



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

**Październik 2023**

Wersja 1.0

## Indeks skrótów

<b>ACTH</b>	hormon adrenokortykotropowy (ang. <i>Adrenocorticotropic hormone</i> )
<b>ADHD</b>	Zespół Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AMG 145</b>	Ewolokumab, Repatha
<b>AMSTAR</b>	Narzędzie do Oceny Przeglądów Systematycznych (ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ApoA1</b>	Apolipoproteina A1
<b>ApoB</b>	Apolipoproteina B
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CIMT</b>	Grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. <i>Carotid Intima-Media Thickness</i> )
<b>CK</b>	Kinaza kreatyninowa (ang. <i>Creatinine Kinase</i> )
<b>DHEA-S</b>	Siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. <i>Dehydroepiandrosterone</i> )
<b>ECTD</b>	Baza danych European Clinical Trials Database
<b>EVO</b>	Ewolokumab (ang. <i>Evolocumab</i> )
<b>FH</b>	Hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Familial hypercholesterolemia</i> )
<b>FSH</b>	hormon folikulotropowy (ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> )
<b>HDL-C</b>	Cholesterol o dużej gęstości (ang. <i>High-Density Lipoprotein Cholesterol</i> )
<b>HeFH</b>	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Heterozygous Familial Hypercholesterolemia</i> )
<b>HoFH</b>	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Homozygous Familial Hypercholesterolemia</i> )
<b>IQR</b>	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i> )
<b>IU</b>	Jednostki międzynarodowe (ang. <i>International Units</i> )
<b>LDL-C</b>	Cholesterol o małej gęstości (ang. <i>Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i> )
<b>LDLR</b>	Receptor LDL
<b>LH</b>	hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone</i> );
<b>Lp(a)</b>	Lipoprotein(a)
<b>mAb</b>	Przeciwciało monoklonalne (ang. <i>Monoclonal Antibody</i> )
<b>MedDRA</b>	Medyczna klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów ze zdarzeniem
<b>N</b>	Liczba analizowanych pacjentów

<b>NCI-CTCAE</b>	Amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs</i> )
<b>non-HDL-C</b>	Nie HDL-C (ang. <i>non-high-density lipoprotein-C</i> )
<b>OLE</b>	Niezaślepienie badanie długoterminowe (ang. <i>Open Label Extension</i> )
<b>PCSK9</b>	Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. <i>Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9</i> )
<b>PRISMA</b>	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
<b>Q2W</b>	Dawkowanie co 2 tygodnie
<b>Q4W</b>	Dawkowanie co 4 tygodnie
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SC</b>	Iniekcja podskórna (ang. <i>subcutaneous</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i> )
<b>SoC</b>	Standardowa praktyka kliniczna (ang. <i>Standard of Care</i> )
<b>TC</b>	Cholesterol całkowity (ang. <i>Total Cholesterol</i> )
<b>TEAE</b>	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> )
<b>TG</b>	Trójglicerydy
<b>VLDL-C</b>	Cholesterol o bardzo małej gęstości (ang. <i>Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i> )

## Spis treści

<b>1.</b>	<b>Uzupełnienie do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Repatha .</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna – populacja HeFH.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Analiza problemu decyzyjnego – Populacja HoFH.....</b>	<b>8</b>
<b>4.</b>	<b>Analiza kliniczna – populacja HoFH .....</b>	<b>18</b>
4.1.	Metodyka .....	19
4.2.	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	20
4.3.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	21
4.4.	Analiza główna .....	24
4.4.1.	Charakterystyka badań .....	24
4.4.2.	Skuteczność kliniczna .....	34
4.4.3.	Bezpieczeństwo .....	39
4.5.	Dane wspierające .....	44
4.6.	Ograniczenia .....	47
4.7.	Wnioski .....	47
<b>5.</b>	<b>Analiza ekonomiczna – populacja HeFH i HoFH.....</b>	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>Analiza wpływu na budżet – populacja HoFH .....</b>	<b>75</b>
<b>7.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>84</b>
7.1.	Strategia wyszukiwania.....	84
7.2.	Diagram wyszukiwania publikacji – PRISMA .....	86
7.3.	Ocena wiarygodności badań pierwotnych włączonych do analizy .....	87
<b>8.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>Spis tabel i rysunków .....</b>	<b>97</b>

## **1. Uzupełnienie do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Repatha**

Niniejsze uzupełnienie zostało przygotowane w związku z pismem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (OT.423.1.39.2023.7.KW) dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (evolokumabum), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN 05909991224370, w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)” względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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. z 2021 r. poz. 74).

Odpowiedzi na poszczególne uwagi zostały przedstawione w kolejnych rozdziałach.

## 2. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna – populacja HeFH

### Uwaga AOTMiT:

Dodatkowo w kryteriach włączenia do przeglądu jako komparator uwzględniono placebo + SoC, zdefiniowane jako statyny i/lub ewolokumab, zamiast statyny i/lub ezetyminy.

### Uzupełnienie:

Analiza problemu decyzyjnego, rozdział 8.1 Zakres analizy klinicznej oraz schemat PICOS, str. 62-63, tabela 15

Tabela zostaje zmieniona na poniższą.

Tabela 1. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kontekst kliniczny wg schematu PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia
<b>Populacja</b> P – <i>population</i>	Dzieci i młodzież od 10 do 18 roku życia, chorzy na rodzinną hipercholesterolemię, spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (w przypadku nieodnalezienia badań im odpowiadających - populacja jak najbardziej zbliżona do wnioskowanej)
<b>Interwencja</b> I - <i>intervention</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Repatha (ewolokumab) jako leczenie dodane do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetyminy (SoC);</li></ul> Dawkowanie zgodne z ChPL
<b>Komparator</b> C - <i>comparator</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Placebo + zoptymalizowane leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce - SoC (brak leczenia dodatkowego u pacjentów otrzymujących statyny i/lub ezetyminy)</li></ul>
<b>Punkty końcowe</b> O - <i>outcomes</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Skuteczność</u>: obniżenie poziomu LDL-C, ilość pacjentów osiągających cele terapeutyczne, wpływ leku na lipidogram</li><li>• <u>Bezpieczeństwo</u>: zdarzenia niepożądane, zgony</li></ul>
<b>Typ badań</b> S - <i>studies</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną;</li><li>• Badania obserwacyjne</li></ul>
<b>Typ publikacji</b>	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<b>Język</b>	Prace opublikowane w j. polskim i j. angielskim
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dzieci poniżej 10 r.ż. lub osoby powyżej 18 lat;</li><li>• Pacjenci, u których podstawowe leczenie opiera się na lekach innych niż statyny ± ezetyminy;</li><li>• Punkty końcowe nie dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji;</li><li>• Prace przeglądowe, listy, komentarze etc.;</li><li>• Język publikacji inny niż polski lub angielski;</li><li>• Populacja badana &lt;10 osób</li></ul>	

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*).

## Analiza kliniczna, rozdział 3.2. Pytanie kliniczne, str. 14, tabela 1

Tabela zostaje zmieniona na poniższą.

Tabela 2. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS

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

### Kryteria wykluczenia

- 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.;
- Populacja badana <10 osób

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

### 3. Analiza problemu decyzyjnego – Populacja HoFH

#### Uwagi AOTMiT:

*W analizie klinicznej, przegląd systematyczny w zakresie charakterystyki populacji jest węższy niż populacja docelowa we wniosku i w zaproponowanym programie lekowym.*

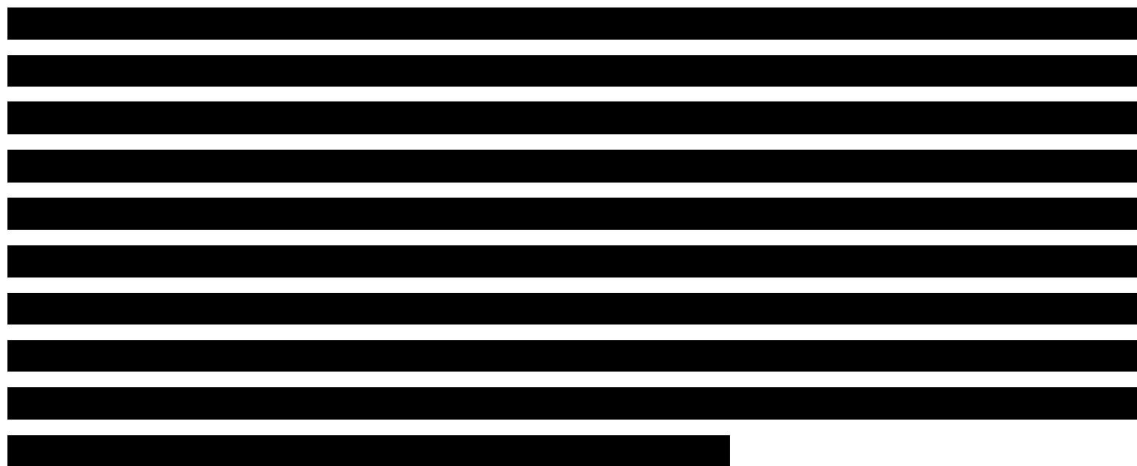
#### Uzupełnienie:

W celu dopełnienia wymagań, w analizie problemu decyzyjnego dokonano uzupełnienia o niezbędną charakterystykę populacji homozygotycznej. Rozdziały dotyczące śmiertelności oraz liczby chorych na HoFH w Polsce zyskują przedstawione poniżej rozszerzenia.

#### Rozdział 3.5.2 Śmiertelność, str. 20

Średnia długość życia osób z HoFH, mimo stosowania maksymalnie tolerowanej standardowej terapii hipolipemizującej to 33 lata, postać nieleczona prowadzi do zgonu już w wieku 18 lat - a w skrajnych przypadkach nawet w ciągu pierwszych 5 lat życia [1,2].

#### Rozdział 3.5.4. Liczba chorych na FH w Polsce, str. 22



#### Dodatkowe uzupełnienie:

Niedawna zmiana programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (B.101) – rozszerzenie go o dorosłych pacjentów z HoFH – powoduje konieczność zamiany fragmentu analizy problemu decyzyjnego dotyczącego leczenia na poniższy.

#### Rozdział 3.9 Leczenie, str. 28



Istniejący od 2018 roku program lekowy oparty na alirokumabie, następnie w 2019 roku rozszerzony o ewolokumab, w 2022 roku o inklisiran i w 2023 o lomitapid, obecnie mający brzmienie: „B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)” obejmuje wyłącznie leczenie osób powyżej 18 r.ż. z FH oraz z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Populacja chorych HoFH została w nim uwzględniona dopiero we wrześniu 2023 (tylko dla pacjentów dorosłych, ze względu na rejestrację lomitapidu jedynie w tej populacji chorych). Szczegóły dotyczące możliwości przystąpienia do tego świadczenia gwarantowanego przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 3. Kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego B.101**

<b>Kryteria kwalifikacji</b>	
<b>Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną</b>	
<p><b>Ogólne kryteria kwalifikacji dla HeFH i HoFH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>• brak hiperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (dotyczy pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego);</li> <li>• brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (dotyczy pacjentów z HoFH);</li> <li>• wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>• brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>• nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>• adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ul>	
<p><b>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia dorosłych pacjentów z HeFH alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem</b></p>	<p><b>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia dorosłych pacjentów z HoFH lomitapidem</b></p>
<p>1) potwierdzona diagnoza HeFH tj. &gt; 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;</p> <p>2) LDL-C &gt; 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>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</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) potwierdzona diagnoza HoFH na podstawie badania genetycznego;</p> <p>2) brak innych postaci hipercholesterolemii;</p> <p>3) spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych, spełnienie tych kryteriów w momencie rozpoczynania leczenia LDL aferezą;</p> <p>4) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5) kryteria kwalifikacji do leczenia LDL aferezą: LDL-C &gt; 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc lub</p> <p>b) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane przez łącznie 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc lub</p> <p>c) 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</p>

### Kryteria kwalifikacji

leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).

### Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

#### Ogólne kryteria kwalifikacji

- wiek 18 lat i powyżej;
- brak hiperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (dotyczy pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego);
- brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (dotyczy pacjentów z HoFH);
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

#### Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem

1) 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, 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).

2) 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: z dodatkowo przebyłym zawałem serca w wywiadzie lub wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, lub po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej,

b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub choroba tętnic mózgowych, tj.: przebyty udar mózgu niedokrwienny lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

### Zamiana leków

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych albo braku skuteczności terapii albo ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dopuszcza się możliwość zamiany leków:

a) alirokumab lub ewolokumab na inklisiran, lub

b) inklisiran na alirokumab lub ewolokumab.

Niedopuszczalna jest zamiana leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumiana jako zamiana leczenia alirokumabem na ewolokumab albo ewolokumabem na alirokumab.

### Kryteria wyłączenia z programu

## Kryteria kwalifikacji

- 1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;
- 2) brak skuteczności terapii:
  - a) w przypadku leczenia alirokumabem lub ewolokumabem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach, a w przypadku leczenia inklisiranem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej:
    - w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktami (właściwymi dla HeFH i pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego), (z wyjątkiem *Zamiany leku* zgodnie z opisem w B.101),
    - w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem *Zamiany leku* zgodnie z opisem w B.101);
  - b) w przypadku leczenia lomitapidem rozumiany jako:
    - redukcja stężenia LDL-C o < 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40%, albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C (w stosunku do wartości wyjściowej określonej w momencie włączenia do programu lekowego), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą;
    - redukcja stężenia LDL-C o < 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40% oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy (w stosunku do wartości wyjściowej określonej przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, u których była stosowana LDL afereza w chwili włączenia do programu lekowego;
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 4) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

B.101 – załącznik z zakresem świadczenia gwarantowanego Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25); 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 poniższa tabela.

Tabela 4. Leki z programu lekowego B.101

	Alirokumab	Ewolokumab*	Inklisiran	Lomitapid
<b>Rodzaj leku</b>	W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne – inhibitor PCSK9		Dwuniciowy, mały interferujący kwas RNA, sprzężony na nici kodującej z trójjantennową N-acetylogalaktozaminą	Selektywny inhibitor wewnątrzkomórkowego, mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MTP)
<b>Mechanizm działania</b>	Wybiórcze wiązanie się z białkiem PCSK9, co docelowo nie dopuszcza do obniżenia ilości czynnych receptorów wychwytyjących 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	Lek wiąże pojedyncze cząsteczki lipidów przez co ogranicza ich transport między błonami
<b>Kod ATC</b>	C10AX14	C10AX13	C10AX	C10AX12
<b>Nazwa handlowa</b>	Praluent	Repatha	Leqvio	Lojuxta
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Sanofi-Aventis	Amgen Pharmaceuticals	Novartis	Amryt Pharmaceuticals DAC
<b>Dawkowanie w programie lekowym</b>	150 mg SC Q2W	140 mg SC Q2W	284 mg SC raz, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.	5 mg p.o. raz na dobę, 10 mg p.o. Q2W Max 60 mg p.o. Q4W

\*szeroka charakterystyka ewolokumabu znajduje się w dostarczonym uprzednio APD

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*).

## Załącznik 9.1 Projekt nowego programu lekowego, str. 66

Poniżej przedstawiony został uzgodniony projekt nowego programu lekowego B.101.

