch/>

Z uwagi na krótki okres, jaki upłynął od wydania decyzji w sprawie stosowania produktu leczniczego Repatha u dzieci i młodzieży ≥ 10 lat z FH (EMA zaaprobowała stosowanie leku Repatha w tej grupie chorych dopiero 26.11.2021), do analizy rekomendacji refundacyjnych włączono również informację o rekomendacjach wydanych dla zastosowania ewolokumabu w

populacji dorosłych z HeFH oraz dla dorosłych, dzieci i młodzieży z HoFH. W przypadku odnalezienia dwóch rekomendacji wydanych przez daną jednostkę oceniającą i odnoszących się do tej samej populacji przedstawiono opis najnowszej z nich, jako najbardziej aktualnej. Szczegóły dotyczące odnalezionych opinii poszczególnych jednostek oceniających przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne zagranicznych organizacji HTA i ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Repatha

Kraj (jednostka oceniająca)	Populacja (data wydania opinii)	Opis
Francja (HAS)	Dzieci i młodzież z FH (06.04.2022) [82]	<p>Opinia pozytywna w sprawie refundacji u pacjentów pediatrycznym ≥ 10 lat z HeFH, niedostatecznie kontrolowanych (LDL-C >130 mg/dl). Repatha (ewolokumab) należy stosować jako leczenie trzeciej linii – uzupełnienie modyfikacji stylu życia i diety oraz w połączeniu ze zoptymalizowaną doustną terapią hipolipemizującą, lub jako monoterapię tylko w przypadku przeciwwskazań lub stwierdzonej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetymibu.</p> <p>Opinia pozytywna o refundacji Repatha u pacjentów pediatrycznych w wieku od 10 do 11 lat z HoFH w połączeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi.</p>
	Dorośli (08.12.2021) [83]	<p>Opinia pozytywna w sprawie refundacji u dorosłych pacjentów z HeFH z bardzo wysokim ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego, niedostatecznie kontrolowanych za pomocą standardowej terapii i wymagających LDL-aferezy oraz u dorosłych pacjentów z chorobą miażdżycową (jako prewencja wtórna po zawale mięśnia sercowego, udarze niekrwotocznym i/lub objawowej chorobie tętnic obwodowych) – jeśli wymienieni pacjenci nie tolerują statyn/ezetymibu lub mają przeciwwskazania do ich użycia.</p>
	Dorośli (09.2018) [84]	<p>Opinia pozytywna w sprawie refundacji u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią z bardzo wysokim ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego, niedostatecznie kontrolowanych za pomocą standardowej terapii i wymagających LDL-aferezy oraz u pacjentów z chorobą miażdżycową (jako prewencja wtórna po zawale mięśnia sercowego, udarze niekrwotocznym i/lub objawowej chorobie tętnic obwodowych),</p> <p>Opinia pozytywna w sprawie refundacji u dorosłych pacjentów z HeFH, niedostatecznie kontrolowanych przy pomocy standardowego leczenia, wymagających LDL-aferezy</p> <p>Opinia negatywna dotycząca refundacji dla całych populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią oraz chorobą miażdżycową tętnic</p>

Kraj (jednostka oceniająca)	Populacja (data wydania opinii)	Opis
Niemcy (G-BA, IQWiG)	Dzieci i młodzież (16.06.2022) [96, 87]	Pozytywna decyzja refundacyjna dla ewolokumabu u pacjentów w wieku od 10 do 18 lat, z HeFH oraz HoFH), dodanych do diety i: <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi lekami hipolipemizującymi (tj. ezetymib) u pacjentów, którzy nie osiągają celu terapeutycznego dla stężenia LDL-C przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, lub samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi (tj. ezetymib) u pacjentów nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do ich zastosowania. <p>Decyzja ta została wydana na podstawie przeprowadzonej przez IQWiG oceny Repatha w tej populacji (zakończoną oceną: dodatkowa korzyść nieudowodniona - 22.03.2022), zgłoszonych pismem uwag (22.04.2022), wysłuchania publicznego z udziałem ekspertów i Amgen i innych firm (9.05.2022) oraz głosów środowisk pacjenckich, świadczeniodawców i płatnika.</p>
	Dorośli (12.06.2018) [86]	Nieudowodniona korzyść dotycząca refundacji u dorosłych pacjentów z HeFH oraz mieszaną dyslipidemią
	Dorośli (11.12.2015) [85]	Nieudowodniona korzyść dotycząca refundacji u dorosłych pacjentów z HeFH oraz mieszaną dyslipidemią
Szwajcaria (BAG)	Dorośli i młodzież (23.01.2019) [88]	Opinia pozytywna w sprawie stosowania leku we wszystkich zarejestrowanych aktualnie wskazaniach (HeFH, dyslipidemia mieszana, HoFH od 12 lat życia)
Holandia (Zorginstituut Nederland)	Dorośli (18.01.2018) [89]	Opinia pozytywna w sprawie stosowania leku we wszystkich zarejestrowanych aktualnie wskazaniach (HoFH, HeFH, pacjenci z incydentami-sercowo-naczyniowymi)
	Dzieci i młodzież, dorośli (brak daty) [110]	Opinia pozytywna w sprawie refundacji leku u dzieci wieku 10-17 lat z HoFH oraz dorosłych z HeFH
Belgia (FAMHP)	Dorośli i młodzież (06.2016) [90]	Rekomendacja warunkowa - zastosowanie leku możliwe u osób dorosłych i pacjentów pediatrycznych ≥12 lat z HoFH w połączeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi, jeśli zostaną zastosowane instrumenty podziału ryzyka lub gdy cena kontraktowa nie będzie przekraczała ceny z zastosowaniem instrumentów podziału ryzyka
Walia (AWMSG)	Dorośli (22.06.2016) [91]	Rekomendacja warunkowa - zastosowanie leku możliwe u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią oraz mieszaną dyslipidemią o ile zostaną zastosowane instrumenty podziału ryzyka lub gdy cena kontraktowa nie będzie przekraczała ceny z zastosowaniem instrumentów podziału ryzyka

Kraj (jednostka oceniająca)	Populacja (data wydania opinii)	Opis
Wielka Brytania (NICE)	Dorośli (16.05.2018) [92]	Rekomendacja warunkowa - zastosowanie leku możliwe po negocjacjach ceny, umożliwiającym osiągnięcie efektywności kosztowej.
Irlandia (NCPE)	Dorośli (10.2016) [92]	Opinia negatywna dla refundacji leku w zarejestrowanych wskazaniach
	Dorośli (13.01.2017) [93]	Rekomendacja warunkowa w sprawie stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i nierodzinną) oraz mieszaną dyslipidemią, przy zastosowaniu elementów podziału ryzyka. HeFH: LDL-C $\geq 5,0$ mmol/L w pierwotnej prewencji kardio-waskularnej, LDL-C $\geq 3,5$ mmol/L we wtórnej prewencji
Szkocja (SMC)	Dorośli (19.02.2016) [94]	Opinia pozytywna w sprawie stosowaniu jako dodatku do diety i maksymalnie tolerowanej terapii statynami u dorosłych pacjentów HeFH, którzy wymagają dodatkowego obniżenia stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (poziom LDL-C < 2,0 mmol/L).
Kanada (CADTH)	08.03.2022 [95]	Opinia negatywna - odrzucono wniosek o dofinansowanie leku w rodzinnej hipercholesterolemii