### LECZENIE PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie:</p> <p>1) dorosłym pacjentom z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:</p> <p>a) <i>alirokumabem</i>,</p> <p>b) <i>ewolokumabem</i>,</p> <p>c) <i>inklisiranem</i>,</p> <p>2) dorosłym pacjentom z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:</p> <p>a) <i>lomitapidem</i>,</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. <b>Alirokumab</b></p> <p>150 mg alirokumabu podawane co 2 tygodnie lub 300 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie (miesięcznie).</p> <p>1.2. <b>Ewolokumab</b></p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1) badanie lipidogramu;</p> <p>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT);</p> <p>3) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>4) dodatkowo w przypadku terapii alirokumabem, ewolokumabem, inklisiranem:</p>

<p><b>3) dorosłym pacjentom z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:</b></p> <p>a) <i>alirokumabem</i>, b) <i>ewolokumabem</i>, c) <i>inklisiranem</i>,</p> <p><b>4) pediatrycznym pacjentom z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:</b></p> <p>a) <i>ewolokumabem</i>,</p> <p><u>Zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) wiek 18 lat i powyżej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.4.;</p> <p>2) brak hiperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.3.;</p> <p>3) brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.2. oraz 1.2.4.;</p> <p>4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia</b></p> <p><b>1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem</b></p> <p>1) potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. &gt; 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;</p> <p>2) LDL-C &gt; 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>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</p> <p>b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń</p>	<p>1) dorośli pacjenci:</p> <p>a) 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie,</p> <p>2) pediatryczni pacjenci:</p> <p>a) heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej,</p> <p>– 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie,</p> <p>b) homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej,</p> <p>– zalecana dawka początkowa to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 tygodniach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.</p> <p><b>1.3. Inkisiran</b></p> <p>284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a</p>	<p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny oraz badanie eGFR,</p> <p>b) oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK);</p> <p>5) dodatkowo w przypadku terapii lomitapidem:</p> <p>a) wynik badania genetycznego potwierdzającego występowanie HoFH w wywiadzie,</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i fosfatazy alkalicznej (ALP),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej,</p> <p>d) oznaczenie stężenia albumin w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie aktywności transpeptydazy gamma - glutamylowej (GGTP),</p> <p>f) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>6) dodatkowo w przypadku terapii ewolokumabem pacjentów pediatrycznych:</p> <p>a) wynik badania genetycznego potwierdzającego występowanie FH w wywiadzie.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>1) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - na każdej wizycie;</p> <p>2) dodatkowo w przypadku terapii lomitapidem:</p> <p>a) stężenie cholesterolu i trójglicerydów przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji,</p> <p>b) w pierwszym roku leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby (przynajmniej oznaczenie AlAT i AspAT) przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji,</p> <p>c) po pierwszym roku należy wykonywać badania czynności wątroby przynajmniej co 3 miesiące i przed każdym zwiększeniem dawki,</p>
---	--	--

<p>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); albo</p> <p>3) pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem 1.2.4. po osiągnięciu pełnoletniości, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.).</p> <p><b>1.2.2. dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lomitapidem</b></p> <p>1) potwierdzona diagnoza homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) na podstawie badania genetycznego;</p> <p>2) brak innych postaci hipercholesterolemii;</p> <p>3) spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych, spełnienie tych kryteriów w momencie rozpoczynania leczenia LDL aferezą;</p> <p>4) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5) kryteria kwalifikacji do leczenia LDL aferezą: LDL-C &gt; 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc, lub</p> <p>b) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc, lub</p> <p>c) 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><b>1.2.3. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem</b></p> <p>1) LDL-C &gt;100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>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, 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 –</p>	<p>następnie co 6 miesięcy.</p> <p>Dawki pominięte:</p> <p>Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem.</p> <p>Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie przekraczającym 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania – inklisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.</p> <p><b>1.4. Lomitapid</b></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 10 mg, zależnie od akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji leku przez pacjenta, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>d) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby (co roku).</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>1) badanie lipidogramu.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W przypadku leczenia:</p> <p>a) <i>alirokumabem</i> lub <i>ewolokumabem</i> (dotyczy pacjentów dorosłych) - badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy,</p> <p>b) <i>ewolokumabem</i> (dotyczy pacjentów pediatrycznych) - badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 6 miesięcy,</p> <p>c) <i>inklisiranem</i> lub <i>lomitapidem</i> - badanie lipidogramu wykonuje się po 6 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></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 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza</p>
---	---	---

<p>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>2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdżyczą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:</p> <p>a) wieńcowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z dodatkowo przebyłym zawałem serca w wywiadzie, lub</li> <li>- wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach, lub</li> <li>- wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, lub</li> <li>- po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej,</li> </ul> <p>b) z chorobą miazdżyczą tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.:             <ul style="list-style-type: none"> <li>i. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostkaramię (ABI) &lt;0,85, lub</li> <li>ii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych, lub</li> <li>iii. amputacja kończyny z powodu choroby miazdżyczej, lub</li> </ul> </li> <li>- choroba tętnic mózgowych, tj.:             <ul style="list-style-type: none"> <li>i. przebyty udar mózgu niedokrwienny, lub</li> <li>ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA), lub</li> <li>iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>1.2.4. pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ewolokumabem</b></p> <p>1) wiek 10 – 18 lat;</p> <p>2) potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network;</p> <p>3) LDL-C &gt; 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>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że</p>		<p>prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) zmiana stężenia LDL-C;</p> <p>b) zmiana stężenia TC;</p> <p>c) zmiana stężenia HDL;</p> <p>d) zmiana stężenia trójglicerydów;</p> <p>e) procentowy spadek liczby zabiegów LDL aferezy.</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	---

<p>w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></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 4.</p> <p>Dla pacjentów zakwalifikowanych zgodnie z punktem 1.2.4 terapia może być kontynuowana do ukończenia przez pacjenta 18 roku życia, z wyjątkiem przeniesienia leczenia do ośrodka dla dorosłych zgodnie z ppkt. 1.2.1.3.</p> <p><b>3. Zamiana leków</b></p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, objawów niepożądanych albo okoliczności wskazanych w pkt. 4.2., albo ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dopuszcza się możliwość zamiany leków:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) alirokumab lub ewolokumab na inklisiran, lub</li><li>b) inklisiran na alirokumab lub ewolokumab.</li></ul> <p>Niedopuszczalna jest zamiana leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumiana jako zamiana leczenia alirokumabem na ewolokumab albo ewolokumabem na alirokumab.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;</p> <p>2) brak skuteczności terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) w przypadku leczenia alirokumabem lub ewolokumabem (dotyczy pacjentów dorosłych): rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o <math>&lt; 30\%</math> po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach, a w przypadku leczenia inklisiranem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o <math>&lt; 30\%</math> po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach,</li><li>- potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej:</li><li>- w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktami 1.2.1., 1.2.3., (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3),</li><li>- w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3);</li></ul> <p>b) w przypadku leczenia lomitapidem rozumiany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- redukcja stężenia LDL-C o <math>&lt; 40\%</math>, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej <math>40\%</math>, albo stężenie LDL-C wyższe niż <math>2 \text{ mmol/L}</math> u pacjentów wymagających mniejszej niż <math>40\%</math> redukcji stężenia LDL-C (w stosunku do wartości wyjściowej określonej w momencie włączenia do programu lekowego), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą;</li></ul>		
---	--	--



<p>– redukcja stężenia LDL-C o &lt; 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40% oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy (w stosunku do wartości wyjściowej określonej przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, u których była stosowana LDL afereza w chwili włączenia do programu lekowego;</p> <p>c) w przypadku leczenia ewolokumabem (dotyczy pacjentów pediatrycznych): rozumiany jako brak redukcji stężenia LDL-C, po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktami 1.2.4.,</li><li>– w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii;</li></ul> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>4) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		
---	--	--

## 4. Analiza kliniczna – populacja HoFH

### Uwagi AOTMiT:

*W analizie klinicznej, przegląd systematyczny w zakresie charakterystyki populacji jest węższy niż populacja docelowa we wniosku i w zaproponowanym programie lekowym. W AKL nie przedstawiono dowodów klinicznych dla pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (§ 4 ust. 2 pkt. 1 Rozporządzenia).*

*Przegląd systematyczny w zakresie charakterystyki interwencji jest węższy niż wnioskowana technologia, tj. w kryteriach włączenia do przeglądu uwzględniono tylko ewolokumab w dawkowaniu zgodnym dla populacji z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, pomijając dawkowanie dla pacjentów z postacią homozygotyczną. (§ 4 ust. 2 pkt. 2 Rozporządzenia).*

### Uzupełnienie:

W celu dopełnienia wymagań, został przygotowany **przegląd systematyczny dla ewolokumabu w populacji pediatrycznej (od 10 do 18 r.ż.) z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną**, który został przedstawiony w poniższych rozdziałach. Ponieważ jest to uzupełnienie, część informacji zostało już przedstawione w ramach analizy klinicznej złożonej do AOTMiT.



## Analiza kliniczna – populacja HoFH

### 4.1. Metodyka

W ramach uzupełnienia analizy klinicznej o dane pochodzące z badań prowadzonych na pediatrycznej populacji homozygot, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie uzupełniające. Wykonano je, podobnie jak wyszukiwanie danych do analizy głównej, wg metodologii zalecanej przez *Cochrane Collaboration*.

Pytanie kliniczne pozostało bez zmian w stosunku do tego, które postawiono w analizie głównej. Schemat PICO(S) również nie uległ zmianie.

Wszystkie odnalezione procesy kliniczne włączone do niniejszej analizy stosowały ewolokumab w dawce 420 mg SC Q4W. Dawkowanie to jest zgodne z dawkowaniem dla pacjentów z HoFH, ustalonym we wnioskowanym Programie Lekowym (420 mg Q4W SC, u pacjentów nie reagujących na leczenie w tej dawce lub u tych, którzy wymagają aferezy – 420 mg Q2W SC). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [88] dawki ewolokumabu 140 mg Q2W i 420 mg Q4W są równoważne klinicznie. Zostało to także uwzględnione w schemacie PICOS (Tabela 2).

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w tych samych elektronicznych bazach danych: MEDLINE, EMBASE i *Cochrane Library*. Pierwotną strategię wyszukiwania rozszerzono o hasła dotyczące pediatrycznej populacji homozygotycznej.

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

Szczegółowe strategie wyszukiwania znajdują się w rozdziale 7.1 Strategia wyszukiwania.

Selekcja badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AL, BR) wg standardowej procedury dwóch kroków. Niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze konsensusu.

Ekstrakcji dokonali ci sami analitycy, w oparciu o formularze ekstrakcyjne wykorzystywane w analizie głównej.

Ocenę jakościową oparto o te same kryteria, które wykorzystywano w analizie głównej (narzędzie *Cochrane Collaboration* dla badań pierwotnych).

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

zdarzenie (%N), wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD, ang. *standard deviation*) lub błędem standardowym (SE, ang. *standard error*) oraz medianę z rozstępem ćwiartkowym (IQR, ang. *interquartile range*). We wszystkich tabelach raportowano podane miary efektu interwencji obliczone przez autorów publikacji źródłowych.

## 4.2. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono **jeden** przegląd systematyczny, **częściowo** dotyczący analizowanego pytania klinicznego (*Dai i wsp., 2023*), oraz **jedno doniesienie konferencyjne**, podsumowujące wpływ opisywanej interwencji na populację docelową w dotychczas przeprowadzanych badaniach klinicznych (*Raal i wsp., 2023ab*). Obydwie te publikacje mają niską przydatność analityczną. Doniesienie konferencyjne zostało ujęte w dodatkowym rozdziale niniejszej analizy, niosąc jedynie dane wspierające, natomiast metaanaliza nie została włączona do dalszego rozpatrywania. Krótka charakterystyka obu publikacji znajduje się poniżej.

### ***Dai i wsp., 2023 [87]:***

#### ***„Wpływ alirokumabu/ewolokumabu na stężenie lipoproteiny(a) u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią: przegląd systematyczny i metaanaliza randomizowanych badań klinicznych”***

Analiza wpływu inhibitorów PCSK9 alirokumabu i ewolokumabu na zdrowie pacjentów z FH. Jest to jedyny dostępny aktualnie przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym wśród rozpatrywanej populacji znajdują się również pacjenci małoletni z HoFH (pochodzą z badania TESLA PART B). Mimo tego, metaanaliza ta została wewnątrznie oceniona jako **nieprzydatna** dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu stosowanego w populacji dzieci z HoFH. Tylko niewielka część pacjentów, na których opiera się publikacja *Dai i wsp., 2023* należy do interesującej nas grupy wiekowej: 7 pacjentów pediatrycznych z HoFH wśród 2 408 wszystkich uczestników poddawanych terapii inhibitorami PCSK9. Cała metaanaliza z założenia dotyczy osób dorosłych, badania z dziećmi były wykluczane. Poza tym, badania kliniczne dostarczające danych do przeglądu dotyczyły nie tylko wskazanej interwencji, ale też drugiego z inhibitorów PCSK9 stosowanych w leczeniu FH (alirokumabu). Wyniki dotyczące skuteczności leczenia podawane są zbiorczo dla obydwu preparatów. Ponadto, metaanaliza nie przedstawia wyników, jakie osiągnięto dzięki ewolokumabowi wśród leczonych nim dzieci. Z powyższych powodów omawiany przegląd został **wykluczony z analizy**.

### ***Raal i wsp., 2023ab [4]:***

#### ***„Ewolokumab w leczeniu pediatrycznych pacjentów z HoFH: łączone dane z trzech otwartych badań klinicznych”***

Doniesienie konferencyjne, które podaje skuteczność ewolokumabu w obniżaniu poziomu lipoprotein w surowicy małych pacjentów w zależności od resztkowej aktywności ich receptora LDL<sup>1</sup>. Przedstawione w nim wyniki stanowią uśrednione wartości, uzyskane w zakończonych badaniach klinicznych TAUSSIG, RAMAN oraz HAUSER OLE (w każdym z nich część pacjentów stanowiły dzieci lub młodzież z HoFH).

Publikacja podaje, że stopień obniżenia poziomu LDL-C u pacjenta po zastosowaniu ewolokumabu silnie zależy od stopnia aktywności jego receptorów LDL, różni się też w subpopulacji pacjentów wymagających aferezy.

Bezpieczeństwo stosowania interwencji w rozpatrywanej populacji było zbieżne z wartościami uzyskanymi w wyjściowych badaniach klinicznych ewolokumabu.

Publikacja ta, z racji swojej prostej formy (doniesienie konferencyjne) jest źródłem danych o niskiej wartości analitycznej i nie podlega ocenie jakości. Wyniki w niej zawarte zostaną przedstawione w niniejszej analizie wyłącznie jako dane wspierające.

### 4.3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania w bibliograficznych bazach informacji medycznej oraz rejestrach badań klinicznych odnaleziono łącznie 169 rekordów. Do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano łącznie 79 publikacji, spośród których trzy opisują wyniki randomizowanego badania klinicznego:

- **TESLA PART B**, porównanie ewolokumabu z placebo, dawkowanie 420 mg, podawane podskórnym co cztery tygodnie (trzy podania i ocena w 12 tygodniu).

Publikacja ta (*Raal i wsp., 2015*), podaje tylko fragmentaryczne dane dotyczące populacji pediatrycznej z HoFH. Ponieważ jest to jedyne odnalezione badanie randomizowane (ang. *randomised controlled trial*, RCT), publikacja ta zostanie włączona do analizy głównej. Oprócz publikacji *Raal i wsp., 2015*, wykorzystane zostaną dane dotyczące badania TESLA zamieszczone na portalach *EudraCT* oraz *ClinicalTrials.gov*.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa zakwalifikowano również cztery pozycje podające wyniki uzyskane w jednoramiennych, otwartych, długoterminowych badaniach fazy rozszerzonej (ang. *open label extension*, OLE):

- **TAUSSIG**, ewolokumab dawkowany 420 mg, Q4W SC (u pacjentów wymagających aferezy interwencja była podawana Q2W). Po 12 tygodniach schemat dawkowania interwencji oraz stosowania ewentualnej aferezy mógł ulec zmianie i dostosowaniu. Ostateczna ocena po 48 tygodniach;

---

<sup>1</sup> Przyjęte w publikacji stopnie aktywności LDLR to: nieaktywny, o obniżonej aktywności oraz o nieokreślonej aktywności

- **HAUSER OLE**, ewolokumab dawkowany 420 mg, Q4W SC, ocena po 80 tygodniach; oraz trzy publikacje dostarczająca wyników z otwartego badania klinicznego 4 fazy:
- **RAMAN**, ewolokumab dawkowany 420 mg, Q4W SC (u pacjentów wymagających aferezy interwencja była podawana Q2W), ocena po 12 tygodniach.

Jedynie badanie RAMAN dostarcza danych w publikacji pełnotekstowej. Wyniki uzyskane wśród pacjentów małoletnich z HoFH w badaniu TAUSSIG opublikowano jedynie w formie doniesienia konferencyjnego, natomiast wyniki z HAUSER OLE są dostępne wyłącznie w raporcie z badania klinicznego w bazie ClinicalTrials.gov.

Zestawienie wybranych publikacji wraz z referencjami przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Publikacje włączone do analizy głównej

Badanie	Referencja	Dostarczane dane	Typ publikacji
RAMAN	Bansal, 2021 [5]	Dane dotyczące populacji pediatrycznej z HoFH	Pełnotekstowa
	NCT03403374 [6]		Raporty z badań klinicznych
	EudraCT 2020-005111-51 [7]		
TAUSSIG	Raal, 2017 ab [9]		Doniesienie konferencyjne
	NCT01624142 [10]		Raporty z badań klinicznych
	EudraCT 2011-005400-15 [11]		
HAUSER OLE	NCT02624869 [13]		
TESLA PART B	Raal, 2015 [15]		Pełnotekstowa
	NCT01588496 [16]		Raporty z badań klinicznych
	EudraCT 2011-005399-40 [17]		

HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*)

Wszystkie odnalezione procesy kliniczne włączone do niniejszej analizy stosowały ewolokumab w dawce 420 mg SC Q4W. Dawkowanie to jest zgodne dawkowaniem dla pacjentów z HoFH, ustalonym we wnioskowanym Programie Lekowym (420 mg Q4W SC, u pacjentów nie reagujących na leczenie w tej dawce lub u tych, którzy wymagają aferezy – 420 mg Q2W SC). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [88] dawki ewolokumabu 140 mg Q2W i 420 mg Q4W są równoważne klinicznie.

Ogólna charakterystyka badań TESLA PART B, TAUSSIG, HAUSER OLE oraz RAMAN, wraz ze schematami projektów badań znajduje się poniżej.