AWMSG - Walijska Agencja ds. Leków (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*); BAG -szwajcarska agencja Leków (*Bundesamt für Gesundheit*); CADTH - Kanadyjska Agencja Leków (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*); FAMHP – Belgijaska Agencja ds. Medycznych (ang. *Federal Agency for Medicinal and Health Products*); HAS - Francuska agencja rządowa ds. zdrowia (ang. *Haute Autorité de Santé*); HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); HTA - Ocena Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*); IQWiG - Niemiecka Agencja Rządowa ds. Zdrowia (niem. *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-density lipoprotein cholesterol*); NCPE - Irlandzkie Centrum Farmakoekonomiczne (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*); NICE - Brytyjski Instytut Zdrowia (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*); PBAC - Australijski Komitet Doradczy ds. Farmaceutycznych (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*); PTAC - Nowozelandzki Komitet Doradczy ds. Lecznictwa (ang. *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*); SBU - Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. *Statens Beredning För Medicinsk Och Social Utvärdering*).

Odkąd zarejestrowano stosowanie produktu leczniczego Repatha u dzieci i młodzieży ≥ 10 lat z FH, Francja, Niemcy i Szwajcaria wydały pozytywne opinie zalecające stosowanie tego leku w rozpatrywanej w ramach niniejszego wniosku populacji pediatrycznej w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego, zgodnego z lokalnymi wytycznymi, pomimo stosowania zoptymalizowanej standardowej terapii hipolipemizującej i wprowadzonej modyfikacji stylu życia i diety.

W Holandii i Belgii ewolokumab podlega refundacji dla pacjentów niepełnoletnich tylko, gdy chorują na HoFH (odpowiednio powyżej 12 lat i od 11-17 roku życia). Podobnie jest też w Walii. Podobnie jest też w Walii. Należy jednak zauważyć, że refundacje te były wydane

jeszcze przed poszerzeniem wskazania rejestracyjnego przez EMA o pacjentów pediatrycznych z HeFH i obniżeniem minimalnego wieku dla pacjentów z HoFH.

Niemal wszystkie rozpatrywane powyżej jednostki mają aktualnie wydane pozytywne opinie w sprawie refundacji leku Repatha w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych. Kilka agencji: AWMSG, NICE, NCPE oraz SMC wydały rekomendacje warunkowe, dopuszczające użycie leku Repatha pod warunkiem zastosowania instrumentów podziału ryzyka.

W Polsce lek Repatha jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)” – wyłącznie w populacji dorosłych pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią oraz dorosłych chorych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

5. Komparatory

5.1. Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w FH, przeprowadzono wyszukiwanie w medycznych bazach danych oraz witrynach internetowych. Zidentyfikowano szereg zaleceń opublikowanych przez następujące organizacje:

- **Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL)/ Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP)/ Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK)/ Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL)/ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)/ Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT):**
 - „Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenie zaburzeń lipidowych w Polsce 2021”, Banach et al., 2021 [33];
- **European Society of Cardiology (ESC)/ European Atherosclerosis Society (EAS):**
 - “2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk”, Mach et al., 2019 [34];
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE):**
 - “Familial hypercholesterolaemia: identification and management,” 2019 [43];
- **Associations of Preventive Pediatrics of Serbia (APPS)/ Mighty Medic (MM)/ International Lipid Expert (ILE) Panel:**
 - “Risk Assessment and Clinical Management of Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia. A Position Paper of the Associations of Preventive Pediatrics of Serbia, Mighty Medic, and International Lipid Expert Panel,” Bjelakovic et al., 2021 [44];
- **Canadian Cardiovascular Society/ Canadian Pediatric Cardiology Association (CCS/CPCA):**
 - “The Detection, Evaluation, and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents: A Canadian Cardiovascular Society/ Canadian Pediatric Cardiology Association Clinical Practice Update,” Khoury et al., 2022 [45];
- **Australian Atherosclerosis Society (AAS)/ Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSAaNZ)/ National Heart Foundation (Australia) (NHF)/ Australian**






Cardiovascular Alliance (ACvA)/ Human Genetics Society of Australasia (HGSoA)/ European Atherosclerosis Society (EAS)/ International Atherosclerosis Society (IAS)/ FH Foundation (FHF)/ Heart UK (HUK)/ Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease (APSoAaVD)/ National Lipid Association (USA) (NLA)/ American Society of Preventive Cardiology (ASoPC):


- *“Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia,”* Watts et al., 2020 [46]

Rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego z niepełnoletnimi pacjentami cierpiącymi na FH są w dużej mierze spójne. Każda z powyższych organizacji zaleca pacjentom i ich opiekunom prowadzenie zdrowego trybu życia, opartego na dużej ilości ruchu i ubogiej w tłuszcze nasycone i cholesterol, a bogatej w błonnik diecie. Jeśli modyfikacja stylu życia nie wystarczy do obniżenia LDL-C do bezpiecznego poziomu – wdraża się farmakoterapię, a lekiem pierwszego wyboru są statyny (zgodność we wszystkich wytycznych). U pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerujących statyn, do dyspozycji terapeutycznej jest ezetymib [43,44, 46], ewentualnie sole kwasów żółciowych [43]. Wytyczne wskazują na możliwość rozważenia zastosowania inhibitora PCSK9, choć zasady stosowania go w populacji pediatrycznej nie są jasno określone [33,46]. Należy tu jednakże podkreślić, że rejestracja ewolokumabu – jedyne z inhibitorów PCSK9 dopuszczonego do stosowania w populacji pediatrycznej HeFH – nastąpiła w listopadzie 2021 roku, z tego też powodu wszystkie wytyczne wydane przed 2022 rokiem nie odnoszą się jeszcze w sposób jednoznaczny do tej terapii (dlatego też jeżeli pojawia się w nich ewolokumab, to jest on wskazywany jako obiecująca opcja terapeutyczna, wykazująca obiecujące wyniki w badaniach klinicznych).

Szczegółowe zalecenia dotyczące farmakoterapii w FH u dzieci i młodzieży przedstawia Tabela 14. Gradacja wytycznych znajduje się w załączniku 9.2.

Tabela 14. Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego FH u dzieci i młodzieży

Kraj/ region Organizacja, rok	Zalecenia
<p>POLSKA</p>  <p>PTL/KLRwP/ PTK/ PTDL/ PTD/PTNT Październik 2021</p>	<p>Farmakoterapię należy rozpocząć po 6 miesiącach zmian stylu życia (IA), jeśli poziom LDL-C nie spadł poniżej 130 mg/dl (3,4 mmol/l); u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wczesnej choroby wieńcowej leczenie powinno docelowo obniżyć poziom LDL-C do maksymalnie 100 mg/dl (2,6 mmol/l).</p> <p><u>Leczenie statynami można wprowadzać już w wieku >8 r.ż. (IIb, C).</u></p> <p>Leczenie rozpoczyna się od małych, stopniowo zwiększanych dawek statyn..</p> <p><u>Leczenie ezetymibem powinno rozpocząć się pod nadzorem lekarza w poradni specjalistycznej.</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego leku u osób < 17. roku życia, chociaż nie ma też danych na jakiegokolwiek ryzyko związane z przyjmowaniem leku. Brak też precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania – w wytycznych per analogiam przyjmuje się dawkę dla populacji dla dorosłych.</p> <p><u>Inhibitory PCSK9 wykazują dużą skuteczność i bezpieczeństwo w terapii, jednak do tej pory zasady stosowania ich u dzieci w FH nie zostało jasno określone.</u></p>
<p>EUROPA</p>  <p>ESC/ EAS Styczeń 2019</p>	<p>Wczesne leczenie może zmniejszyć obciążenie wynikające z dużego stężenia LDL-C, poprawić funkcję śródbłonna, istotnie spowolnić rozwój zmian miażdżycowych i poprawić rokowanie dotyczące choroby wieńcowej.</p> <p>Pierwszym etapem terapii jest edukacja dotycząca właściwego stylu życia, <u>w wieku 8-10 lat rozpoczyna się leczenie statyną tak, aby po przekroczeniu 10 lat stężenie LDL-C nie przekraczało 135 mg/dl (3,5 mmol/l) (IIaC).</u></p> <p>U młodszych dzieci należy dążyć do zmniejszenia stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej.</p>
<p>WIELKA BRYTANIA</p>  <p>NICE Październik 2019</p>	<p>Wprowadzenie farmakoterapii należy rozważyć w wieku 10 lat i powinien to wykonać specjalista.</p> <p><u>Należy używać statyn zaakceptowanych do użycia przez niepełnoletnich</u> oraz w adekwatnych dla nich dawkach.</p> <p>W przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku wczesnych zmian wieńcowych, lekarz może zastosować podwyższone dawki statyny, wprowadzić terapię kombinowaną lub zacząć leczenie dziecka przed ukończeniem przez nie 10 lat.</p> <p><u>Dzieci i młodzież (w wieku 1-15 lat) nietolerujące statyny mogą mieć podane sole kwasów żółciowych, fibraty lub ezetymib.</u></p>
<p>SERBIA</p>  <p>APPS/ MM/ ILE Październik 2021</p>	<p>Dzieci z FH, mające poziom LDL-C 130-160 mg/dl (3,5-4,1 mmol/l), nie wykazujące zmian w obrębie naczyń, powinny podlegać jedynie obserwacji; w przypadku zaistnienia czynników ryzyka lub genetycznego potwierdzenia FH – <u>należy wdrożyć statyny lub ezetymib (C).</u></p> <p>Przy poziomie LDL-C sięgającym 4,1mmol/l i więcej, leczenie statynami lub ezetymibem należy wdrożyć niezależnie od obecności lub braku czynników dodatkowego ryzyka (C).</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego należy ocenić funkcjonowanie kluczowych organów oraz ustalić status tolerancji na statyny (C).</p>
<p>KANADA</p>  <p>CCS/CPCA Sierpień 2022</p>	<p>Leczenie statynami najlepiej rozpocząć w wieku 8-12 lat, jeśli poziom LDL-C pozostaje zbyt wysoki mimo modyfikacji stylu życia, pamiętając, że wczesne wprowadzenie leczenia redukuje ryzyko rozwoju miażdżycy w późniejszych latach życia.</p> <p>Przy LDL-C utrzymującym się na poziomie 130-160 mg/dl (3,4-4,1 mmol/l) i dwóch silnych czynnikach ryzyka (lub już obecnej chorobie naczyniowo-sercowej) <u>należy wdrażać statyny</u>; przy jednym czynniku ryzyka z wdrażaniem farmakoterapii można wstrzymać się do poziomu LDL-C 4,1-4,9 mmol/l, przy poziomie 4,9 mmol/l i wyższym należy wprowadzić statyny bez względu na inne czynniki.</p>

Kraj/ region Organizacja, rok	Zalecenia
<p>AUSTRALIA</p>  <p>AAS/ CSAaNZ/ NHF (Australia)/ ACvA/ HGSoA/ EAS/ IAS/ FHF/ HUK/ A-PSoAaVD/ NLA (USA)/ ASoPC Grudzień 2020</p>	<p>Konieczna jest zmiana stylu życia (IB).</p> <p><u>Wprowadzenie statyn powinno nastąpić w wieku 8-10 lat (w Australii dozwolone są atorwastatyna i rozuwastatyna) (IIB).</u></p> <p>Od 10 roku życia można stosować <u>również ezetymib (IA).</u></p> <p><u>Inhibitor PCSK9 może być rozważany, jeśli są wskazania kliniczne do jego użycia (IIIB)</u></p>

AAS - Australijskie Towarzystwo ds. Miażdżycy (ang. *Australian Atherosclerosis Society*); ACvA - Australijskie Stowarzyszenie ds. Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego (ang. *Australian Cardiovascular Alliance*); APSoAaVD - Stowarzyszenie Leczenia Miażdżycy i Chorób Naczyniowych w Azji i Pacyfiku (ang. *Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease*); ASoPC - Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologii Prewencyjnej (ang. *American Society of Preventive Cardiology*); APPS - Towarzystwo Pediatrii Prewencyjnej w Serbii (ang. *Associations of Preventive Pediatrics of Serbia*); CCS - Kanadyjskie Towarzystwo ds. Chorób Sercowo-Naczyniowych (ang. *Canadian Cardiovascular Society*); CPCA - Kanadyjskie Stowarzyszenie Kardiologii Dziecięcej (ang. *Canadian Pediatric Cardiology Association*); CSAaNZ - Stowarzyszenie Kardiologów Australii i Nowej Zelandii (ang. *Cardiac Society of Australia and New Zealand*); EAS - Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. *European Atherosclerosis Society*); ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*); FH – hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial hypercholesterolemia*); FHF - Australijska grupa wsparcia osób z FH (ang. *The Familial Hypercholesterolemia Foundation*); HeFH - Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); HGSoA - Australazyjskie Stowarzyszenie ds. Badania Ludzkiego Genomu (ang. *Human Genetics Society of Australasia*); HUK - Brytyjska grupa wsparcia pacjentów kardiologicznych (ang. *Heart United Kingdom*); IAS - Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Leczenia Miażdżycy (ang. *International Atherosclerosis Society*); ILE - Międzynarodowa Grupa Ekspertów ds. Chorób Lipidowych (ang. *International Lipid Experts*); KLRwP - Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-density lipoprotein cholesterol*); MM - Grupa badawcza stowarzyszenia Mighty Medic do spraw dyslipidemii u dzieci (ang. *Mighty Medic*); NHF - Australijska Fundacja ds. Badań Kardiologicznych (ang. *National Heart Foundation*); NICE - Brytyjski Instytut Zdrowia (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*); NLA - Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Leczenia Chorób Lipidowych (ang. *National Lipid Association*); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin 9*); PTD - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTDL - Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej; PTK - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTL - Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; PTNT - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; USA - Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (ang. *United States of America*).