### **Badanie TESLA PART B**

***Inhibicja PCSK9 za pomocą ewolokumabu w homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (TESLA PART B): randomizowane, obustronnie ślepe badanie kontrolowane placebo”, NCT01588496.***

Randomizowane, obustronnie ślepe, wieloośrodkowe badanie fazy 3, oceniające skuteczność ewolokumabu w porównaniu z placebo w zmniejszeniu stężenia cholesterolu LDL w surowicy pacjentów z HoFH. Badaniem objęto 49 pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat. Randomizację stratyfikowano według poziomu cholesterolu LDL podczas badania przesiewowego ( $< 11$  mmol/l lub  $\geq 11$  mmol/l), w stosunku 2:1 do grup otrzymujących podskórnie ewolokumab lub placebo w dawkach 420 mg Q4W przez 12 tygodni.

### **Badanie TAUSSIG**

***„Ocena długotrwałej inhibicji PCSK9 u osób z genetycznymi zaburzeniami metabolizmu LDL”, NCT01624142.***

Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne 2/3 fazy, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego (48 tygodni) stosowania ewolokumabu. Objęto nim 106 pacjentów z HoFH powyżej 12 roku życia, z czego 14 było dziećmi. Część pacjentów uczestniczyła uprzednio w badaniu klinicznym TESLA (zarówno PART A i PART B). Wszyscy uczestnicy przyjmowali stabilną terapię hipolipemizującą (statyny  $\pm$  ezetymib). W trakcie badania otrzymywali podskórnie podawany ewolokumab w dawce 420 mg Q4W (pacjenci wymagający aferezy otrzymywali dawkę 420 mg Q2W).

### **Badanie HAUSER OLE**

***„Bezpieczeństwo, tolerancja i skuteczność ewolokumabu (AMG 145) u dzieci z dziedzicznie podwyższonym poziomem LDL-C (hipercholesterolemia rodzinna)”, NCT02624869***

Jednoramienne, otwarte badanie fazy rozszerzonej programu HAUSER, oceniające efekty długoterminowego (80 tygodni) stosowania ewolokumabu. Do uczestników z HeFH, kontynuujących randomizowane badanie HAUSER, dołączono dodatkowo 13 pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną postacią choroby [13,14]. Uczestnicy otrzymywali podskórnie podawany ewolokumab w dawce 420 mg Q4W oraz przyjmowali statyny  $\pm$  ezetymib.

### **Badanie RAMAN**

***„Bezpieczeństwo i tolerancja leku Repatha® (ewolokumab) u indyjskich uczestników z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną”, NCT03403374.***

Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie 4 fazy, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność ewolokumabu w populacji 30 pacjentów w wieku  $\geq 12$  do  $\leq 80$  lat (w tym trzynastu poniżej 18 roku życia) w Indiach. Pacjenci z klinicznym rozpoznaniem HoFH, na stabilnej diecie niskotłuszczowej i terapii hipolipemizującej (w tym część poddawana aferezie), otrzymywali podskórnie podawany ewolokumabu 420 mg Q4W (pacjenci poddawani aferezie otrzymywali dawkę 420 mg Q2W). Analiza bezpieczeństwa i skuteczności obejmowała okres 12 tygodni.

Szczegółową charakterystykę wszystkich badań włączonych do przeglądu przedstawiono w następnym rozdziale.

#### 4.4. Analiza główna

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w populacji pediatrycznej z HoFH oparto na czterech odnalezionych badaniach klinicznych: jednym badaniu randomizowanym (TESLA PART B), dwóch długookresowych badaniach 3 fazy (TAUSSIG oraz HAUSER OLE) i jednym krótkoterminowym badaniu fazy 4 (RAMAN).

Metodologię badań TESLA, TAUSSIG i RAMAN przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Badanie HAUSER OLE było już prezentowane w zasadniczej analizie klinicznej i na potrzeby niniejszego uzupełnienia analizy zostaną tylko krótko przedstawione aspekty dotyczące *stricte* populacji pediatrycznej z HoFH, która była objęta tym badaniem.

##### 4.4.1. Charakterystyka badań

###### 4.4.1.1. TESLA

Dwuczęściowe badanie randomizowane 2/3 fazy (część A to niemaskowane, jednoramienne badanie, natomiast część B jest badaniem randomizowanym, obustronnie ślepy). Obydwie części dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w populacji chorych na HoFH. W części B siedmioro uczestników było niepełnoletnich i ta właśnie populacja będzie przedmiotem prowadzonej tu analizy.

Publikacja dostarcza fragmentarycznych danych na temat skuteczności leku (wyłącznie na temat obniżenia poziomu frakcji LDL-C) i żadnych danych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania w populacji pediatrycznej.

Szczegółową charakterystykę badania TESLA PART B zawiera Tabela 6.

Tabela 6. Szczegółowa charakterystyka badania klinicznego TESLA PART B [15,16,17]

Parametr	Charakterystyka
Identyfikator badania	TESLA PART B, NCT01588496, EudraCT 2011-005399-40



Parametr	Charakterystyka
Publikacje	Raal i wsp., 2015 [15]; NCT01588496,[16]; EudraCT 2011-005399-40 [17]
Cel badania	Ocena tolerancji, bezpieczeństwa i skuteczności ewolokumabu stosowanego w populacji HoFH
Sponsor	Amgen
Data rozpoczęcia badania	5 kwietnia, 2012
Liczba ośrodków, lokalizacja	Wieloośrodkowe (17 lokalizacji w 10 krajach Europy, Ameryki Płn., Środkowego Wschodu i Płn. Afryki)
Typ badania	RCT, faza 3, dwuramienne, kontrolowane przez placebo, podwójnie zaślepione
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Populacja	Pacjenci z HoFH, ≥ 12 lat, niewymagający aferezy
Ramiona badania	2:1 (interwencja vs komparator) Randomizacja stratyfikowana ze względu na stężenie LDL-C podczas screeningu (<11 mmol/l vs ≥11 mmol/l)
Liczba pacjentów	N=50 (w tym siedmioro niepełnoletnich)
Punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 12 tygodnia);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa zmiana poziomu LDL-C (średnia zmiana między tyg. 6-12);</li> <li>Procentowa zmiana poziomu ApoB (od początku badania do 12 tygodnia);</li> <li>Procentowa zmiana poziomu ApoB (średnia zmiana między tyg. 6-12);</li> <li>Procentowa zmiana poziomu Lp(a) (od początku badania do 12 tygodnia);</li> </ul> <p>Procentowa zmiana poziomu Lp(a) (średnia zmiana między tyg. 6-12)</p>
Schemat badania	Screening i randomizacja, następnie okres badania (12 tygodnie) a po ich upływie zakończenie badania
Okres badania/ obserwacji	12 tygodni
Utrata pacjentów	1 w grupie placebo (wycofanie zgody przez pacjenta) i 2 w grupie interwencji (częściowe wycofanie zgody przez pacjenta)
Analiza wyników	Wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku

AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ApoB - Apolipoproteina B; HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. Homozygous Familial Hypercholesterolemia); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. Low-Density Lipoprotein Cholesterol) Lp(a) - Lipoprotein(a); N - Liczba analizowanych pacjentów; RCT - Randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomised Controlled Trial)

W badaniu oceniano bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w krótkim okresie obserwacji (pierwszorzędowy punkt końcowy), a także jego zdolność do obniżania poziomu frakcji LDL-C i innych lipidów w surowicy chorego pacjenta (drugorzędowe punkty końcowe). Jedyny opublikowany wynik dotyczący małoletnich uczestników badania to rezultat jednego z drugorzędnych punktów końcowych – zmiany w poziomie LDL-C.

Analizy statystyczne mają charakter opisowy i obejmują średnią (wraz z odchyleniem standardowym, SD). Za poziom istotności statystycznej ustalono p 0,05.

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

Do testowania ewolokumabu w ramach badania TESLA PART B zakwalifikowano łącznie 50 uczestników z HoFH. Siedmioro z nich było niepełnoletnich.

Kryteria kwalifikacji uczestników przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Kryteria kwalifikacji uczestników w badaniu klinicznym TESLA PART B [16]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza HoFH,</li> <li>• Wiek pomiędzy 12 a 80 lat,</li> <li>• Stabilna dieta niskotłuszczowa,</li> <li>• Ustabilizowana (od co najmniej 4 tygodni) terapia hipolipemizująca,</li> <li>• LDL-C na poziomie co najmniej 130 mg/dl (3,4 mmol/l),</li> <li>• Trójglicerydy na czczo nie więcej niż 400 mg/dl (4,5 mmol/l),</li> <li>• Pacjenci pediatryczni muszą ważyć powyżej 40 kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konieczność poddawania się aferezie</li> <li>• Poważna niewydolność serca,</li> <li>• Przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przeszłorna interwencja wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe lub udar w ciągu ostatnich 3 miesięcy,</li> <li>• Planowana operacja kardiologiczna lub rewaskularyzacja,</li> <li>• Niekontrolowana arytmia serca,</li> <li>• Niekontrolowane nadciśnienie</li> </ul>

HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*)

Do badania włączono 50 pacjentów z homozygotycznym wariantem choroby, z czego 7 miało poniżej 18 lat w momencie przystępowania do badań. Niestety, charakterystyka kliniczno-demograficzna opublikowana została wyłącznie zbiorczo, bez rozdziału na pacjentów pediatrycznych i dorosłych, i w takiej formie została przedstawiona w Tabeli 8.

Tabela 8. Charakterystyka kliniczno-demograficzna uczestników badania klinicznego TESLA PART B [15]

Parametr	Placebo, n=16	Ewolokumab, n=33	Ogółem, n=49
<b>Wiek w latach</b>	32 (14)	30 (12)	31 (13)
<b>Przedział wiekowy</b>	14-57	13-51	13-57
<b>Płeć żeńska, n (%N)</b>	8 (50)	16 (48)	24 (49)
<b>Choroba wieńcowa, n (%N)</b>	6 (38)	15 (46)	21 (43)
<b>Przebyta operacja pomostowania tętnic wieńcowych, n (%N)</b>	4 (25)	8 (24)	12 (25)
<b>Wymiana zastawki aortalnej, n (%)</b>	3 (19)	4 (12)	7 (14)
<b>Rasa</b>			
<b>Biała, n (%N)</b>	15 (94)	29 (88)	44 (90)

Parametr		Placebo, n=16	Ewolokumab, n=33	Ogółem, n=49
	Azjatycka, n (%N)	1 (6)	1 (3)	2 (4)
LDL-C, mmol/l	ultrawiryony	8,7 (3,8)	9,2 (3,5)	9,0 (3,5)
	wyliczony	8,7 (3,7)	9,2 (3,5)	9,0 (3,6)
ApoB g/L		2,1 (0,8)	2,1 (0,7)	2,1 (0,7)
Lp(a) nmol/L		128 (80-201)	76 (26-145)	101 (31-146)
ApoA1 g/L		1,1 (0,4)	1,1 (0,2)	1,1 (0,3)
HDL-C, mmol/L		1,0 (0,4)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)
TG mmol/L		1,3 (0,7)	1,2 (0,6)	1,2 (0,6)
Wolne PCSK9, nmol/L		9,4 (2,5)	8,9 (2,9)	9,0 (2,7)
Terapia statynami, n (%)		16 (100)	33 (100)	49 (100)
Terapia ezetymibem, n (%)		15 (94)	30 (91)	45 (92)
Mutacje, n(%N)	LDLR ogółem	14 (88)	31 (94)	45 (92)
	Homozygoty	7 (44)	15 (45)	22 (45)
	Złożone heterozygoty	7 (44)	16 (48)	23 (47)
	Heterozygoty	0	1 (3)	1 (2)
	ApoB, n (%)	2 (13)	0	2 (4)
	Hipercholesterolemia autosomalna recesywna	0	1 (3)	1 (2)

ApoA1 – Apolipoproteina A1; ApoB – Apolipoproteina B, HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); LDLR – receptor LDL; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; Lp(a) - Lipoprotein(a); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); TG – Trójglicerydy

Badanie TESLA PART B oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu podawanego podskórnie, w dawce 420 mg Q4W (zgodnie z ChPL dawka ta jest równoważna klinicznie dawce 140mg Q2W). Każdy uczestnik badania, przez cały okres jego trwania, oprócz ewolokumabu stosował podstawowe leczenie hipolipemizujące, oparte na dobranych wcześniej statynach i w razie konieczności, ezetymibie. Szczegóły podaje Tabela 9.

Tabela 9. Charakterystyka interwencji stosowanej w badaniu klinicznym TESLA PART B [15]

Interwencja	Dawkowanie	Postać	Okres leczenia	SoC
Ewolokumab + SoC	420 mg Q4W SC (zgodnie z ChPL dawka klinicznie równoważna do 140 mg Q2W)	Roztwór do wstrzykiwania	12 tygodni	Statyny ± ezetymib

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - Standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); Q4W – dawkowanie co 4 tygodnie; Q2W – dawkowanie co 2 tygodnie

#### 4.4.1.2. TAUSSIG

Otwarte, jednoramienne, wielośrodowe badanie kliniczne 2/3 fazy, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania ewolokumabu.

Szczegółowa charakterystyka badania, przedstawiona w Tabeli 10, dotyczy stanu badania w czasie analizy *ad interim*, wykonanej po 48 tygodniach jego trwania

Tabela 10. Charakterystyka badania TAUSSIG [8,10]

Parametr	Charakterystyka
Identyfikator badania	TAUSSIG, NCT01624142, EudraCT 2011-005400-15
Publikacje	<u>Publikacja główna</u> : Raal, 2017 [8] (brak wyników dla populacji pediatrycznej z HoFH) <u>Pozostałe publikacje</u> : Raal, 2017ab [9], NCT01624142 [10], EudraCT 2011-005400-15 [11]
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania ewolokumabu jako terapii dodanej do standardowego leczenia (z aferezą lub bez), u pacjentów powyżej 12 r.ż. mających HoFH
Sponsor	Amgen
Data rozpoczęcia badania	1 czerwca 2012
Liczba ośrodków, lokalizacja	Wieloośrodkowe (35 lokacji w 17 krajach)
Typ badania	Jednoramienne, otwarte badanie kliniczne fazy 2/3
Klasyfikacja AOTMiT	IV
Populacja	Pacjenci od 12 r.ż. z HoFH i ciężką postacią HeFH
Ramiona badania	Jedno ramię: Ewolokumab 420 mg Q4W (pacjenci wymagający aferazy otrzymywali interwencję Q2W SC) dodane do SoC (statyny ± ezetymib)
Liczba pacjentów	194 HeFH (nierozpatrywani w analizie <i>ad interim</i> ) oraz 106 HoFH, w tym 14 dzieci
Punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowy</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba pacjentów doświadczających TEAEs od początku badania do końca obserwacji (mediana czasu obserwacji to 48,7 mies);</li> </ul> <u>Drugorzędowe</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa zmiana poziomu LDL-C, non-HDL-C, Lp(a), ApoB, TC/HDL-C ratio, ApoB/ApoA1 ratio (od początku badania do 216 tyg);</li> <li>Odsetek pacjentów z co najmniej 15% redukcją poziomu LDL-C (od początku badania do 216 tyg);</li> </ul>
Schemat badania	Płynne przejście pacjentów z badania TESLA (PART A I PART B) do badania TAUSSIG. Dodatkowo dołączono nowych pacjentów, spełniających kryteria włączenia do badania TAUSSIG. Okres badania trwający 216 tygodni a po ich upływie zakończenie badania
Okres badania/ obserwacji	216 tygodni
Utrata pacjentów	11 (wycofanie zgody na otrzymywanie leku przez 10 pacjentów, jeden pacjent utracony z obserwacji)
Analiza wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo było oceniane u wszystkich pacjentów otrzymujących lek w trakcie badania klinicznego

AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ApoA1 -Apolipoproteina A1; ApoB – Apolipoproteina B; HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); HeFH -Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); Lp(a) - Lipoprotein(a); non-HDL-C - Nie HDL-C (ang. *non-high-density lipoprotein-C*); SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - Standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*); TEAEs - Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*); Q2W – dawkowanie co 2 tygodnie; Q4W – dawkowanie co 4 tygodnie

W badaniu oceniano bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w długim okresie obserwacji (pierwszorzędowy punkt końcowy), a także jego zdolność do obniżania poziomu frakcji LDL-C i innych lipidów w surowicy chorego pacjenta (drugorzędowe punkty końcowe).

Analizy statystyczne mają charakter opisowy i obejmują średnią (wraz z odchyleniem standardowym, SD), medianę (z rozstępem ćwiartkowym, IQR) lub minimum i maksimum dla zmiennych ciągłych, oraz częstotliwość i procent w przypadku zmiennych kategoriowych.

Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z terminologią MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*); wersja 21.0, natomiast stopień nasilenia tych zdarzeń określano w skali NCI-CTCAE<sup>2</sup> (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs*).

Do badania TAUSSIG mogli wejść pacjenci, którzy ukończyli wcześniej badania TESLA: pilotowe, jednoramienne badanie TESLA PART A oraz randomizowane, zaślepienie badanie TESLA PART B (obydwie części miały na celu ocenę wpływu ewolokumabu na pacjentów z HoFH). Ostatecznie 54 uczestników tych badań zostało włączonych do otwartego badania TAUSSIG, pozostali uczestnicy zostali zakwalifikowani po spełnieniu kryteriów włączenia do badania.

Ostatecznie, do długoterminowego podawania ewolokumabu w ramach badania TAUSSIG zakwalifikowano łącznie 300 uczestników z FH (106 pacjentów z HoFH i 194 z HeFH).

Kryteria kwalifikacji uczestników przedstawia Tabela 11.

**Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu TAUSSIG [10]**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnoza FH,</li><li>• Wiek pomiędzy 12 a 80 lat,</li><li>• Stabilna dieta niskotłuszczowa,</li><li>• Ustabilizowana (od co najmniej 4 tygodni) terapia hipolipemizująca,</li><li>• LDL-C na poziomie co najmniej 100 mg/dl (2,6 mmol/l) u pacjentów z chorobą wieńcową i 130 mg/dl (3,4 mmol/l) bez niej; pacjenci wymagający aferezy nie mają granicy LDL-C,</li><li>• Trójglicerydy na czczo nie więcej niż 400 mg/dl (4,5 mmol/l),</li><li>• Pacjenci pediatryczni muszą ważyć powyżej 40 kg</li></ul> <p>Pacjenci, którzy pomyślnie ukończyli badanie TESLA mogli przystąpić do badania TAUSSIG bez dodatkowych kwalifikacji</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Poważna niewydolność serca,</li><li>• Przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przeszłorna interwencja wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe lub udar w ciągu ostatnich 3 miesięcy,</li><li>• Planowana operacja kardiochirurgiczna lub rewaskularyzacja,</li><li>• Niekontrolowana arytmia serca,</li><li>• Niekontrolowane nadciśnienie</li></ul>

FH – Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*)

Do badania włączono 300 pacjentów z heterozygotycznym i homozygotycznym wariantem choroby, jednak na potrzeby niniejszej analizy zostanie przedstawiona charakterystyka kliniczno-demograficzna wyłącznie grupy 14 pacjentów pediatrycznych z HoFH.

Spośród 106 zakwalifikowanych do TAUSSIG pacjentów homozygotycznych, 14 było niepełnoletnich. Wszyscy zażywali statyny jako bazowe leczenie hipolipemizujące, prawie wszyscy (93%) również ezetymib. Niemal co trzeci uczestnik wymagał stosowania aferezy (w sumie czworo dzieci).

<sup>2</sup> Stopnie: 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki, 4 = zagrażający życiu, 5 = śmiertelny

Charakterystykę pediatrycznych pacjentów homozygotycznych włączonych do badania przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pediatrycznych pacjentów z HoFH włączonych do badania TAUSSIG [8,9]

Parametr		Pediatryczni pacjenci z HoFH
		N=14
Wiek w latach		13-17
Liczba pacjentów wymagających aferezy, n (%N)		4 (29)
Stosowanie statyn, n (%N)	Ogółem	14 (100)
	Wysokie stężenia	12 (86)
	Umiarkowane stężenia	2 (14)
Stosowanie ezetymibu, n (%N)		13 (93)
Choroba wieńcowa, n (%N)		4 (29)
Mutacja w dwóch allelach LDLR, n (%N)		14 (100)
Średni wyjściowy poziom	PCSK9, ng/ml (SD)	614 (175)
	LDL-C, mmol/l (SD)	9,1 (3,3)

HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); LDLR – receptor LDL; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*); SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*)

Interwencją badaną w omawianym procesie klinicznym było przeciwciało monoklonalne ewolokumab (inne stosowane nazwy to AMG 145 oraz Repatha). Badanie TAUSSIG oceniało skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania tego leku, podawanego podskórnie, w dawce 420 mg Q4W (zgodnie z ChPL dawka ta jest równoważna klinicznie dawce 140mg Q2W). Pacjenci wymagający aferezy przyjmowali ustaloną dawkę Q2W. Interwencja w TAUSSIG była kontynuacją modelu leczenia w TESLA: każdy uczestnik badania, przez cały okres jego trwania, oprócz ewolokumabu stosował podstawowe leczenie hipolipemizujące, oparte na dobranych odpowiednio wcześniej statynach i w razie konieczności, ezetymibie. Szczegóły podaje Tabela 13.

Tabela 13. Charakterystyka interwencji w badaniu TAUSSIG [10]

Interwencja	Dawkowanie	Postać	Okres leczenia	SoC
Ewolokumab (AMG 145; Repatha) + SoC	420 mg Q4W SC (zgodne z ChPL dawka klinicznie równoważna do 140 mg co 2 tyg.)  (pacjenci wymagający aferezy otrzymywali dawkę 420 mg Q2W SC)	Roztwór do wstrzykiwania	Do 5 lat	Statyny ± ezetymib

AMG145 – ewolokumab, Repatha; ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; Q4W - Dawkowanie co 4 tygodnie; Q2W – dawkowanie co 2 tygodnie; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - Standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

#### 4.4.1.3. RAMAN

Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne 4 fazy, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ewolokumabu w populacji homozygotycznych pacjentów powyżej 12 r.ż. (w tym trzynastu pediatrycznych).

Szczegółową charakterystykę badania przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Charakterystyka badania RAMAN [5,6,7]

Parametr	Charakterystyka
Identyfikator badania	RAMAN, NCT03403374, EudraCT 2020-005111-51
Publikacje	<u>Publikacja główna:</u> Bansal, 2017 [5] <u>Pozostałe publikacje:</u> NCT03403374 [6], EudraCT 2020-005111-51 [7]
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu u pacjentów powyżej 12 r.ż. z HoFH w Indiach
Sponsor	Amgen
Data rozpoczęcia badania	4 sierpnia 2018
Liczba ośrodków, lokalizacja	Wieloośrodkowe (12 lokacji w Indiach)
Typ badania	Jednoramienne, otwarte badanie kliniczne fazy 4
Klasyfikacja AOTMiT	IV
Populacja	Pacjenci od 12 r.ż. z HoFH
Ramiona badania	Jedno ramię: Ewolokumab 420 mg Q4W (pacjenci wymagający aferezy otrzymywali interwencję Q2W SC) dodane do SoC (statyny ± ezetymib)
Liczba pacjentów	30 pacjentów z HoFH, w tym 13 dzieci
Punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba pacjentów doświadczających TEAEs od początku badania do końca obserwacji (czas obserwacji 12 tyg);</li> </ul> <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa zmiana poziomu LDL-C, ApoB i Lp(a) (od początku badania do 12 tyg)</li> </ul>
Schemat badania	Okres badania trwający 12 tygodni a po ich upływie zakończenie badania
Okres badania/ obserwacji	12 tygodni
Utrata pacjentów	1 (pacjent ukończył leczenie, ale został utracony z obserwacji)
Analiza wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo było oceniane u wszystkich pacjentów otrzymujących przynajmniej jedną dawkę leku w trakcie badania klinicznego. Procentowe i bezwzględne zmiany parametrów lipidowych w stosunku do wartości wyjściowych w 12. tygodniu podsumowano za pomocą statystyk opisowych w pełnym zestawie analiz oraz w podgrupach pacjentów sklasyfikowanych według wieku i wyjściowych poziomów LDL-C.

AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ApoB – Apolipoproteina B; HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); Lp(a) - Lipoprotein(a); SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC - Standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); TEAEs - Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*); Q4W - Dawkowanie co 4 tygodnie; Q2W – dawkowanie co 2 tygodnie

W badaniu oceniano bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w krótkim okresie obserwacji (pierwszorzędowy punkt końcowy), a także jego zdolność do obniżania poziomu frakcji LDL-C i innych lipidów w surowicy chorego pacjenta (drugorzędowe punkty końcowe).

Statystyki podsumowujące dla zmiennych ciągłych obejmowały średnią z odchyleniem standardowym (SD) lub błędem standardowym (SE) oraz medianę z rozstępem ćwiartkowym (IQR); zmienne kategoryczne podsumowano częstotliwością i wartością procentową.

Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych określano w skali NCI-CTCAE<sup>3</sup>, wersja 4.0.

Badanie cechowało się wysoką wiarygodnością. Jedynym zastrzeżeniem było to, że dane raportowane w publikacji nie pozwoliły na jednoznaczną ocenę, czy pacjenci byli rekrutowani w sposób konsekwentny. W reszcie domena badania spełniała oczekiwane wymogi (Załącznik 7.3).

Do oceny działania ewolokumabu na pacjentów z HoFH w Indiach zakwalifikowano łącznie 30 pacjentów, z czego 13 było poniżej 18 r.ż. Kryteria ich kwalifikacji przedstawia Tabela 15.

**Tabela 15. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu RAMAN [6]**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnoza HoFH, postawiona na podstawie poziomu LDL-C, wywiadu rodzinnego oraz obecności żółtaków,</li><li>• Wiek pomiędzy 12 a 80 lat,</li><li>• Stabilna dieta niskotłuszczowa,</li><li>• Ustabilizowana (od co najmniej 4 tygodni) terapia hipolipemizująca,</li><li>• LDL-C na poziomie co najmniej 130 mg/dl (3,4 mmol/l),</li><li>• Trójglicerydy na czczo nie więcej niż 400 mg/dl (4,5 mmol/l),</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stosowanie mipomersenu lub lomitapidu w ciągu 6 miesięcy od kwalifikacji,</li><li>• Aktywna infekcja lub poważne zaburzenia hematologiczne, nerek, metaboliczne, żołądkowo-jelitowe, wątroby lub endokrynologiczne,</li><li>• Udział (obecny lub niedawny) w innym badaniu klinicznym,</li><li>• Ciąża lub nadwrażliwość na leki,</li><li>• Stosowanie jakiegokolwiek inhibitora PCSK9 przed przystąpieniem do kwalifikacji</li></ul>

HoFH – Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); PCSK9 - Konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*)

Do badania włączono 30 pacjentów z homozygotycznym wariantem choroby, z czego 13 miało poniżej 18 lat w momencie przystępowania do badań. Niestety, charakterystyka kliniczno-demograficzna opublikowana została wyłącznie zbiorczo, bez rozdziału na pacjentów pediatrycznych i dorosłych, i w takiej formie została przedstawiona w Tabeli 16.

**Tabela 16. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów z HoFH włączonych do badania RAMAN [5]**

Parametr	Pacjenci z HoFH N=30
Średni wiek w latach (SD)	23,2 (13,1)
Pacjenci poniżej 18 r.ż., n (%N)	13 (43,3)



Parametr		Pacjenci z HoFH N=30
Pacjenci powyżej 18 r.ż., n (%N)		17 (57,7)
Udział kobiet, n (%N)		13 (43,3)
Historia chorób układu sercowo-naczyniowego, n (%N)		20 (66,7)
Liczba pacjentów wymagających aferezy, n (%N)		1 (3,3)
Stosowanie statyn, n (%N)	Ogółem	29 (96,7)
	Wysokie stężenia	26 (86,7)
Stosowanie ezetymibu, n (%N)		18 (60)
Stosowanie sekwestrantów soli żółciowych, n (%N)		3 (10)
Średni wyjściowy poziom LDL-C, mmol/l (SD)		12,3 (3,5)
Liczba pacjentów z poziomem LDL-C $\geq 13$ mmol/l ( $\geq 500$ mg/dl), n (%)		16 (53,3)
Średni wyjściowy poziom	ApoB, g/l (SD)	2,8 (0,7)
	Lp(a), nmol/l (SD)	201,3 (177,6)
	TC, mmol/l (SD)	13,7 (3,4)
	HDL-C, mmol/l (SD)	0,7 (0,2)
	VLDL-C, mmol/l (SD)	0,7 (0,5)
	ApoA1, g/l (SD)	0,8 (0,2)
ApoB/ApoA1 ratio, (SD)		3,6 (1,5)
Mutacje LDLR <sup>a</sup> , %N	homozygoty	80
	złożone heterozygoty	6,7
	heterozygoty	13,3

<sup>a</sup> testowaniu genetycznemu poddała się połowa uczestników (n=15)

ApoA1 - Apolipoproteina A1; ApoB - Apolipoproteina B; HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); LDLR – receptor LDL; Lp(a) - Lipoprotein(a); SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); n- Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); TC – Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*); VLDL-C - Cholesterol o bardzo małej gęstości (ang. *Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol*)

Interwencją badaną w omawianym procesie klinicznym było przeciwciało monoklonalne ewolokumab. Badanie RAMAN oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku, podawanego podskórnie, w dawce 420 mg Q4W (zgodnie z ChPL dawka ta jest równoważna klinicznie dawce 140mg Q2W). Pacjenci wymagający aferezy przyjmowali ustaloną dawkę Q2W. Prawie każdy uczestnik badania (oprócz jednego), przez cały okres jego trwania, oprócz ewolokumabu stosował podstawowe leczenie hipolipemizujące, oparte na dobranych wcześniej statynach i w razie konieczności, ezetymibie. Szczegóły podaje Tabela 17.

Tabela 17. Charakterystyka interwencji w badaniu RAMAN [6]

Interwencja	Dawkowanie	Postać	Okres leczenia	SoC
Ewolokumab + SoC	420 mg Q4W SC (zgodne z ChPL dawka klinicznie równoważna do 140 mg Q2W). Pacjenci wymagający aferezy otrzymywali dawkę 420 mg Q2W SC	Roztwór do wstrzykiwania	12 tygodni	Statyny ± ezetymib

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; SC - Iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous*); SoC – Standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*); Q4W – dawkowanie co 4 tygodnie; Q2W – dawkowanie co 2 tygodnie

#### 4.4.1.4. HAUSER OLE

Otwarte badanie fazy rozszerzonej, którym objęto 150 pacjentów z HeFH, którzy ukończyli uprzednio badanie HAUSER RCT. Dodatkowo, z powodu braku badań nad wpływem ewolokumabu na małoletnich pacjentów z homozygotyczną formą choroby, włączono jeszcze 13 nowych uczestników z HoFH, mających od 2 do 17 lat. Dane dotyczące ich charakterystyki kliniczno-demograficznej nie były publikowane i pochodzą z raportu umieszczonego w bazie danych ClinicalTrials.gov. Przedstawia je Tabela 18.

Tabela 18. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pediatrycznych pacjentów z HoFH włączonych do badania HAUSER OLE [13]

Parametr	Pediatryczni pacjenci z HoFH	
	N=13	
Średni wiek w latach (SD)	12,4 (2,0)	
Pacjenci 2-11 r.ż., n (%N)	6 (46,2)	
Pacjenci 11-17 r.ż., n (%N)	7 (53,8)	
Udział kobiet, n (%N)	2 (15,4)	
Pochodzenie uczestników, n (%N)	Europa	7 (53,8)
	Azja Pacyfik	6 (46,2)
Udział pacjentów rasy białej, n (%N)	9 (69,2)	
Średni wyjściowy poziom LDL-C, mg/dl (SD)	426,0 (166,4)	
Średni wyjściowy poziom ApoB, mg/dl (SD)	250,1 (84,9)	
Średni wyjściowy poziom Lp(a), nmol/l (SD)	201,3 (177,6)	
TC/HDL-C ratio, (SD)	14,707 (7,891)	
Średni wyjściowy poziom nonHDL-C, mg/dl (SD)	443,7 (170,8)	
ApoB/ApoA1 ratio, (SD)	2,388 (1,036)	

ApoA1 – Apolipoproteina A1; ApoB - Apolipoproteina B; HDL-C - Cholesterol o dużej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); Lp(a) - Lipoprotein(a); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; nonHDL-C - Nie HDL-C (ang. *non-high-density lipoprotein-C*); SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*)

#### 4.4.2. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności w populacji pediatrycznej HoFH w ocenianych publikacjach wykonano w oparciu o drugorzędowe punkty końcowe. Wyjątkiem jest badanie TESLA PART B, w którym procentowa zmiana poziomu LDL-C u pacjentów w 12 tygodniu badania było pierwszorzędowym punktem końcowym.

### RAMAN

W badaniu klinicznym opartym na populacji chorych z HoFH w Indiach, ewolokumab wykazał zdolność obniżania poziomu LDL-C oraz ApoB.

## Wyniki drugorzędowego punktu końcowego: zmiany poziomu LDL-C, ApoB i Lp(a), od początku badania do 12 tyg.

Mediana spadku poziomu LDL-C u niepełnoletnich pacjentów otrzymujących lek wyniosła 2,7% w stosunku do wartości wyjściowych. Dane przedstawia Tabela 19.