5.2. Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [60]. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. [61] w leczeniu FH refundowane są **statyny** (simwastatyna, atorwastatyna i rozuwastatyna) i **ezetymib**, natomiast w ramach programu lekowego B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25) **dorośli pacjenci** mają dostęp do **alirokumabu, ewolokumabu oraz inklisiranu**. Szczegółowe dane na temat statyn, ezetymibu oraz informacje na temat wymienionego programu lekowego znajdują się w rozdziale 3.9.

5.3. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce ustalono w oparciu o polskie wytyczne [33] oraz o przegląd systematyczny aktualnych praktyk leczniczych dotyczących leczenia FH u dzieci [36].

Celem leczenia podejmowanego u dzieci i młodzieży jest osiągnięcie cholesterolu LDL na poziomie poniżej 130 mg/dl (3,4 mmol/l), lub jego obniżenie o 30-50%. U dzieci obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca lub wystąpienie choroby wieńcowej u bliskich krewnych w młodym wieku – należy dążyć do obniżenia cholesterolu do poziomu poniżej 100 mg/dl lub o 50% [33]. W ostatnim czasie klinicyści w trakcie wystąpień konferencyjnych wskazują coraz częściej na konieczność obniżenia cholesterolu LDL-C poniżej 100 mg/dl u wszystkich dzieci z FH, wskazując na udowodniony pozytywny wpływ jak najszybszego obniżenia LDL-c u tych dzieci i bezpieczeństwo osiągania takiego stężenia dla prawidłowego przebiegu dojrzewania płciowego.

Wszystkim pacjentom nakazuje się zmianę stylu życia tak, aby jak najbardziej zmodyfikować/obniżyć zewnętrzne czynniki ryzyka postępu choroby. Zmiany te przede wszystkim obejmują dostosowanie diety i zwiększenie aktywności fizycznej [36]. Forum Ekspertów Lipidowych w Polsce zaleca, aby leczenie farmakologiczne zaczynać już u dzieci, które przekroczyły 8 r.ż.

Lekiem pierwszego wyboru w Polsce są statyny. Wprowadza się je od najniższej dawki (5 mg na dzień), a następnie zwiększa się ją powoli, aż do uzyskania zauważalnego efektu terapeutycznego. W Polsce lekarze mają do dyspozycji cztery statyny: simwastatynę, atorwastatynę, rozuwastatynę i lowastatyna, przy czym ta ostatnia nie jest stosowana u dzieci.

Jeżeli zmiany stylu życia i maksymalne dawki statyn nie pozwalają na osiągnięcie założonych poziomów LDL-C, do terapii włączany jest niekiedy ezetymib. Co istotne, nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego leku u osób < 18 roku życia, chociaż nie ma też danych wskazujących na jakiegokolwiek ryzyko związane z przyjmowaniem tego leku w populacji pediatrycznej. Brak też precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania – dlatego wytyczne wskazują na zasadność przyjęcia analogicznego dawkowania jak dla dorosłych – stałą dzienną dawkę 10 mg [33].

Dzieci, u których brak jest odpowiedzi na leczenie statynami oraz u tych, które przejawiają nietolerancję na leczenie tą grupą leków, stosuje się ezetymib w monoterapii [33,36]. Wykaz leków możliwych do zastosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w Polsce zawierają Tabela 6 i Tabela 7 w rozdziale 3.9.

5.4. Wybór komparatora do analizy HTA

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonywano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [60,64], oraz Wytyczne oceny technologii medycznych [59]. Zgodnie z wytycznymi HTA, analiza kliniczna oraz analiza ekonomiczna polegają na porównaniu efektywności klinicznej i ekonomicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć także kwestie takie jak skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Przy wyborze komparatora dla leku Repatha w populacji pediatrycznej rozpatrywano technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, finansowane z budżetu płatnika publicznego oraz stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce we wskazaniu FH.

Według wytycznych klinicznych, zarówno polskich, jak i międzynarodowych, leczenie dzieci i młodzieży z FH powinno rozpocząć się od zmiany stylu życia i nawyków żywieniowych. Następnie w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego właściwego dla danego małego pacjenta wdraża się farmakoterapię. W ramach niej lekiem pierwszego wyboru są statyny, a gdy ich działanie jest niewystarczające można wprowadzić dodatkowo ezetymib – jest to leczenie refundowane przez płatnika publicznego dla dzieci. Co istotne, w przypadku nieuzyskania docelowych wartości LDL-c, pomimo stosowania standardowego leczenia hipolipemizującego, nie jest dostępne w Polsce żadne inne refundowane przez płatnika publicznego leczenie dzieci i młodzieży z FH. Powoduje to, że pacjenci pediatryczni pozostają obecnie nieoptymalnie leczeni, co przekłada się na zwiększenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym.

Ze względu na to, że ewolokumab, będący jedynym zarejestrowanym w Unii Europejskiej do leczenia niepełnoletnich pacjentów, w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu standardowego leczenia hipolipemizującego, nie jest obecnie refundowany w tej populacji, nie ma aktualnie na rynku Polskim żadnego preparatu

zajmującego równoległe lub porównywalnie bliskie miejsce w terapii leczenia populacji pediatrycznej cierpiącej na hipercholesterolemię rodzinną. Chorzy Ci pozostają obecnie leczeni nieoptymalnie i nieskutecznie względem osiągnięcia celu terapeutycznego.

Z braku odpowiedników ewolokumabu, mogących ewentualnie zastępować/ naśladować go w dalszym leczeniu dzieci z FH, za komparator zostało uznane **zoptymalizowane standardowe leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce**, co w praktyce oznacza statyny i/lub ezetymib.

Ewolokumab – analogicznie jak to ma miejsce obecnie w ramach refundacji u pacjentów dorosłych, będzie stanowić terapię *add on*, tj. stosowaną równoległe do terapii hipolipemizującej (czyli ang. *standard of care*, SoC), a jego skuteczność i bezpieczeństwo należy porównać wyłącznie z analogicznym zoptymalizowanym leczeniem hipolipemizującym (SoC). W praktyce oznacza to, że w ramach analizy klinicznej poszukiwane będą badania kliniczne porównujące pacjentów leczonych statynami i/lub ezetymibem w połączeniu z ewolokumabem bądź z placebo:

- Interwencja: SoC + **ewolokumab**
- Komparator: SoC + **placebo**

Ten sam komparator zostanie wykorzystany w pozostałych częściach niniejszego raportu HTA.

6. Punkty końcowe

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia [59].

W analizie klinicznej leku Repatha, ocenie będzie podlegał wpływ dodania wnioskowanego preparatu do już stosowanej terapii hipolipemizującej (w postaci statyn i/lub ezetymibu) na niepełnoletnich pacjentów z FH.