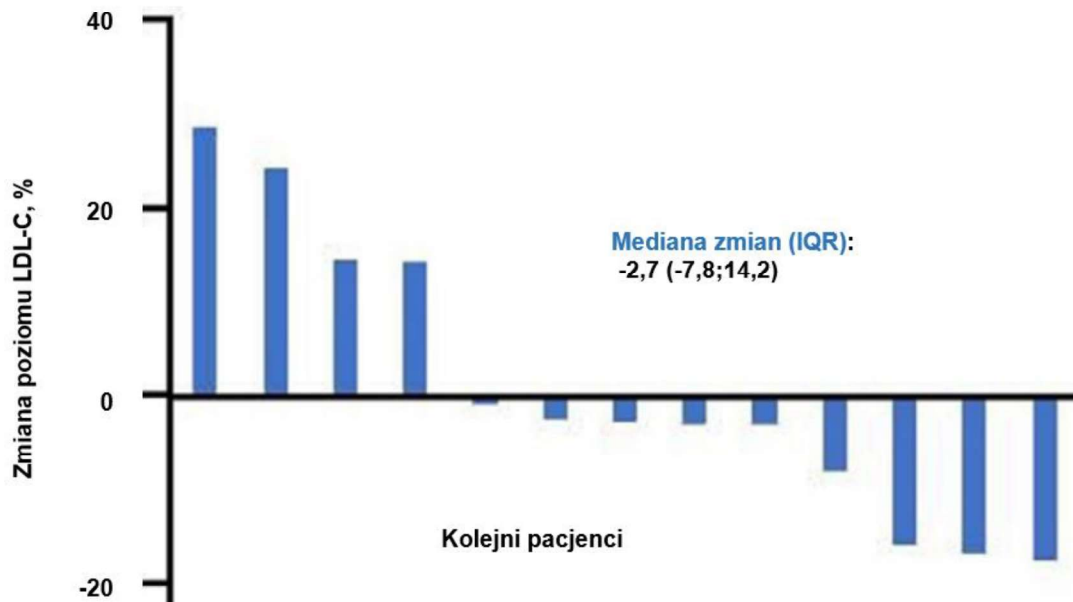
Tabela 19. Zmiany poziomu LDL-C, ApoB i Lp(a) (od początku badania do 12 tygodnia) [5]

Parametr	Populacja pediatryczna z HoFH, n=13		
	średnia (SE)	mediana (IQR)	
LDL-C	%	+1,0 (4,2)	-2,7 (-7,8;14,2)
	mmol/l	-0,2 (0,5)	-0,4 (-1,0;1,9)
ApoB	%	-0,2 (3,7)	-1,2 (-9,7;13,3)
	g/l	-0,04 (0,12)	-0,04 (-0,28;0,33)
Lp(a)	%	0 (7,7)	2,7 (-20,2;13,9)
	nmol/l	-6,0 (30,4)	5,0 (-28,0;25,5)

ApoB – Apolipoproteina B; HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); Lp(a) - Lipoprotein(a); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; SE - Błąd standardowy (ang. *Standard Error*)

Dane dotyczące obniżenia poziomu LDL-C w rozbiciu na indywidualnych pacjentów przedstawia Rysunek 1.

Rysunek 1. Procentowe zmiany poziomu LDL-C u kolejnych pediatrycznych pacjentów z HoFH [5]



Źródło: Bansal i wsp., 2021 [5]

HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*) IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*)

## TAUSSIG

W badaniu klinicznym TAUSSIG ewolokumab wykazał zdolność obniżania poziomu LDL-C u pacjentów pediatrycznych.

### Wyniki drugorzędowego punktu końcowego: zmiany poziomu LDL-C od początku badania<sup>4</sup>

Średni spadek poziomu LDL-C u niepełnoletnich pacjentów otrzymujących lek wyniósł prawie 11% w 12 tygodniu i 23% w 48 tygodniu (w stosunku do wartości wyjściowych). Najwyższy spadek (około 24%) zaobserwowano wśród chorych będących homozygotami defektywnymi, u których obecna jest resztkowa aktywność receptorów LDL.

Tabela 20. Zmiany poziomu LDL-C w zależności od statusu genetycznego pacjentów, rozpatrywane w 12 i 48 tygodniu badania [9]

Poziom LDL-C		Populacja pediatryczna z HoFH, N=14	
		Tydzień 12	Tydzień 48
Wszyscy pacjenci <sup>a</sup>		n=14	n=10
Średnia zmiana,	% (SE)	-10,6 (6,9)	-23,0 (8,1)
	mmol/l (SE)	-0,6 (0,5)	-1,9 (0,9)
Homozygoty LDL-R defektywne <sup>b</sup>		n=7	n=7
Średnia zmiana,	% (SE)	-24,4 (7,2)	-23,5 (8,7)
	mmol/l (SE)	-1,7 (0,4)	-1,4 (0,5)
Homozygoty LDL-R niesklasyfikowane <sup>c</sup>		n=5	n=2
Średnia zmiana,	% (SE)	-5,0 (13,8)	-1,4 (9,1)
	mmol/l (SE)	-0,7 (1,0)	-0,1 (0,8)
Homozygoty LDL-R negatywne <sup>d</sup>		n=2	n=1 <sup>e</sup>
Średnia zmiana,	% (SE)	-1,1 (1,9)	-62,7
	mmol/l (SE)	-0,2 (0,3)	-9,1

Średni wyjściowy poziom LDL-C wynosił w każdej grupie pacjentów odpowiednio: <sup>a</sup> 9,1 mmol/l (SD 3,3); <sup>b</sup> 8,5 mmol/l (SD 3,5); <sup>c</sup> 8,0 mmol/l (SD 1,7); <sup>d</sup> 14,2 mmol/l (SD 0,6);

<sup>e</sup> pacjent został poddany aferizie w 27 tygodniu

HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); LDLR – receptor LDL; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; SE - Błąd standardowy (ang. *Standard Error*)

## HAUSER OLE

W badaniu HAUSER OLE dowiedziono, że ewolokumab ma zdolność do obniżania poziomu niekorzystnych frakcji lipidowych nie hamując jednocześnie rozwoju osobniczego przyjmujących go dzieci.

<sup>4</sup> Analiza *ad interim* odbyła się po średnim okresie obserwacji pacjentów równym 48,7 tygodni

**Wyniki drugorzędowych punktów końcowych: zmiany poziomu LDL-C, non-HDL, ApoB, TC/HDL-C ratio, ApoB/ApoA1 ratio, wybranych hormonów, parametrów antropometrycznych oraz stopnia dojrzałości płciowej od początku badania do 80 tygodnia**

Ewolokumab spowodował obniżenie poziomu lipidów w surowicy pacjentów. Frakcja LDL-C zmniejszyła się średnio o ponad 14% (37 mg/dl) w czasie trwania badania. Szczegóły podaje Tabela 21.

Tabela 21. Wpływ ewolokumabu na poziomy frakcji lipidów w surowicy pacjentów pediatrycznych z HoFH [13]

Parametr		Pacjenci pediatryczni z HoFH, N=11
Mediana zmian, mg/dl (IQR)	LDL-C	-36,5 (-180,5;16,0)
	LDL-C	-14,29 (-40,61;3,54)
Mediana zmian, % (IQR)	non-HDL-C	-13,03 (-40,68;2,69)
	ApoB	-19,17 (-33,33;11,59)
	TC/HDL-C	3,71 (-41,17;7,57)
	ApoB/ApoA1	-2,96 (-35,71;9,30)

ApoA1 – Apolipoproteina A1; ApoB – Apolipoproteina B; HDL-C HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); IQR - Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); N - Liczba analizowanych pacjentów; non-HDL-C - Nie HDL-C (ang. *non-high-density lipoprotein-C*); TC - Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*)

Poziom hormonów płciowych wzrastał wraz z upływem czasu i dorastaniem uczestników: estradiol u dwóch obserwowanych dziewczynek przyrósł średnio w czasie 80 tygodni badania o ponad 280 pmol/l, natomiast testosteron u chłopców o prawie 3 nmol/l (Tabela 22).

Tabela 22. Wpływ ewolokumabu na poziomy wybranych hormonów u pacjentów pediatrycznych z HoFH [13]

Parametr	Średnia zmiana (SD)	Liczba analizowanych uczestników z HoFH, n
Estradiol, pmol/l	283,0 (130,0)	2
Testosteron, nmol/l	2,916 (0,984)	7
FSH, IU/l	1,18 (0,35)	10
LH, IU/l	1,76 (0,84)	10
ACTH, pmol/l	-0,75 (1,79)	11
DHEA-S, μmol/l	0,944 (0,247)	11
Kortyzol, nmol/l	57,26 (56,11)	11

ACTH - hormon adrenokortykotropowy (ang. *Adrenocorticotrophic hormone*); DHEA-S - Siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *Dehydroepiandrosterone*); FSH - hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); IU - Jednostki międzynarodowe (ang. *International Units*); LH - hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*)

Parametry laboratoryjne krwi obwodowej pozostawały u większości uczestników w granicach akceptowalnych norm – poza jednym przypadkiem wzrostu poziomu bilirubiny (ponad

dwukrotnie przekroczona górna granica normy) i jednym przypadkiem dotyczącym kinazy kreatynowej (gdzie górna granica normy została przekroczona ponad pięciokrotnie). Szczegóły podaje Tabela 23.

Tabela 23. Odchylenia parametrów laboratoryjnych krwi obwodowej uczestników pediatrycznych z HoFH [13]

Parametr	Pacjenci pediatryczni z HoFH, n=10
ALT lub AST > 3 x ggn	0
ALT lub AST > 5 x ggn	0
Całkowita bilirubina > 2 x ggn	1 (10%)
Kinaza kreatynowa > 5 x ggn	1 (10%)
Kinaza kreatynowa > 10 x ggn	0

ALT – Aminotransferaza alaninowa; AST - Aminotransferaza asparaginianowa; ggn – górna granica normy; HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem

Grubość błony środkowej tętnicy szyjnej wzrosła u uczestników niepełnoletnich przez 80 tygodni badania o 0,006 mm (Tabela 24).

Tabela 24. Zmiana grubości błony środkowej tętnicy szyjnej po 80 tygodniach badania [13]

Parametr	Pacjenci pediatryczni z HoFH, n=7
Zmiana grubości błony środkowej tętnicy szyjnej (cIMT), mm (SD)	0,006 (0,032)

cIMT – Grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. *Carotid Intima-Media Thickness*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n- Liczba pacjentów ze zdarzeniem; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*)

Nie zaobserwowano negatywnego wpływu stosowanej interwencji na wzrost i przyrost wagi ciała u badanych dzieci z HoFH (Tabela 25).

Tabela 25. Zmiany wybranych parametrów antropometrycznych u uczestników badania, zaobserwowane od początku badania do 80 tygodnia [13]

Parametr	Pacjenci pediatryczni z HoFH					
	n	Tydzień 24	n	Tydzień 48	n	Tydzień 80
chłopcy						
Średni przyrost wzrostu, cm (SD)	10	3,8 (0,8)	9	5,3 (1,2)	9	9,2 (1,6)
Średni przyrost wagi, kg (SD)		4,6 (0,9)		7,6 (1,2)		10,6 (2,3)
dziewczynki						
Średni przyrost wzrostu, cm (SD)	2	1,6 (1,1)	2	1,4 (2,4)	2	2,4 (3,9)
Średni przyrost wagi, kg (SD)		3,4 (2,1)		4,7 (5,3)		5,5 (4,2)

HoFH Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*)

Dwie trzecie chłopców i połowa dziewczynek weszło w trakcie uczestnictwa w badaniu HAUSER OLE na wyższy stopień rozwoju płciowego (Tabela 26).

Tabela 26. Odsetek dzieci, które weszły na wyższy stopień rozwoju płciowego w trakcie 80 tygodniowej obserwacji [13]

Parametr	Pacjenci pediatryczni z HoFH	
	chłopcy, N=9	
Rozwój jąder, n (%N)	6 (66,7)	
Owłosienie łonowe, n (%N)	6 (66,7)	
dziewczynki, N=2		
Rozwój piersi, n (%N)	1 (50)	
Owłosienie łonowe, n (%N)	1 (50)	

HoFH Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. Homozygous Familial Hypercholesterolemia); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów

## TESLA PART B

Randomizowane badanie TESLA dostarcza danych na temat redukcji frakcji LDL-C u uczestniczących w nim dzieci z HoFH.

### Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego: procentowa zmiana poziomu LDL-C u pacjentów w 12 tygodniu badania

Poziom LDL-C u pacjentów otrzymujących ewolokumab został w 12 tygodniu zredukowany o 26% w stosunku do wartości wyjściowych na początku badania.

Tabela 27. Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 12 tygodnia)

Parametr	N	Ewolokumab+SoC % (95% CI)
Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 12 tygodnia)	7	26,0 (-49,9;-2,2)

LDL-C - cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); N - liczba pacjentów; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. *Standard of Care*).

Jest to jedyny wynik z tej publikacji, który dotyczy analizowanej przez nas populacji. Brak jest jakichkolwiek innych danych z tego badania klinicznego.

### 4.4.3. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w opisywanych badaniach przeprowadzono w populacjach pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji. Było ono oceniane w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych. Brak jest danych safety pochodzących z badania TESLA PART B.

## RAMAN

Publikacja opisująca wyniki dotyczące bezpieczeństwa osiągnięte w badaniu klinicznym RAMAN nie podaje osobno danych dotyczących dzieci – wszystkie TEAEs podane są zbiorczo dla całej populacji uczestników.

### Wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego: Liczba pacjentów doświadczających TEAEs od początku badania do 12 tygodnia obserwacji

Co trzeci uczestnik badania doświadczył w trakcie jego trwania zdarzeń niepożądanych, jednak żadne z nich nie doprowadziło do konieczności przerwania leczenia. W badaniu nie odnotowano zgonów.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane wśród wszystkich uczestników badania RAMAN, kwalifikowane wg natężenia [5]

Zdarzenie	Cała populacja pacjentów z HoFH, N=30	
	n (%N)	
TEAEs	Ogółem	10 (33,3)
	≥ 2 stopnia (umiarkowane)	4 (13,3)
	≥ 3 stopnia (poważne)	3 (10,0)
	≥ 4 stopnia (zagrożające życiu)	0
SAEs	2 (6,7)	
Zgony	0	
AE prowadzący do przerwania leczenia	0	

AE - Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; SAEs - Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); TEAEs - Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*)

Zdarzeniami niepożądanymi, które zostały zakwalifikowane jako poważne (SAEs) było omdlenie i choroba wieńcowa – żadnego z nich nie przypisano stosowanej w badaniu interwencji. Dwoje uczestników raportowało bóle i obrzęki w miejscu wstrzyknięcia (Tabela 29).

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane wśród wszystkich uczestników badania RAMAN, wg rodzaju zaburzenia [3]

Zdarzenie	Cała populacja pacjentów z HoFH, N=30	
	n (%N)	
Zaburzenia kardiologiczne	2 (6,7)	dławica piersiowa, choroba wieńcowa
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	2 (6,7)	ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk obwodowy
Infekcje i dermatozy	2 (6,7)	piodermia, ospa wietrzna
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	2 (6,7)	bóle stawów, artretyzm
Zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej	2 (6,7)	rana cukrzycowa, pęknięcia skóry, wysypka



Zdarzenie	Cała populacja pacjentów z HoFH, N=30		Szczegóły
	n (%N)		
Zaburzenia układu nerwowego	1 (3)		omdlenia
Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia	1 (3)		kaszel

HoFH Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów

## TAUSSIG

Publikacja *Raal i wsp., 2017* [8], opisująca wyniki dotyczące bezpieczeństwa osiągnięte w badaniu klinicznym TAUSSIG nie podaje osobno danych dotyczących dzieci – wszystkie TEAEs podane są zbiorczo dla całej populacji uczestników.

### Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego: Liczba pacjentów doświadczających TEAEs od początku badania do końca obserwacji (tu: po 48 tygodniach)

Spośród wszystkich uczestników badania, 82 doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych. Dwoje pacjentów z powodu wysypki czasowo przerwało leczenie ewolokumabem, po jakimś czasie jednak kontynuowali przyjmowanie leku. W badaniu nie odnotowano zgonów (Tabela 30).

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane wśród wszystkich uczestników badania TAUSSIG, kwalifikowane wg natężenia [8]

Zdarzenie	Cała populacja pacjentów z HoFH, N=106	
	n (%N)	
TEAEs	82 (77)	
SAEs	18 (17)	
Zgony	0	
AE prowadzący do przerwania leczenia	2 <sup>a</sup> (2)	

<sup>a</sup> wysypka

AE - Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); HoFH Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; SAEs - Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); TEAEs - Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które występowały u pacjentów w trakcie trwania badania były zapalenia nosogardzieli, grypa i miejscowe odczyny po podskórnym podaniu leku – każde z nich dotknęło 12-13% uczestników.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane wśród wszystkich uczestników badania TAUSSIG, wg rodzaju zaburzenia [8]

Zdarzenie	Cała populacja pacjentów z HoFH, N=160	
	n (%N)	
Zapalenie nosogardzieli	14 (13)	
Grypa	13 (12)	
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	13 (12)	
Ból głowy	11 (10)	
Zakażenia górnych dróg oddechowych	11 (10)	
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	4 (4)	
Zdarzenia neurokognitywne	0	
Zaburzenia układu mięśniowego	0	

HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów

Doniesienie konferencyjne *Raal i wsp., 2017ab* [9], które jest jedyną dostępną publikacją badania TAUSSIG dotyczącą wpływu stosowania ewolokumabu tylko w populacji nieletnich, wykazało, że lek był dobrze tolerowany przez dzieci i nie zanotowano żadnych SAEs (Tabela 32).