W kwestii skuteczności, rozpatrzone zostaną:

- **Zdolność wnioskowanej interwencji do obniżania stężenia LDL-C w surowicy**

Podwyższony poziom LDL-C jest czynnikiem ryzyka powstawania blaszek miażdżycowych, niosących zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, co potwierdza Związek Badaczy nad Leczeniem Podwyższonego Cholesterolu (ang. *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, CTTC*) [97] oraz amerykański panel ekspertów Narodowego Programu Edukacyjnego ds. Wykrywania i Leczenia Wysokiego Poziomu Cholesterolu we Krwi (ang. *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E & Treatment of High Blood Cholesterol*) [98]. Potwierdzają to również liczne badania kliniczne i genetyczne [99,100,101]. Dzięki nim dawna tzw. „hipoteza LDL-C” zmieniła się w ustalony fakt, że podwyższony poziom tej frakcji jest przyczynowo związany z powstawaniem miażdżycy [34]. Zainicjowana blaszka miażdżycowa zaczyna się rozrastać na skutek kumulowania kolejnych cząstek lipoprotein „*in situ*” – proces ten zachodzi tym szybciej, im większe stężenie LDL-C we krwi i dłuższy czas ekspozycji na tą niekorzystną frakcję. Całkowite obciążenie blaszką miażdżycową danej osoby jest więc w przybliżeniu proporcjonalne do jej skumulowanej ekspozycji na LDL [99].

Obniżenie poziomu LDL-C jest niezbędne do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Liczne badania interwencyjne i epidemiologiczne wykazały, że zmniejszenie stężenia LDL-C jest skorelowane z redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) w wieku dorosłym i spowalnia, zatrzymuje lub dokonuje regresji miażdżycy naczyń wieńcowych [97,102,103,104,105]. Zakrojone na szeroką skalę badania kliniczne z udziałem dorosłych wykazały, że im większa redukcja poziomu LDL-C, tym mniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [106,107]. Obniżenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (ok. 40 mg/dl) wiąże się ze zmniejszeniem umieralności z powodu zdarzeń sercowo-

naczyniowych i częstości występowania zawałów serca nieprowadzących do zgonu o 20–25%. W związku z powyższym redukcja poziomu LDL-C jest głównym celem leczenia dyslipidemii i zastępczym (surogatowym) punktem końcowym często ocenianym w badaniach klinicznych, w oparciu o który można dokonać wiarygodnej oceny wartości klinicznej leku [109].

Związek ten został również udowodniony dla leku Repatha: w badaniu klinicznym FOURIER (wpływ ewolokumabu na dorosłych pacjentów z chorobą miażdżycową, leczonych statynami) zaobserwowano znaczącą redukcję cholesterolu w populacji ogólnej (59%) w porównaniu z placebo a pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzację wieńcową obniżył się o 15%. Drugorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar) zmniejszył się o około 20% podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 2,2 roku. Dla poszczególnych populacji efekty zastosowania ewolokumabu były jeszcze lepsze [108].

- **odsetek pacjentów osiągających docelowe poziomy LDL-C;**
- **wpływ leku na zmianę poziomu innych frakcji lipidowych.**

W ocenie bezpieczeństwa przyjęto następujące punkty końcowe:

- **zdarzenia niepożądane;**
- **zgony.**

Oceniono, że wymienione powyżej punkty końcowe są związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają istotne aspekty związane z FH. Analiza ich pozwoli na ocenę efektywności klinicznej wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji.

Jakość życia nie będzie rozpatrywana, jako że w ocenianej populacji choroba nie ma jeszcze wpływu na ten parametr (kliniczna manifestacja hipercholesterolemii rodzinnej ma miejsce dopiero w wieku dorosłym), dlatego też w badaniach klinicznych dla populacji pediatrycznej nie było możliwe zbadanie wpływu FH na jakość życia.

7. Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [59], zostaną włączone w pierwszej kolejności badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*, RCT) umożliwiające ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa ewolokumabu w populacji pediatrycznej FH. W przypadku nieodnalezienia badań typu RCT, do analizy włączone zostaną również badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji oraz badania obserwacyjne.

Do analizy zostaną także włączone badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej ewolokumabu (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w populacji dzieci i młodzieży od 10 r.ż. z HeFH.

Zaakceptowane publikacje powinny być opublikowane w języku polskim lub angielskim.

8. Podsumowanie – PICOS i zakres analiz

8.1. Zakres analizy klinicznej oraz schemat PICOS

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy klinicznej, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują dostępność preparatu Repatha w ramach nowego programu lekowego „Leczenie ewolokumabem dzieci i młodzieży z hipercholesterolemią rodzinną (ICD-10 E78.01)”.

Celem wprowadzenia refundacji leku Repatha dla niepełnoletnich pacjentów jest zwiększenie dostępności skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych do stosowania w leczeniu FH w tej grupie pacjentów oraz poprawa odsetka chorych, u których udaje się osiągnąć zamierzone efekty terapeutyczne.

Zostanie przeprowadzone porównanie wnioskowanego leku z obecnie dostępnym zoptymalizowanym leczeniem hipolipemizującym, którym w Polsce jest terapia statynami i/lub ezetymibem. Ocenione zostaną efekty zastosowania leku Repatha jako terapii *add on* w docelowej populacji i porównane z efektami leczenia tylko przy wykorzystaniu SoC + PLC (zamiast leku Repatha wystąpi w tym miejscu placebo).

W ramach analizy klinicznej, w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania kliniczne bezpośrednio porównujące **ewolokumab + SoC vs placebo + SoC**. Biorąc pod uwagę niedawne zatwierdzenie rozpatrywanego leku przez EMA do stosowania w populacji dzieci od 10 r.ż. rozważa się włączenie do analizy poza badaniami randomizowanymi również badania nierandomizowane.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparator, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kontekst kliniczny wg schematu PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja 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)
Interwencja I – <i>intervention</i>	<ul style="list-style-type: none">• Repatha (ewolokumab) jako leczenie dodane do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC); Dawkowanie zgodne z ChPL

Parametr	Kryteria włączenia
Komparator C - <i>comparator</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo + zoptymalizowane leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce - SoC (brak leczenia dodatkowego u pacjentów otrzymujących statyny i/lub ezetymib)
Punkty końcowe O - <i>outcomes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: obniżenie poziomu LDL-C, ilość pacjentów osiągających cele terapeutyczne, wpływ leku na lipidogram • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony
Typ badań S - <i>studies</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną; • Badania obserwacyjne
Typ publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej
Język	Prace opublikowane w j. polskim i j. angielskim
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci poniżej 10 r.ż. lub osoby powyżej 18 lat; • Pacjenci, u których podstawowe leczenie opiera się na lekach innych niż statyny ± ezetymib; • Punkty końcowe nie dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji; • Prace przeglądowe, listy, komentarze etc.; • Język publikacji inny niż polski lub angielski; • Populacja badana <10 osób 	

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; 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*).

W przypadku nieodnalezienia badań opartych na populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego dopuszcza się włączenie do analizy badań przeprowadzonych na populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej.

8.2. Zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Repatha w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 r.ż. z hipercholesterolemią rodzinną.

Konsekwencją braku dostępu do optymalnego leczenia hipercholesterolemii rodzinnej, umożliwiającego osiągnięcie celu terapeutycznego, u dzieci i młodzieży jest przedwczesne wystąpienie choroby sercowo-naczyniowej, która wpływa na pogorszenie ich jakości życia, a często prowadzi także do przedwczesnego zgonu. Z tego powodu, ocena ekonomiczna produktu leczniczego Repatha zostanie przeprowadzona z użyciem techniki analizy koszty-żyteczność, gdzie miarą wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość. Wynik analizy zostanie przedstawiony w postaci inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność. Zastosowany zostanie także dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia FH ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Komparatorami w analizie ekonomicznej, podobnie jak w części klinicznej, będzie placebo – brak leczenia dodatkowego u pacjentów otrzymujących zoptymalizowane standardowe leczenie hipolipemizujące: (statyny i/lub ezetynib).

Analiza koszty-użyteczność zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem stworzonego modelu ekonomicznego typu model Markowa.

Analiza zostanie przygotowana z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia), natomiast perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta zostanie uwzględniona jako wariant analizy wrażliwości, gdyż praktycznie wszystkie koszty leczenia FH są ponoszone przez płatnika publicznego, a tylko niewielkie dopłaty do statyn i/lub ezetymibu pokrywa pacjent.

Dla kluczowych parametrów modelu zostanie przeprowadzona analiza wrażliwości.

8.3. Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie prognoza wydatków budżetu płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Repatha w populacji dzieci i młodzieży od 10 do 18 r.ż. z FH w ramach nowego programu lekowego.

Analiza zostanie przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona z uwzględnieniem następujących aktywności:

- oszacowanej wielkości populacji docelowej: dzieci i młodzież w wieku od 10 do 18 r.ż. z FH, nieskutecznie leczone terapią hipolipemizującą, w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego;
- oszacowanie udziałów w rynku dostępnych opcji terapeutycznych zarówno aktualnych (scenariusz istniejący), jak i przyszłych (scenariusz nowy);
- kalkulacja kosztów związanych z leczeniem rozważanej populacji;
- obliczenie prognozowanych wydatków płatnika publicznego w porównywanych scenariuszach analizy oraz inkrementalnych wydatków.

Analiza wpływu na budżet przetestuje także niepewność związaną z rozważanymi parametrami analizy poprzez uwzględnienie wariantu minimalnego i maksymalnego (analiza scenariuszy skrajnych).

Analiza oceni także wpływ refundacji produktu leczniczego Repatha na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.

9. Załączniki

9.1. Projekt nowego programu lekowego

Tabela 16. Leczenie pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną (ICD-10: E78.01)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Łączne spełnienie następujących warunków:</p> <p>1) wiek 10-18;</p> <p>2) pewne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network lub skali Simon-Broome;</p> <p>3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>a) zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące), lub</p> <p>b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).</p> <p>1.2. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni ewolokumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełnili kryteriów opisanych w pkt.3.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.</p> <p>Pacjenci pozostający w leczeniu w ramach tego programu lekowego, po osiągnięciu pełnoletniości mogą być leczeni w programie lekowym B.101 „LECZENIE PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do ww. programu lekowego.</p> <p>3. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <p>1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;</p> <p>2) brak skuteczności po 3 miesiącach leczenia, rozumiany jako brak redukcji stężenia LDL-c w stosunku do wartości wyjściowej:</p> <p>a) w momencie włączenia do programu lekowego,</p> <p>b) w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z pkt. 1.2.</p> <p>5. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <p>1) hiperlipidemia wtórna;</p> <p>2) ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²);</p>	<p>1. Ewolokumab</p> <p>a. Heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej: 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie.</p> <p>b. Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej: Dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1) lipidogram;</p> <p>2) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</p> <p>3) kreatynina/eGFR;</p> <p>4) kinaza kreatynowa (CK).</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) lipidogram – po 3 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy. W przypadku stwierdzenia braku redukcji stężenia LDL-c po 3 miesiącach lipidogram należy powtórzyć w ciągu maksymalnie 1 miesiąca od daty wcześniejszego badania;</p> <p>2) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - na każdej wizycie.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej</p>

3) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh); 4) ciąża; 5) karmienie piersią; 6) nadwrażliwość na ewolokumab albo którąkolwiek z substancji pomocniczych.		lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---	--	--

9.2. Gradacja rekomendacji wytycznych

Tabela 17. Klasy zaleceń i poziom wiarygodności danych obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego dotyczących Polski, Serbii i Europy

Klasa zaleceń		Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I		Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia lub procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna	Jest zalecane/ jest wskazane
Klasa II		Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności lub skuteczności danej metody leczenia lub procedury	–
Klasa II	IIa	Przeważają dowody i opinie potwierdzające przydatność lub skuteczność metody leczenia lub procedury	Należy rozważyć
	IIb	Dowody i opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności lub skuteczności metody leczenia lub procedury	Można rozważyć
Klasa III		Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia lub procedura jest nieprzydatna, nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa	Nie zaleca się
Poziom wiarygodności danych			
Poziom A		Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz	
Poziom B		Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji	
Poziom C		Uzgodniona opinia ekspertów i /lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych oraz rejestrów	

Tabela 18. Moc zaleceń i dowodów obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego dotyczących Australii

Moc zaleceń	Poziomy dowodów
1 (Silne)	A (Wysoki)
2 (Średnie)	B (Umiarkowany)
3 (Słabe)	C (Niski)

10. Bibliografia

1. Charakterystyka produktu leczniczego Repatha https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_pl.pdf Data dostępu 04.12.2022
2. Szymański F, Barylski M, Cybulska B, et al. Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Cardiol. J.* 2018; 25 (6): 655–665, doi: 10.5603/CJ.2018.0141
3. prof. dr hab. med. Wojciech Wojakowski, lek. med. Eugeniusz Hrycek. Hipercholesterolemia. *Medycyna Praktyczna*: <https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/88295,hipercholesterolemia> Data dostępu: 11.10.2022
4. lek. med. Kamila Ludwikowska. Hipercholesterolemia rodzinna. *Medycyna Praktyczna*: <https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/140975,hipercholesterolemia-rodzinna> Data dostępu: 11.10.2022
5. 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 Pol.* 2013;71(1):107-11. Polish. PMID: 23348551.
6. 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.
7. 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
8. Alves AC, Alonso R, Diaz-Diaz JL, et al. Phenotypical, Clinical, and Molecular Aspects of Adults and Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Iberoamerica. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Oct;40(10):2508-2515. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313722. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32757650.
9. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm.* 2013 Mar;19(2):139-49. doi: 10.18553/jmcp.2013.19.2.139. PMID: 23461430.
10. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019 Dec 17;8(24): e013225. doi: 10.1161/JAHA.119.013225. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31838973; PMCID: PMC6951065.
11. Maliachova O, Stabouli S. Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment. *Curr Pharm Des.* 2018;24(31):3672-3677. doi: 10.2174/1381612824666181010145807. PMID: 30317987.
12. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2019; 381:1547-1556.
13. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015 Sep 21;36(36):2425-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157. Epub 2015 May 25. PMID: 26009596; PMCID: PMC4576143.