Tabela 32. Bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu u dzieci z HoFH [9]

Zdarzenie	Populacja pediatryczna z HoFH, N=14
SAEs, n	0

HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; SAEs - Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

## HAUSER OLE

Wyniki badania klinicznego HAUSER OLE, dostępne w bazie *ClinicalTrials.gov*. są rozgraniczone na poszczególne badane populacje. Dane uzyskane wśród niepełnoletnich uczestników z HoFH podane są osobno i tylko te dane przedstawione zostały w poniższych tabelach.

### Wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego: Liczba pacjentów doświadczających TEAEs od początku badania do końca obserwacji (80 tygodni)

W badaniu nie odnotowano zgonów ani zdarzeń niepożądanych, prowadzących do przerwania udziału w badaniu (Tabela 33).

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane wśród pediatrycznych uczestników badania HAUSER OLE z HoFH, kwalifikowane wg natężenia [13]

Zdarzenie		Pacjenci pediatryczni z HoFH, N=12
		n (%N)
AEs	Ogółem	7 (58,3)
	≥ 2 stopnia (umiarkowane)	5 (41,7)
	≥ 3 stopnia (poważne)	2 (16,7)
	≥ 4 stopnia (zagrożające życiu)	0
SAEs		2 (16,7)
Zgony		0
AE prowadzący do przerwania leczenia		0

AE - Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; SAEs - Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Długoterminowe stosowanie ewolokumabu cechował korzystny profil bezpieczeństwa. Większość AEs miała charakter łagodny lub umiarkowany, odnotowano wystąpienie tylko dwóch poważnych zdarzeń niepożądanych (jeden uczestnik doznał w trakcie badania zapalenia wyrostka robaczkowego i jeden tętniaka przetoki tętniczo-żylny). Pozostałe zdarzenia niepożądane dotyczyły głównie infekcji (Tabela 34).

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane wśród pediatrycznych uczestników badania HAUSER OLE z HoFH, kwalifikowane wg rodzaju [13]

Zdarzenie	Uczestnicy z HoFH, n (%N)
<b>SAE</b>	
Ogółem	2 (16,67)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1/ (8,33)
Tętniak przetoki tętniczo-żylny	1 (8,33)
<b>inne niż SAE</b>	
Ogółem	7 (58,33)
Krwawienie z nosa	2 (16,67)
Ból w górnej części brzucha	1 (8,33)
Nudności	1 (8,33)
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	1 (8,33)
Grypa	1 (8,33)
Zapalenie ucha środkowego	1 (8,33)
Zapalenie migdałków	1 (8,33)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (8,33)
Tętniak rzekomy naczyniowy	1 (8,33)
Niedobór witaminy D	1 (8,33)
Zapalenie mięśni	1 (8,33)

Zdarzenie	Uczestnicy z HoFH, n (%N)
Tłuszczak	1 (8,33)
Ból głowy	1 (8,33)
ADHD	1 (8,33)
Trądzik	1 (8,33)

ADHD - Zespół Nadpobudliwości Psycho-ruchowej z Deficytem Uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*); HoFH - Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; SAEs - Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

#### 4.5. Dane wspierające

Wśród odnalezionych badań, opisujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w populacji pediatrycznej z HoFH, znalazła się publikacja zestawiająca dotychczas uzyskane wyniki kliniczne tego leku. Jest ona niestety publikacją bardzo skrótową, mającą postać doniesienia konferencyjnego. Do chwili pisania niniejszej analizy nie zostało opublikowane żadne jej rozszerzenie ani publikacja pełnotekstowa.

Ponieważ dotyczy ona *stricte* postawionego przez nas pytania klinicznego, dane w niej zawarte zostaną przedstawione w naszej analizie jako cenne uzupełnienie. Nie mogą być częścią analizy głównej z racji formy publikacji – doniesienia konferencyjne są źródłami danych niskiej wartości dowodowej, publikacje takie nie podlegają ocenie jakości i mogą być traktowane wyłącznie jako poglądowe dane wspierające.

#### Raal i wsp., 2023ab

Raal i wsp. zestawili ze sobą podstawowe dane wejściowe na temat populacji dzieci z HoFH, biorących udział w badaniach TAUSSIG, RAMAN i HAUSER OLE. Rozgraniczyli je dodatkowo na podgrupy w zależności od konieczności stosowania zabiegu aferezy. Opis zbiorczej populacji, złożonej z uczestników trzech wymienionych badań klinicznych przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Zbiorcza charakterystyka demograficzno-kliniczna pacjentów rozpatrywanych w doniesieniu konferencyjnym Raal i wsp. [4]

Parametr	Pacjenci pediatryczni z HoFH	
	z aferezą, N=4	bez aferezy, N=35
<b>wartości wyjściowe</b>		
płeć męska, n (%N)	3 (75)	24 (69)
średni wiek w latach, (SD)	14,3 (1,5)	13,4 (1,8)
HoFH potwierdzone badaniami genetycznymi, n (%N)	4 (100)	28 (80)
mutacja LDLR, n (%N)	4 (100)	28 (80)
≥ 2 czynniki ryzyka choroby serca, n (%N)	1 (25)	11 (31)

Parametr	Pacjenci pediatryczni z HoFH	
	z aferezą, N=4	bez aferezy, N=35
LDL-C, mmol/L, średnia (SD)	8,7 (0,6)	11,9 (4,2)
Non-HDL-C, mmol/L, średnia (SD)	9,1 (0,6)	12,3 (4,3)
Lp(a), nmol/L, mediana [Q1, Q3]	88,8 [25,3; 186,5]	110,0 [43,0; 187,0]
terapia statynami w dużych stężeniach, n (%N)	2 (50)	32 (91)
terapia ezetymibem, n (%N)	4 (100)	30 (86)
<b>czas przyjmowania ewolokumabu</b>		
czas, miesiące (mediana Q1,Q3)	29,2 [6,4;52,5]	18,2 [2,9;18,5]

HoFH –Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C -Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); LDLR – receptor LDL; Lp(a) - Lipoprotein(a); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; non-HDL-C - Nie HDL-C (ang. *non-high-density lipoprotein-C*); Q1 – ćwiartka 1; Q3 – ćwiartka 3; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*)

Podstawowe dane wyjściowe dotyczące pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych (w każdym z trzech badań klinicznych punkty pierwszorzędowe dotyczyły bezpieczeństwa, natomiast drugorzędowe skuteczności leku) zestawiono w poniższej tabeli.

Niestety, nie podano metodyki, o jaką oparta została ta metaanaliza, nie sprecyzowano też metod statystycznych. Z tego względu poniższe dane należy traktować wyłącznie poglądowo.

Zdarzenia niepożądane, prowadzące do przerwania terapii zdarzają się w populacji dzieci niepoddawanych aferezie raz na ponad 55 pacjento/lat. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, występujących co najmniej 5 na 100 pacjento/lat, należą infekcje górnych dróg oddechowych, grypa i trądzik.

Średnie obniżenie poziomu frakcji LDL-C przy pomocy ewolokumabu wyniosło po 12 tygodniach 10% wśród dzieci niepoddawanych aferezie. U siedmiorga z nich, obniżenie osiągnęło lub nawet przekroczyło 25%. Szczegóły prezentuje Tabela 36.

Tabela 36. Wyniki zestawienia danych na temat bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania ewolokumabu w populacjach pediatrycznych z HoFH [4]

Parametr	Pacjenci pediatryczni z HoFH		
	z aferezą, N=4	bez aferezy, N=35	
<b>bezpieczeństwo</b>			
TEAE ogółem, n	2; 1,7 lat (118) <sup>a</sup>	21; 18,3 lat (114,8) <sup>a</sup>	
Poważne TEAE	0; 10 lat (0) <sup>a</sup>	7; 42,7 lat (16,4) <sup>a</sup>	
TEAE prowadzące do przerwania terapii	0; 10 lat (0) <sup>a</sup>	1; 55,8 lat (1,8) <sup>a</sup>	
TEAEs występujące co najmniej 5 razy na 100 pacjento-lat	Infekcje górnych dróg oddechowych	0; 10 lat (0)	4; 50,8 (7,9)
	Grypa	0; 10 lat (0)	3; 47,8 (6,3)
	Trądzik	1; 6,9 (14,5)	2; 53,0 (3,8)
<b>skuteczność</b>			

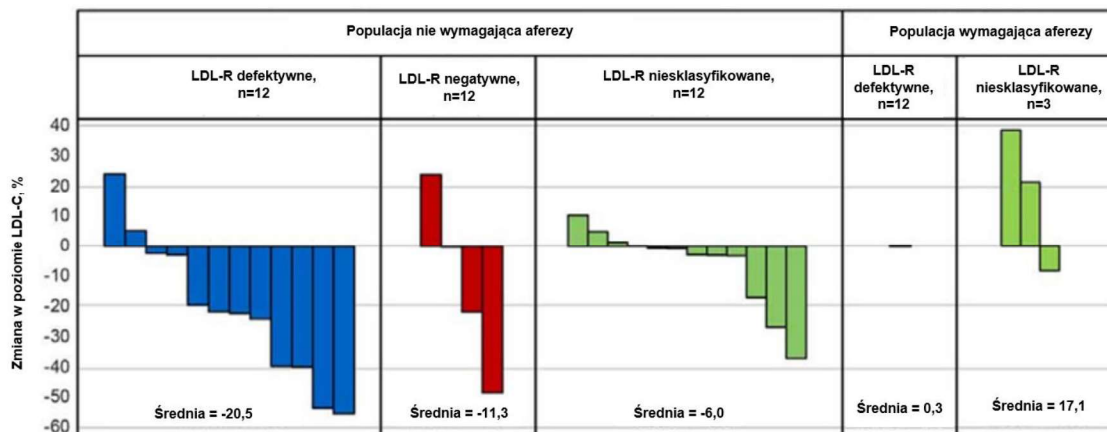
Parametr	Pacjenci pediatryczni z HoFH		
	z aferezą, N=4	bez aferezy, N=35	
LDL-C, % zmiany od poziomu wyjściowego, w 12 tygodniu	Średnia (SD)	12,9 (20,8)	-10,0 (21,2)
	Mediana [Q1, Q3]	10,7 [-3,8; 29,6]	-2,9 [-21,7; 1,5]
≥25% wzrost LDL-C, n(%N)	0	7 (20)	
Non-HDL-C, % zmiany od poziomu wyjściowego, w 12 tygodniu	Średnia (SD)	13,4 (21,5)	-9,9 (20,6)
	Mediana [Q1, Q3]	12,0 [-3,6; 30,3]	-3,3 [-21,5; 2,1]
Lp(a), % zmiany od poziomu wyjściowego, w 12 tygodniu	Średnia (SD)	9,7 (25,4)	-4,2 (25,2)
	Mediana [Q1, Q3]	6,9 [-10,7; 30,1]	-9,5 [-20,2; 7,9]

<sup>a</sup> czas do zajścia zdarzenia lub całkowity czas obserwacji, jeśli do zdarzenia nie doszło. W nawiasie podano ilość zajęć na 100 pacjento/lat, dostosowaną do czasu ekspozycji na interwencję  
HoFH –Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolemia*); LDL-C -Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*); Lp(a) - Lipoprotein(a); n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem; N - Liczba analizowanych pacjentów; non-HDL-C - Nie HDL-C (ang. *non-high-density lipoprotein-C*); Q1 – ćwiartka 1; Q3 – ćwiartka 3; SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); TEAE - Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*)

Oprócz zdolności ewolokumabu do obniżania poziomu niekorzystnych lipoprotein w surowicy pacjentów, dokonano również analizy zależności między wpływem leku na efekty kliniczne u dzieci z HoFH, mających różny status mutacji w receptorze LDL.

Najwięcej korzyści z leczenia (średnie obniżenie o ponad 20%, u jednostek dochodzące nawet do prawie 60%) daje się zauważyć u pacjentów z resztkową aktywnością LDLR, czyli homozygot defektywnych. Szczegóły przedstawia Rysunek 2.

Rysunek 2. Zdolność ewolokumabu do obniżania poziomu LDL-C w zależności od statusu genetycznego pacjenta [4]



Źródło: Raal i wsp., 2023ab [4]

LDL-C – Cholesterol o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*) LDLR – receptor LDL; n - Liczba pacjentów ze zdarzeniem

Zdolność ewolokumabu do obniżania poziomu LDL-C w surowicy silnie zależy od statusu genetycznego pacjenta. Zdaje się być wyższa u dzieci niewymagających aferezy, jednak reprezentacja tej grupy jest nieliczna i nie pozwala na wnioskowanie na podstawie ich wyników.

#### 4.6. Ograniczenia

Zidentyfikowane następujące ograniczenia analizy:

- Ze względu na rzadkość choroby, dostępne są badania, które uwzględniają łącznie populację dzieci oraz dorosłych i dla takiej populacji przedstawiają wyniki, w szczególności pierwszorzędowe, dotyczące bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu;
- Odnaleziono tylko 1 badanie z grupą kontrolną, dla którego wyniki w populacji dzieci i młodzieży przedstawiono tylko dla 1 punktu końcowego (pierwszorzędowego).

#### 4.7. Wnioski

W niniejszym uzupełnieniu przedstawiona została analiza kliniczna dla ewolokumabu w populacji pediatrycznej HoFH.

Zgodnie z Wytycznymi HTA dane wejściowe powinny odpowiadać warunkom polskim.

[Redacted content]

Pomimo rzadkości występowania postaci homozygotycznej FH, dostępnych jest kilka publikacji, które oceniają skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu u dzieci i młodzieży z tą postacią FH. I choć są to nieliczne subpopulacje pacjentów, to jednak, jak wskazuje abstrakt konferencyjny *Raal i wsp, 2023ab [4]*, łącznie przebadano około 40 chorych poniżej 18 r.ż., pomimo faktu, że HoFH jest chorobą rzadką o niskim poziomie zdiagnozowania.

Ze wszystkich opublikowanych wyników uzyskanych w badaniach opartych na populacji pediatrycznej z HoFH wyływa wniosek, że **ewolokumab stosowany wraz z podstawową terapią hipolipemizującą (w postaci statyn z ewentualnym dodatkiem ezetymibu) obniża poziom LDL-C w surowicy pediatrycznych pacjentów z HoFH** [5,9,13,15]. Spadek poziomu następuje również we frakcjach ApoB i non-HLD-C.

W 80-tygodniowym badaniu, w trakcie stosowania leku, przyrost grubości cIMT był znikomy (w granicach błędu pomiaru) [89].

Ewolokumab stosowany we wnioskowanej populacji posiada dobry profil bezpieczeństwa, zgodny z poznanym wcześniej profilem bezpieczeństwa tego leku u dzieci z HeFH. Większość obserwowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. W żadnym z ww. badań nie wystąpił zgon pacjenta.

Lek nie opóźnia rozwoju płciowego dzieci ani nie hamuje ich rozwoju antropomorficznego.



## 5. Analiza ekonomiczna – populacja HeHF i HoFH

### Uwagi AOTMiT:

*W związku z ww. wymienionymi brakami należy uznać, że wnioskodawca nie przedstawił analizy klinicznej dot. pacjentów pediatrycznych z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (§ 4 Rozporządzenia w całości). Również analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie obejmuje pacjentów pediatrycznych z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej i opiera się wyłącznie na badaniach dotyczących postaci heterozygotycznej (§ 5 Rozporządzenia w całości).*

*Analiza kliniczna nie zawiera badań RCT dowodzących wyższości stosowania wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami w populacji pediatrycznej pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Uprzejmie proszę o przedstawienie badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku w populacji pediatrycznej pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (subpopulacji pediatrycznej w przypadku badań obejmujących dzieci i dorosłych). W przypadku braku takich badań uprzejmie proszę o przedstawienie urzędowych cen zbytu, przy których koszt stosowania technologii wnioskowanej jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatora (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

*Zgodnie z § 5 ust. 5 Rozporządzenia wyniki analizy ekonomicznej powinny być przedstawione w wariantach „z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka” i „bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka”. Przedstawiane warianty z/bez RSS powinny różnić się jedynie zastosowaniem proponowanego dla ocenianej technologii RSS, co ma na celu pokazanie wpływu ceteris paribus proponowanego RSS na wyniki analizy. W szczególności nieprawidłowe jest uwzględnienie różnych kosztów komparatorów w ww. wariantach, mających w założeniu uwzględniać ewentualne RSS dla komparatorów. Uprzejmie proszę o przedstawienie poprawionych wyników analizy ekonomicznej.*

### Uzupełnienie

W celu dopełnienia wymagań, w analizie ekonomicznej dokonano uzupełnienia o populację homozygotyczną oraz wyniki analizy w wariantach z RSS dla populacji heterozygotycznej przedstawiono zgodnie z wymaganiami.

### **Rozdział 3.1. Schemat PICO, str. 11-12: tekst pod tabelą 1 zamieniono na poniższy tekst:**

W celu określenia interwencji w niniejszej analizie używano nazw ewolokumab, EVO, ewolokumab + SoC lub EVO + SoC, co za każdym razem oznaczało zastosowanie ewolokumabu w ramach proponowanego programu lekowego u pacjentów pediatrycznych z FH w wieku od 10 lat do ukończenia 18 r.ż. (10-18 lat) a następnie kontynuacja leczenia EVO w ramach programu lekowego B.101, przy równoczesnym stosowaniu zoptymalizowanego leczenia standardowego (SoC) w całym okresie obserwacji.