14. Villa G, Wong B, Kutikova L, et al. Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017 Oct 1;3(4):274-280. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx011. PMID: 29044394.
 15. Wong B, Kruse G, Kutikova L, et al. Cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolemia: A systematic review of the literature. *Clin Ther*. 2016; 38:1696-1709.
 16. Wong B, Villa G, Kutikova L, et al. The magnitude of increased cardiovascular (CV) risk associated with familial hypercholesterolemia (FH) for use in economic analyses. *Value Health*. 2015;18: A340.
 17. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26;75(20):2553-2566. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057. PMID: 32439005.
 18. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020 Jun 2;141(22):1742-1759. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795. Epub 2020 May 29. PMID: 32468833.
 19. Amerizadeh A, Javanmard SH, Sarrafzadegan N, Vaseghi G. Familial Hypercholesterolemia (FH) Registry Worldwide: A Systematic Review. *Curr Probl Cardiol*. 2022 Oct;47(10):100999. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100999. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34571102.
 20. Pajak A, Szafranec K, Polak, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci*. 2016 Aug 1;12(4):687-96. doi: 10.5114/aoms.2016.59700. Epub 2016 May 5. PMID: 27478447; PMCID: PMC4947614.
 21. Marco-Benedí V, Bea AM, Cenarro A, et al. Current causes of death in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis*. 2022 Aug 2;21(1):64. doi: 10.1186/s12944-022-01671-5. PMID: 35918701; PMCID: PMC9344778.
 22. Główny Urząd Statystyczny. Umieralność w 2021 roku. Zgony według przyczyn - dane wstępne: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/umieralnosc-w-2021-roku-zgony-wedlug-przyczyn-dane-wstepne.10.3.html> Data dostępu: 16.11.2022.
 23. Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E, et al. Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. *Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska* 2013; 71, 10: 1099–1105; DOI: 10.5603/KP.2013.0276
 24. Lewek J, Konopka A, Starostecka E, et al. Clinical Features of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adults in EAS-FHSC Regional Center for Rare Diseases in Poland. *J Clin Med*. 2021 Sep 22;10(19):4302. doi: 10.3390/jcm10194302. PMID: 34640319; PMCID: PMC8509252.
 25. Polityka zdrowotna. Hipercholesterolemia rodzinna nie boli, zabija młodych: <https://politykazdrowotna.com/arttykul/hipercholesterolemia-rodzinna-nie-boli-zabija-mlodych/836869> Data dostępu: 07.10.2022.
 26. Kurier Medyczny. Hipercholesterolemia – tykająca bomba: <https://www.termedia.pl/mz/Hipercholesterolemia-tykajaca-bomba-,45656.html> data dostępu: 07.10.2022
 27. Defesche, J., Gidding, S., Harada-Shiba, M. et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17093 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.93>
 28. Główny Urząd Statystyczny (GUS). Prognozowana liczba ludności w Polsce w 2023 roku: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1.5.html> Data dostępu: 07.10.2022.
 29. Dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia odnośnie wielkości populacji z kodem ICD-10 E78.0
-

30. Mortensen GL, Madsen IB, Kruse C, Bundgaard H. Familial hypercholesterolaemia reduces the quality of life of patients not reaching treatment targets. *Dan Med J*. 2016 May;63(5): A5224. PMID: 27127013.
31. Ademi Z, Marquina C, Zomer E, et al. The economic impact of familial hypercholesterolemia on productivity. *J Clin Lipidol*. 2020 Nov-Dec;14(6):799-806.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.004. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32928710.
32. AHRQ. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Appendix D: Diagnostic Criteria for Familial Hypercholesterolemia. 2016.
33. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/ PTDL/PTD/PTNT Diagnostyki i Leczenia Zaburzeń Lipidowych W Polsce 2021. *Lekarz POZ Suplement*. 2021
34. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255.
35. Puls Medycyny <https://pulsmedycyny.pl/tworzy-sie-wzorzec-optimalnego-postepowania-w-hipercholesterolemii-rodzinnej-907352>
36. Ziółkowska S, Kijek N, Zendran I, et al. Familial hypercholesterolemia - treatment update in children, systematic review. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(2):152-161. English. doi: 10.5114/pedm.2022.116112. PMID: 35848473.
37. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1421–1429. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.002.
38. Puls Medycyny. <https://pulsmedycyny.pl/inhibitory-pcsk9-skuteczne-i-bezpieczne-w-hipercholesterolemii-rodzinnej-891105> Data dostępu: 28.10.2022
39. 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-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> Data dostępu: 15.02.2022
40. Amgen website, Repatha. <https://www.repatha.com/how-to-start-repatha-injection?&gclid=3p.ds> Data dostępu: 05.10.2022
41. Witryna internetowa Farmacia las Fuentes. <http://farmacialasfuentes.com/index.php/evolocumab-resultados-de-un-estudio-clinico/> Data dostępu: 26.10.2022
42. Europejska Agencja Leków EMA. <https://www.ema.europa.eu/> Data dostępu: 23.10.2022
43. NICE. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Oct. PMID: 31944643.
44. Bjelakovic B, Stefanutti C, Reiner Ž, et al. Risk Assessment and Clinical Management of Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia. A Position Paper of the Associations of Preventive Pediatrics of Serbia, Mighty Medic, and International Lipid Expert Panel. *J Clin Med*. 2021 Oct 25;10(21):4930. doi: 10.3390/jcm10214930.
45. Khoury M, Bigras JL, Cummings EA, et al. The Detection, Evaluation, and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents: A Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Clinical Practice Update. *Can J Cardiol*. 2022 Aug;38(8):1168-1179. doi: 10.1016/j.cjca.2022.05.002.
46. Watts GF, Sullivan DR, Hare DL, et al. FH Australasia Network Consensus Working Group. Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia. *Heart Lung Circ*. 2021 Mar;30(3):324-349. doi: 10.1016/j.hlc.2020.09.943.

47. Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/> Data dostępu: 27.10.2022
48. 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.
49. Ramaswami U, Humphries, Priestley-Barnham, Peter Green, David S. Wald, Nigel Capps, Mark Anderson, Peter Dale, Andrew A. Morris. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia - HEART UK statement of care. *Atherosclerosis*, Volume 290, 2019, Pages 1-8, ISSN 0021-9150, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005>.
50. 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\
51. de Ferranti SD. Evolocumab in Children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 383:1385-1386.
52. Ramaswami U, Futema M, Bogsrud MP, et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis.* 2020; 292:178-187.
53. Araujo MB & Pacce MS. A 10-year experience using combined lipid-lowering pharmacotherapy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 29:1285-1291.
54. Bogsrud MP, Langslet G, Wium C, Johansen D, Svilaas A, & Holven KB. Treatment goal attainment in children with familial hypercholesterolemia: A cohort study of 302 children in Norway. *J Clin Lipidol.* 2018; 12:375-382.
55. Elis A, Zhou R, & Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolaemia in children and adolescents in the last three decades. *Cardiol Young.* 2014; 24:437-441.
56. Humphries SE, Cooper J, Dale P, & Ramaswami U. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: Statin-related safety and 1-year growth data. *Journal of Clinical Lipidology.* 2018; 12:25-32.
57. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, et al. Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Screening in Europe - Public Policy Background and Recommendations. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Sep 5: zwac200. doi: 10.1093/eurjpc/zwac200. Epub ahead of print. PMID: 36059237.
58. Jahn B, Santamaria J, Dieplinger H, et al. Familial hypercholesterolemia: A systematic review of modeling studies on screening interventions, *Atherosclerosis.* 2022 Aug;355:15-29
59. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
60. 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).
61. Ministerstwo Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> Data dostępu: 15.02.2022
62. Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, <http://hipercholesterolemia.com.pl> Data dostępu: 08.12.2022

63. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE et al. HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1317-1327. doi: 10.1056/NEJMoa2019910.
64. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
65. Hennig M, Brandt-Varma A, Wołoszyn-Durkiewicz A, Bautembach-Minkowska J, Buraczewska M, Świętoń D, et al. Monitoring the Effects of Hypolipidemic Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia in Poland. *Life (Basel)*. 2020 Nov 4;10(11):270. doi: 10.3390/life10110270.
66. KORDIAN <https://programkordian.pl/> Data dostępu: 21.02.2023
67. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016461.
68. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35:2146-2157.
69. Scientific Steering Committee on behalf of the Simone Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999;105-112.
70. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, & Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114:307-310.
71. Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, Skoumas I, Vlachopoulos C, & Stefanadis C. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;214:129-138.
72. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2004;363:369-370.
73. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490a.
74. Christensen JJ, Ulven SM, Retterstol K, et al. Comprehensive lipid and metabolite profiling of children with and without familial hypercholesterolemia: A cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2017;266:48-57.
75. Saltijeral A, Perez de Isla L, Alonso R, et al. Attainment of LDL Cholesterol Treatment Goals in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia. The SAFEHEART Follow-up Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:444-450.
76. Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, et al. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:173.
77. Bach JP, Riedel O, Pieper L, Klotsche J, Dodel R, & Wittchen HU. Health-related quality of life in patients with a history of myocardial infarction and stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:68-76.
78. Schweikert B, Hunger M, Meisinger C, König HH, Gapp O, & Holle R. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *Eur Heart J*. 2009;30:436-443.
79. Bengtsson I, Hagman M, Währborg P, & Wedel H. Lasting impact on health-related quality of life after a first myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2004;97:509-516.
80. Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Vaccarino V, et al. A population-based perspective of changes in health-related quality of life after myocardial infarction in older men and women. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:609-616.

82. HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/repatha_060422_summary_ct19616_2022-08-17_12-17-25_643.pdf
83. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/repatha_081221_summary_ct19462.pdf
84. HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/repatha_summary_ct16427.pdf
85. IQWIG. https://www.iqwig.de/download/a15-38_evolocumab_extract-of-dossier-assessment.pdf#page=16&zoom=100,92,593
86. IQWIG. https://www.iqwig.de/download/a18-19_evolocumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
87. IQWIG. https://www.iqwig.de/download/a21-171_evolocumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
88. Zorginstituut Nederland. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/01/23/gvs-advies-evolocumab-repatha-herbeoordeling-aanpassing-bijlage-2-voorwaarden>
89. Zorginstituut Nederland <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/01/18/gvs-advies-evolocumab-repatha-aanpassing-bijlage-2-voorwaarden>
90. NHS. <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-evolocumab-repatha-2866/>
91. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>
92. NCPE. <https://www.ncpe.ie/drugs/evolocumab-repatha/>
93. SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/evolocumab-repatha-resubmission-114816/>
94. CADTH. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0441_complete_Rapatha-Feb-23_16_e.pdf
95. PHARMAC <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-2022-03-08-inactive-declines/>
96. G-BA. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/780/#english>
97. CTTC. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
98. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E & Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421. <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/circ.106.25.3143>
99. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, & Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1141-1156.
100. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, & Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1552-1561.
101. Anderson KM, Castelli WP, & Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987;257:2176-2180.
102. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1297.
103. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-2087.

104. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-2384.
105. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-1565.
106. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, & et al. Safety and efficacy of long-term very low achieved LDL-C in the IMPROVE IT trial. Presented at the ESC Congress 2015; London, England; 29 August – 2 September. 2015.
107. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-494.
108. Sever P, Gouni-Berthold I, Keech A, Giugliano R, Pedersen TR, Im K, Wang H, Knusel B, Sabatine MS, O'Donoghue ML. LDL-cholesterol lowering with evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Jul 23;28(8):805-812. doi: 10.1177/2047487320902750.
109. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092. Epub 2012 May 3. Erratum in: *Eur Heart J*. 2012 Sep;33(17):2126.
110. FAMHP. <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/Approbation%20Repatha%20MNP%20informati on%20for%20the%20patient.pdf>
111. NFZ. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> Data dostępu: 23.02.2023

11. Spis tabel i rysunków

Tabele

Tabela 1. Charakterystyka zaburzeń lipidowych [2].....	14
Tabela 2. Prognozowana liczba chorych na FH w Polsce w 2023 roku.....	22
Tabela 3. Prognozowana liczba chorych na FH w Polsce wg danych NFZ w latach 2018-2021.....	22
Tabela 4. Kryteria diagnostyczne FH stosowane u dzieci i młodzieży [10,32,33].....	25
Tabela 5. Interwencje stosowane do obniżania poziomu LDL-C u chorych na FH [36,49].....	30
Tabela 6. Statyny dopuszczone do leczenia populacji pediatrycznej z FH w Europie i ich dostępność w Polsce [11,47].....	32
Tabela 7. Dostępność Ezetymibu w leczeniu FH w Polsce [47].....	34
Tabela 8. Kryteria dostępu do świadczenia gwarantowanego <i>Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)</i> [39].....	35
Tabela 9. Leki z programu lekowego B.101 [39].....	36
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Repatha [1].....	41
Tabela 11. Szczegóły dotyczące rejestracji leku Repatha w EMA [42].....	43
Tabela 12. Działania niepożądane produktu leczniczego Repatha [1].....	46
Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne zagranicznych organizacji HTA i ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Repatha.....	48
Tabela 14. Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego FH u dzieci i młodzieży.....	54
Tabela 15. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	62
Tabela 16. Leczenie pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną (ICD-10: E78.01).....	66
Tabela 17. Klasy zaleceń i poziom wiarygodności danych obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego dotyczących Polski, Serbii i Europy.....	67
Tabela 18. Moc zaleceń i dowodów obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego dotyczących Australii.....	67

Rysunki

Rysunek 1. Szacunkowa chorobowość hipercholesterolemii rodzinnej na świecie [2]	19
Rysunek 2. Realizacja programu kaskadowych badań przesiewowych w kierunku FH w Europie [57].....	27
Rysunek 3. Zależność między wczesnym podjęciem farmakoterapii a czasem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u osób z FH [12].....	38
Rysunek 4. Dostępny wstrzykiwacz półautomatyczny leku Repatha [40].....	41
Rysunek 5. Schemat działania ewolokumabu jako inhibitora PCSK9 [41].....	44