Natomiast komparator nazywano SoC, leczenie standardowe lub najlepsze albo zoptymalizowane leczenie standardowe, które zdefiniowano jako zastosowanie najlepszego leczenia standardowego (statyny ± ezetymib) w populacji pediatrycznej od 10 r.ż. Następnie po ukończeniu 18 r.ż. do SoC dołączone zostaje leczenie w ramach istniejącego programu lekowego B.101 (PCKS9 lub inklisiran, a dla populacji HoFH lomitapid), z uwagi na fakt, iż mamy do czynienia z pacjentami ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną, u których po zastosowaniu SoC chorzy nie uzyskują celów terapeutycznych, co kwalifikuje tych pacjentów do programu B.101. Brak skutecznego leczenia hipolipemizującego powoduje utrzymanie wysokich poziomów LDL-C, co bezpośrednio wpływa na odpowiednio wyższe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

### **Rozdział 4.1. Strategia analityczna, str. 14: trzeci akapit o treści:**

[Redacted text block]

Z uwagi na brak badania RCT bezpośrednio porównującego skuteczność ewolokumabu z komparatorem u pacjentów pediatrycznych chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię oszacowano ponadto współczynniki koszty-efektywność (CER).



- Z uwagi na brak innych informacji o pacjentach z rozpoznaniem HoFH, wyjściową wartość LDLc oraz odsetek kobiet przyjęto na podstawie badania TAUSSIG [8,9];
- ✓ W ramieniu interwencji w populacji HoFH po osiągnięciu pełnoletniości pacjenci w ramach istniejącego programu lekowego B.101 przechodzą na leczenie jedynym refundowanym w tym momencie lekiem lomitapidem w połączeniu z zoptymalizowanym leczeniem standardowym. W grupie komparatora, chorym po ukończeniu 18 r.ż. do SoC dodane jest leczenie w ramach programu lekowego B.101 (lomitapid);
  - ✓ W ramach analizy uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, obejmujące następujące koszty:
    - Koszt leczenia HoFH po osiągnięciu przez pacjentów pełnoletniości
      - Koszty leczenia w ramach programu lekowego B.101, w tym kosztów lomitapidu, diagnostyki oraz wizyt związanych z wykonaniem programu;
  - ✓ Dla populacji HoFH obowiązują pozostałe założenia przyjęte w procesie modelowania dla populacji FH

### Rozdział 5.2.1 Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w modelu, str. 25-26: uzupełniono o dane dla populacji HoFH:

Zgodnie z Wytycznymi HTA dane wejściowe powinny odpowiadać warunkom polskim.

Brak jest natomiast innych danych, dlatego zaczerpnięto je z badania klinicznego TAUSSIG – o ile było to możliwe z populacji pediatrycznej.

Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej HoFH – polskie warunki, analiza podstawowa

Parametr	Pacjenci HoFH	Źródło danych
Wiek (lata)	■	Informacje MZ
Kobiety (%)	53	TAUSSIG [9]
Średnia LDL-C (mg/dl)	351,9**	TAUSSIG [9]
Leczenie standardowe (%)		
Statyny	100	Założenie Programu lekowego

Parametr	Pacjenci HoFH	Źródło danych
Ezetymib	93	TAUSSIG [9]

\* przeliczone z wartości 9,1 mmol/l na postawie [90]

Analogicznie jak dla populacji FH, dane demograficzne obejmujące średni wiek zaczerpnięty z badania klinicznego TAUSSIG [9] przyjęto w ramach analizy wrażliwości (Tabela 39).

**Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej HoFH – badanie TAUSSIG [9], analiza wrażliwości**

Parametr	Populacja HoFH
Wiek (średni, lata)	15*
Kobiety (%)	53
Średnia LDL-C (mg/dl)	351,9**
Leczenie standardowe (%)	
Statyny	100
Ezetymib	93

\*średnia z wartości minimalnej (13 lat) i maksymalnej (17 lat) [9]; \*\* przeliczone z wartości 9,1 mmol/l na postawie [90]

### Rozdział 5.2.3. Obniżenie poziomu cholesterolu LDL, str. 27: uzupełniono o dane dla populacji HoFH:

Zmiana procentowa stężenia cholesterolu w porównaniu do wartości wyjściowej.

**Tabela 40. Obniżenie stężenia cholesterolu LDL uwzględnione w modelu dla populacji HoFH**

Populacja	Obniżenie stężenia LDL-C (%)	Źródło
Populacja pediatryczna, w wieku 10-<18 r.ż.	-23,0 (SE: 8,1)	TAUSSIG [9] 48 tydzień
Pacjenci dorośli, w wieku ≥18 r.ż.	-40,1 (95% CI: -51,9; -28,2)	AWA Lojuxta [3] populacja ITT, 26 tydzień

### Rozdział 6. Koszty, str. 39: uzupełniono:

- Koszt leczenia HoFH po osiągnięciu przez pacjentów pełnoletności
  - Koszty leczenia w ramach programu lekowego B.101, w tym kosztów lomitapidu (LOM), diagnostyki oraz wizyt związanych z wykonaniem programu.

Koszty LOM przyjęto w oparciu o obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia [91]. Pozostałe ceny leków pozostawiono jak w analizie złożonej razem z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Repatha w populacji pediatrycznej FH.

## Rozdział 6.1. Koszt zastosowania ewolokumabu, str. 39-40: dodano dane dla populacji HoFH:

Dawkowanie ewolokumabu w populacji dzieci z rozpoznaniem homozygotycznej postaci hipercholesterolemii przyjęto, zgodnie z proponowanym programem lekowym, na poziomie 420 mg co 2-4 tygodni. Przy założeniu pełnego stosowania się do zaleceń lekarza i przestrzegania schematu dawkowania (poziom *compliance* = 100%) roczny maksymalny koszt NFZ finansowania terapii ewolokumabem jednego pacjenta wynosił będzie średnio 69 812,12 zł bez uwzględnienia RSS.

Tabela 41. Roczny koszt ewolokumabu, populacja pediatryczna, HoFH – bez uwzględnienia RSS

Parametr	Dawka jednostkowa	Koszt NFZ za dawkę jednostkową* (zł)	Liczba dawek / rok	Roczny koszt NFZ (zł)	Źródło
Ewolokumab	420 mg	3 570,30	13,036 (= 365/28)	46 541,41	[2, 55]
			26,071 (= 365/14)	93 082,82	
			Średnia	69 812,12	Wartość przyjęta w modelu

\*cena hurtowa brutto w przeliczeniu na 4 PENy = 1 dawka

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, pacjenci pediatryczni z rozpoznaniem HoFH stosują ewolokumab do ukończenia 18 r.ż.

[Redacted content]

Parametr	Dawka jednostkowa	Koszt NFZ za dawkę jednostkową* (zł)	Liczba dawek / rok	Roczny koszt NFZ (zł)	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

## Rozdział 6.2.2. Terapia inhibitorami PCSK9 i inkalisiranem w ramach programu lekowego B.101 u pacjentów dorosłych, str. 42-43: zamieniono na następujący:

### 6.2.2. Terapia inhibitorami PCSK9 i inkalisiranem w ramach programu lekowego B.101 u pacjentów dorosłych – ramię komparatora

W Polsce u osób dorosłych z FH finansowane jest leczeniem inhibitorami PCSK9 i inkalisiranem, w ramach programu lekowego B.101. Aktualnie refundowane są 3 substancje czynne:

- Alirokumab, produkt Praluent – refundowany od listopada 2018 r.
- Ewolokumab, produkt Repatha – refundowany od listopada 2019 r.
- Inkalisiran, produkt Leqvio – refundowany od listopada 2022 r.

Uśredniony koszt inhibitorów PCSK9 oszacowano biorąc pod uwagę udział poszczególnych produktów w oparciu o liczbę zrefundowanych opakowań leków w pierwszej połowie 2022 r. Ponieważ lek Leqvio jest refundowany dopiero od listopada 2022 r. nie jest jeszcze dostępna informacja o liczbie zrefundowanych opakowań. Dlatego też założono, że na tak początkowym etapie refundacji liczba opakowań będzie równa 0. Liczbę zrefundowanych opakowań leków zaczerpnięto z danych udostępnionych przez NFZ [56].

Tabela 43. Udział inhibitorów PCSK9 i inkalisiranu w programie lekowym B.101

Parametr	Dawka i zawartość opakowania	Schemat dawkowania	Liczba opakowań potrzebna na jeden rok terapii	Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zrefundowanych rocznych terapii	Udział zużytych opakowań
Alirokumab	150 mg × 2 wstrzykiwacze	150 mg co 2 tygodnie	13,04	■	■	■
	300 mg × 1 wstrzykiwacz	300 mg co 4 tygodnie	13,04	■	■	■
Ewolokumab	140 mg × 2 wstrzykiwacze	140 mg co 2 tygodnie	13,04	■	■	■
Inkalisiran	284 mg × 1 amp.-strzyk.	284 mg po raz pierwszy, ponownie po 3 mies., a następnie co 6 mies.	1. rok terapii: 3 opak. Kolejne lata: 2 opak.	■	■	■

opak. – opakowanie, \*założenie

Tabela 44. Ceny inhibitorów PCSK9 i inkalisiranu – Obwieszczenie MZ [2]

Parametr	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto / Wysokość limitu finansowania (zł)	Odpłatność pacjenta
Praluent, 150 mg	1181.0, Alirocumab	1 778,11	1 867,02	0,00
Praluent, 300 mg	1181.0, Alirocumab	1 778,11	1 867,02	0,00
Repatha, 140 mg	1198.0, Ewolokumab	1 700,14	1 785,15	0,00
Leqvio, 284 mg	1261.0, Inkalisiran	10 798,92	11 338,87	0,00

Tabela 45. Roczny koszt leków z programu lekowego B.101, populacja osób dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, dawka	Koszt jednostkowy (zł)	Liczba opakowań	Udział w rynku	Uśredniony koszt roczny (zł)
Alirokumab	Praluent, 150 mg	1 867,02	■	■	■
	Praluent, 300 mg	1 867,02	■	■	
Ewolokumab	Repatha, 140 mg	1 785,15	■	■	
Inklisiran	Leqvio, 284 mg	11 338,87	■	■	

Po rozdziale 6.2.2. Terapia inhibitorami PCSK9 i inklisiranem w ramach programu lekowego B.101 u pacjentów dorosłych, str. 42-42: dodano rozdział 6.2.2a. Terapia lomitamidem pacjentów z HoFH w ramach programu lekowego B.101.

#### 6.2.2a. Terapia lomitamidem pacjentów z HoFH w ramach programu lekowego B.101

W Polsce u osób dorosłych z HoFH finansowane jest leczeniem lomitamidem, w ramach programu lekowego B.101. Od września 2023 r. refundowany jest produkt lekowy Lojuxta wskazany do stosowania u chorych z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii.

Tabela 46. Ceny lomitamidu – Obwieszczenie MZ [91]

Parametr	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto / Wysokość limitu finansowania (zł)	Odpłatność pacjenta
Lojuxta, kaps. twarde, 10 mg, 28 szt.	1281.0, Lomitapid	103 880,88	109 074,92	0,00
Lojuxta, kaps. twarde, 20 mg, 28 szt.	1281.0, Lomitapid	103 880,88	109 074,92	0,00
Lojuxta, kaps. twarde, 5 mg, 28 szt.	1281.0, Lomitapid	103 880,88	109 074,92	0,00

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć, w zależności od stężenia LDL-C oraz akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji leku przez pacjenta, do 10 mg, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg. Średnia dawkę lomitamidu oszacowano w oparciu o dawkowanie u pacjentach, którzy ukończyli badanie Cuchel 2013 [92] (Tabela 47).

Tabela 47. Średnia dawka lomitamidu [92]

Substancja czynna	Dzienna dawka na koniec badania	Liczba pacjentów	Średnia dzienna dawka
Lomitapid	5 mg	1	43,70 mg
	20 mg	5	
	40 mg	6	
	60 mg	11	



Roczny koszt lomitapidu, oszacowany przy uwzględnieniu liczby zużytych opakowań leku w ciągu roku w oparciu o średnią dzienną dawkę, wynosi 3,1 mln zł (Tabela 48).

**Tabela 48. Roczny koszt lomitapidu stosowanego w programie lekowym B.101, populacja osób dorosłych – z oraz bez uwzględnienia RSS**

Substancja czynna	Nazwa	Koszt jednostkowy za opakowanie (zł)	Liczba opakowań	Koszt roczny (zł)
Lomitapid	Lojuxta	109 074,92	28,48	3 106 475,74

### Rozdział 6.3. Koszt realizacji programu lekowego, str. 43-45: uzupełniono:

Ryczałt roczny za diagnostykę w programie leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi lomitapidem jest wyższy w pierwszym roku terapii (1 043,00 pkt – pierwszy rok, 358,00 pkt – kolejne lata terapii) [93].

**Tabela 49. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z realizacją programu lekowego – populacja HoFH**

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt* (zł)	Koszt jednostkowy (zł)	Źródło
5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,35	146,02	Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [93]
5.08.08.0000216 Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi lomitapidem – 1 rok terapii	1 043,00	1,35	1 408,05	Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [93]
5.08.08.0000217 Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi lomitapidem – 2 i kolejny rok terapii	358,00	1,35	483,30	

\* Informator o umowach NFZ, okres lipiec-grudzień 2022 r.

Częstość wizyt związana z wykonaniem badań diagnostycznych określono w analizie dla lomitapidu na 12 w pierwszym roku i 4 w kolejnych latach trwania programu lekowego [94]. Założono, że wydanie leku odbywa się w ramach tych wizyt.

Poniższa tabela zestawia koszty obsługi programu lekowego dla dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii w podziale na pierwszy rok oraz kolejne lata.

**Tabela 50. Koszty roczne realizacji programu lekowego u chorych z HoFH leczonych lomitapidem**

Kod i nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy (zł)	Liczba świadczeń/rok	Koszt roczny (zł)	Źródło
<b>Pierwszy rok refundacji</b>				
5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	146,02	12	1 752,19	Tabela 49, [94]

Kod i nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy (zł)	Liczba świadczeń/rok	Koszt roczny (zł)	Źródło
5.08.08.0000216 Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi lomitapidem – 1 rok terapii	1 408,05	1	1 408,05	Tabela 49
<b>Łącznie</b>			<b>3 160,24</b>	-
<b>Kolejne lata refundacji</b>				
5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	146,02	4	584,06	Tabela 49, [94]
5.08.08.0000217 Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi lomitapidem – 2 i kolejny rok terapii	483,30	1	483,30	Tabela 49
<b>Łącznie</b>			<b>1 067,36</b>	-

**Rozdział 8.1. Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA), str. 50-52: w tabeli 35 wiersze:**

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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

**Po tabeli 35 dodano informacje dla populacji HoFH:**

Poniższa tabela zestawia testowane w ramach analizy wrażliwości kluczowe parametry i założenia dla populacji HoFH. Parametry oraz ich zmiany nieujęte w poniższej tabeli pozostają takie jak dla populacji HeFH (tabela 35). Szczegółowe zestawienie wszystkich parametrów analizy oraz założeń testowanych w ramach DSA wraz z uzasadnieniem i źródłami danych zamieszczono w załączniku (rozd. 13.5).







[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





Parametr	Różnica kosztów (zł)	Różnica efektów (QALY)	ICER (zł/QALY)	Zmiana procentowa	Cena progowa (zł)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Uzupełnienie do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia





[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



## 6. Analiza wpływu na budżet – populacja HoHF

### Uwagi AOTMiT:

*W związku z ww. wymienionymi brakami należy uznać, że wnioskodawca nie przedstawił analizy klinicznej dot. pacjentów pediatrycznych z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (§ 4 Rozporządzenia w całości). Również analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie obejmuje pacjentów pediatrycznych z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej i opiera się wyłącznie na badaniach dotyczących postaci heterozygotycznej (§ 5 Rozporządzenia w całości).*

*W związku z wykorzystaniem danych dotyczących liczebności populacji docelowej oraz struktury rynkowej z konsultacji z ekspertami klinicznymi zgodnie z treścią § 8 pkt. 2 Rozporządzenia analizy muszą zawierać imiona i nazwiska autorów niepublikowanych ekspertyz i opinii.* [REDACTED]

### Uzupełnienie

W związku z koniecznością uzupełnienia analizy klinicznej i ekonomicznej o populację HoFH, przedstawiamy także uzupełnienia dla analizy wpływu na budżet – [REDACTED]

### Rozdział 5.1 Przegląd dostępnych danych str. 11-14: po punkcie

- Wyszukiwania danych epidemiologicznych określających chorobowość hipercholesterolemii, w szczególności danych dla Polski oraz w grupie pediatrycznej. Ostatecznie wybrano dwa przeglądy: Pająk 2016 [4] (dane dla Polski, metaanaliza 6 badań, 37,9 tys. osób) oraz Hu 2020 [5] (dane światowe, metaanaliza 42 badań, 7,3 mln osób);

### dodano:

- W szczególności dane epidemiologiczne dla populacji homozygotyczna hipercholesterolemia (HoFH) zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej dla produktu Lojuxta [3], która ze względu na ocenę analityków AOTMiT stanowi wiarygodne źródło danych;

### Po tekście:

Ze względu na brak danych literaturowych dla Polski, możliwości pozyskania potrzebnych danych z NFZ, przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi zajmującymi się leczeniem pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce [7].

### Dodano:



### Przed tabelą 2 dodano tekst:

Aktualnie uważa się, że w populacji ogólnej homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna występuje z częstością 1 przypadek na 160-300 tysięcy osób, do nawet 1 przypadku na 1 mln urodzeń. [3]


### Tabelę 2, str.12 zamieniono na:

Tabela 2. Dane epidemiologiczne – hipercholesterolemia rodzinna

	Publikacja	Częstość występowania	Populacja
HeFH	Pająk 2016 [4]	1:250 (95% CI: 1:188 – 1:361)	Polska, dorośli
	Hu 2020 [5]	1:364 (95% CI: 1:198 – 1:885)	Świat, dzieci
HoFH	AWA Lojuxta [3]	1:300 000 1:1 000 000 – 1:160 000	Populacja ogólna

### Fragment pod tabelą 3 do końca rozdziału 5.1 (str.12-14) zamieniono na:

Analizując zgromadzone dane przyjęto następujące założenia przy szacowaniu wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia ewolokumabem:

1. Dla analizy podstawowej przyjęto chorobowość 1:250 z publikacji Pająk 2016 [4], uznając, że będą to wartości najbardziej wiarygodne, określone dla polskiej populacji a z uwagi na fakt, iż HeFH jest chorobą uwarunkowaną genetycznie chorobowość powinna być taka sama u dzieci, jak i u dorosłych. 

[REDACTED] Dla populacji HoFH przyjęto wartość średnią chorobowości, tj. 1:300 000 osób.

2. Scenariusz minimalny oszacowania populacji określono na podstawie chorobowości dla populacji dzieci z metaanalizy Hu 2020 [5], natomiast dla postaci homozygotycznej przyjęto wartość minimalną chorobowości (1:1 000 000).

[REDACTED]

Analiza podstawowa wykazała, że roczna liczba pacjentów pediatrycznych z FH kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem wyniesie [REDACTED] osób odpowiednio w 2024, 2025 i 2026 r. Nieco niższe wartości w kolejnych latach związane są z prognozowaną niższą liczbą osób w wieku od 10 do <18 r.ż. w Polsce (prognoza Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [6]). [REDACTED]

Tabela 4. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - analiza podstawowa

Parametr Nazwa	Wartość	Rok			Opis
		2024	2025	2026	
Liczba osób w wieku od 10 do <18 lat w Polsce	-	3 183 482	3 135 974	3 056 155	GUS, prognoza ludności [6]
<b>HeFH</b>					
Rzeczony odsetek FH u osób w wieku od 10 do <18 lat	0,40%*	12 734	12 544	12 225	Pajak 2016 [4]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr Nazwa	Wartość	Rok			Opis
		2024	2025	2026	
<b>HoFH</b>					
Rozpowszechnienie FH u osób w wieku od 10 do <18 lat	0,0003%**	11	10	10	AWA Lojuxta [3]
████████████████████	■	■	■	■	██████████
████████████████████		■	■	■	■

\*1:250; \*\*1:300 000

Należy podkreślić, że powyższe oszacowanie zgadzają się z oszacowaniami ekspertów, którzy wielkość populacji docelowej określili na ok. 280-300 pacjentów [7].

Nieco niższą liczebność populacji uzyskano wykorzystując chorobowość z publikacji Hu 2020 [5]. Zakładając minimalny scenariusz oszacowania populacji docelowej ██████████ pacjentów rocznie będzie spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia ewolokumabem (Tabela 59).

**Tabela 59. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - scenariusz minimalny**

Parametr Nazwa	Wartość	Rok			Opis
		2024	2025	2026	
Liczba osób w wieku od 10 do <18 lat w Polsce	-	3 183 482	3 135 974	3 056 155	GUS, prognoza ludności [6]
<b>HeFH</b>					
Rozpowszechnienie FH u osób w wieku od 10 do <18 lat	0,27%*	8 746	8 615	8 396	Hu 2020 [5]
██████████	■	■	■	■	██████████
██████████	■	■	■	■	██████████
██████████	■	■	■	■	██████████
<b>HoFH</b>					
Rozpowszechnienie FH u osób w wieku od 10 do <18 lat	0,0001%**	3	3	3	AWA Lojuxta [3]
██████████	■	■	■	■	██████████
██████████		■	■	■	■

\*1:364; \*\*1:1 000 000

Maksymalny scenariusz, bazujący na danych NFZ, wskazuje, że roczna liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia wynosi ██████████ (Tabela 60).

Tabela 60. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - scenariusz maksymalny

Parametr Nazwa	Wartość	Rok			Opis
		2024	2025	2026	
<b>HeFH</b>					
[REDACTED]	█	█	█	█	[REDACTED]
[REDACTED]	█	█	█	█	[REDACTED]
[REDACTED]	█	█	█	█	[REDACTED]
[REDACTED]	█	█	█	█	[REDACTED]
[REDACTED]	█	█	█	█	[REDACTED]
<b>HoFH</b>					
Liczba osób w wieku od 10 do <18 lat w Polsce	-	3 183 482	3 135 974	3 056 155	GUS, prognoza ludności [6]
Rozpowszechnienie FH u osób w wieku od 10 do <18 lat	0,0006%*	20	20	19	AWA Lojuxta [3]
[REDACTED]	█	█	█	█	[REDACTED]
[REDACTED]		█	█	█	█

AOS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna; LSZ – lecznictwo szpitalne; \*1:160 000

**Rozdział 5.2 str. 14-15 zamieniono na:**

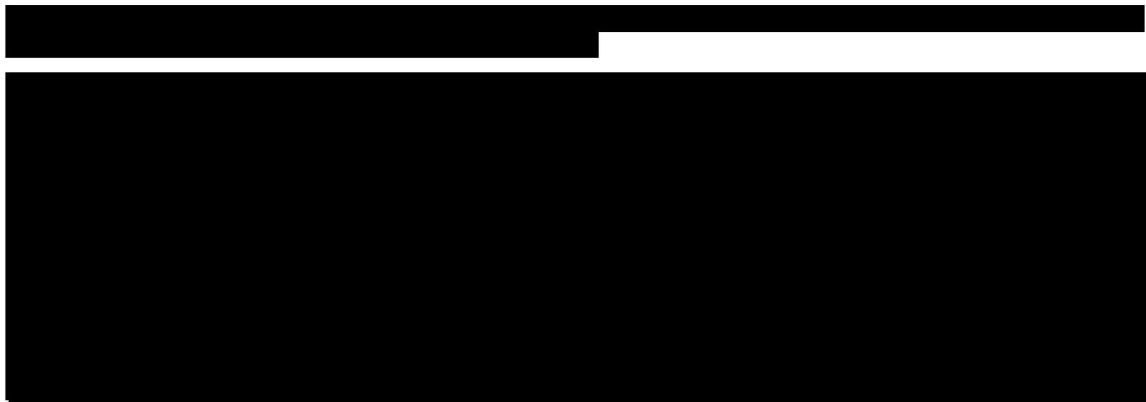
**5.2. Populacja docelowa**

Zestawienie wielkości populacji docelowej dla 3 kolejnych lat horyzontu czasowego przedstawiono poniżej.

Tabela 61. Oszacowanie wielkości populacji docelowej – wariant podstawowy, scenariusz minimalny i maksymalny

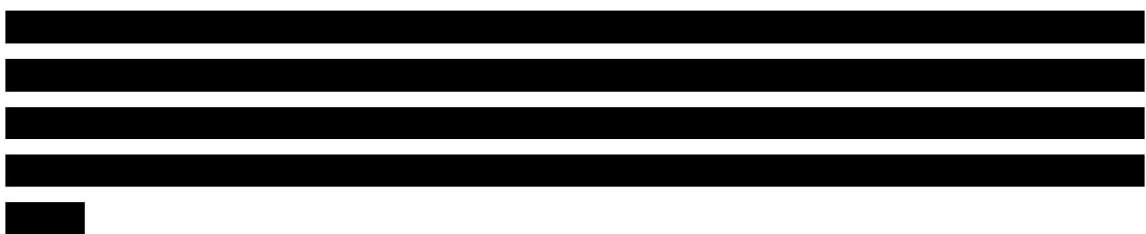
Wariant	2024	2025	2026	Źródło
Analiza podstawowa	█	█	█	Tabela 4
Scenariusz minimalny	█	█	█	Tabela 5
Scenariusz maksymalny	█	█	█	Tabela 6

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do wartości całkowitych (liczba pacjentów), natomiast w kalkulacjach wykorzystano wartości niezaokrąglone, uwaga nie dotyczy populacji HoFH, dla której analiza podstawowa oraz sc. minimalny wykazały wartości bliskie 0, a dla sc. maksymalnego poniżej 1, które zaokrąglono do liczb całkowitych aby oszacowania nie dotyczyły „niecałego pacjenta”



**Rozdział 6. Udziały w rynku, str. 20-21: po tabeli 11 dodano fragment:**

Natomiast dla populacji z homozygotyczną hipercholesterolemią przyjęto założenie, że każdy pacjent w scenariuszu nowym zostanie włączony do programu lekowego.



**Tabela 62. Udziały w rynku w rozpatrywanych scenariuszach sytuacyjnych, populacja HoFH**

Scenariusz		2024	2025	2026
Scenariusz istniejący	Ewolokumab + SoC	■	■	■
	SoC	■	■	■
	Łącznie	■	■	■
Scenariusz nowy	Ewolokumab + SoC	■	■	■
	SoC	■	■	■
	Łącznie	■	■	■

**Rozdział 7. Koszty, str. 22: po tabeli 12 dodano tabelę:**

**Tabela 63. Zestawienie kosztów w analizie wpływu na budżet, populacja HoFH**

Parametr	Koszt roczny (zł)	Szczegóły oszacowania zamieszczono:
Ewolokumab bez uwzględnienia RSS	■	Tabela 41
Ewolokumab z uwzględnieniem RSS	■	Tabela 42
Zoptymalizowane leczenie standardowe (SoC)	311,20	Analiza ekonomiczna [95] w rozdz. 6.2.1; Tabela 38



Parametr	Koszt roczny (zł)	Szczegóły oszacowania zamieszczono:
Realizacja programu lekowego – 1 rok	■	Analiza ekonomiczna [95] w rozdz.6.3
Realizacja programu lekowego – kolejne lata	■	Analiza ekonomiczna [95] w rozdz. 6.3
Monitorowanie leczenia standardowego	■	Analiza ekonomiczna [95] w rozdz. 6.4

**Rozdział 8.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, str. 24-26: zamieniono na:**

**8.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych**

■  
 ■  
 ■  
 ■  
 ■  
 ■  
 ■

■

■  
 ■  
 ■

■ W wariantcie bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne wynoszą 2,3-4,5 mln zł.

■  
 ■  
 ■

Natomiast bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne wznastają do 7,4 mln zł w trzecim roku refundacji.

Tabela 64. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych w postaci kosztów inkrementalnych

Parametr	2024	2025	2026
Bez uwzględnienia RSS			
Analiza podstawowa	3 332 512	6 050 411	6 514 522
Scenariusz minimalny	2 288 813	4 155 502	4 474 260
Scenariusz maksymalny	3 673 141	6 710 413	7 406 493

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania

**Tabela 65. Strategia wyszukiwania – MEDLINE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(familial hypercholesterolemia) OR FH {Including Related Terms}	4 849
2	Repatha OR evolocumab OR PCSK9 {Including Related Terms}	2 241
3	Homozygous OR HoFH {Including Related Terms}	7 118
3	1 AND 2 AND 3	24

Data wyszukiwania: 13.10.2023

**Tabela 66. Strategia wyszukiwania – EMBASE – badania pierwotne i wtórne**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	"familial AND ('hypercholesterolemia'/exp OR hypercholesterolemia) OR fh"	33 578
2	"children OR kids OR pediatric OR paediatric OR adolescent"	4 381 383
3	"repatha OR evolocumab OR pcsk9"	10 372
4	Homozygous OR HoFH	116 820
5	"#1 AND #2 AND #3" AND #4	122

Data wyszukiwania: 13.10.2023

**Tabela 67. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (via Wiley) – badania pierwotne i wtórne**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(Familial hypercholesterolemia OR FH): ti, ab, kw	1 415
2	repatha OR evolocumab OR PCSK9	1 128
3	children OR kids OR adolescents OR pediatric OR paediatric	310 647
4	Homozygous OR HoFH	1 847
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	11

Data wyszukiwania: 13.10.2023

**Tabela 68. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) – badania pierwotne**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	Condition/disease: Familial hypercholesterolemia OR FH Other terms: Homozygous OR HoFH Intervention/treatment: Repatha OR evolocumab OR PCSK9 Age group: Child (birth-17) Status: with results	6

Data wyszukiwania: 13.10.2023

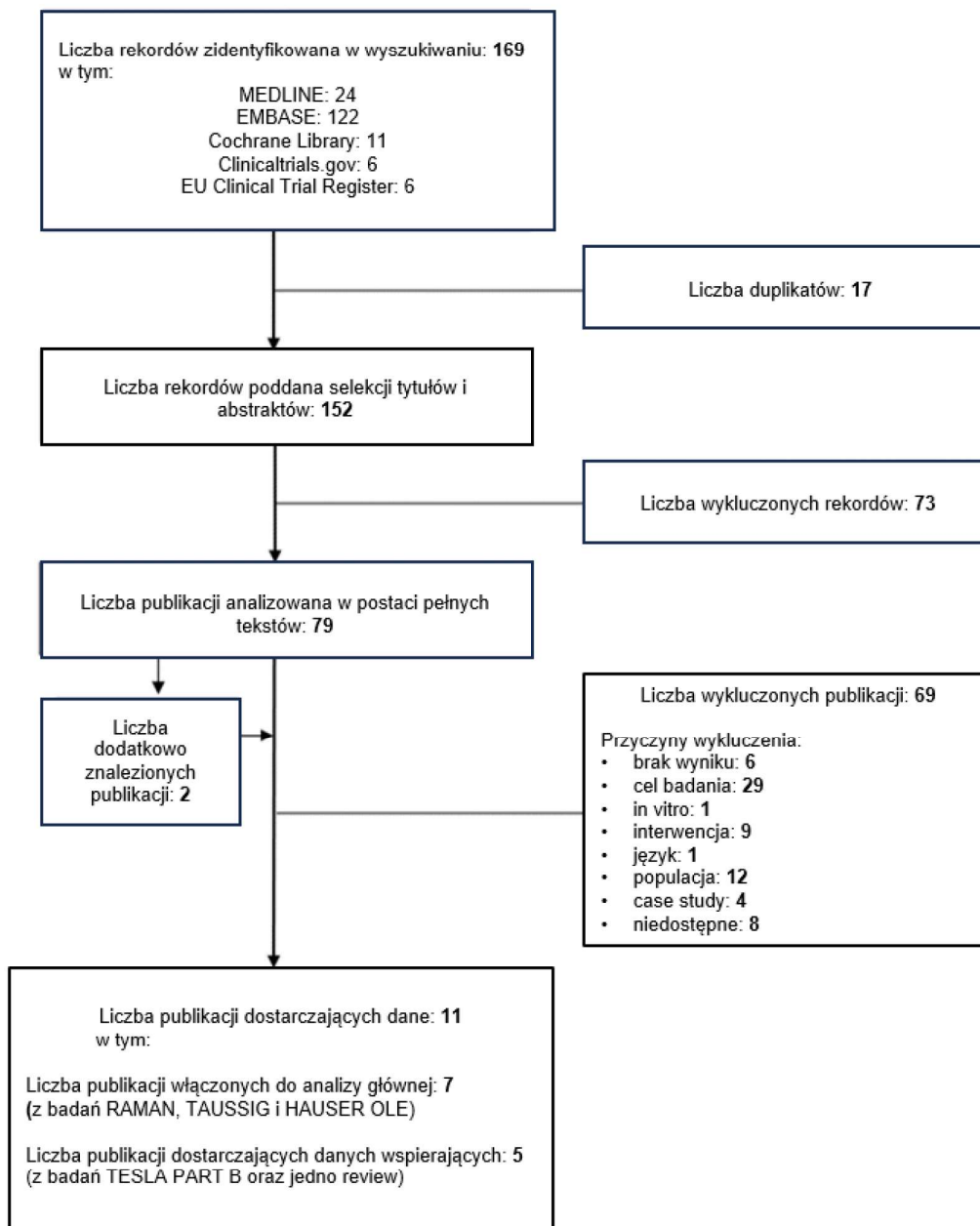
**Tabela 69. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) – badania pierwotne**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(familial hypercholesterolemia OR HF) AND (homozygous OR HoFH) AND (evolocumab OR repatha OR PCSK9) age range: adolescent, children status: completed	6

Data wyszukiwania: 13.10.2023

## 7.2. Diagram wyszukiwania publikacji – PRISMA

Rysunek 3. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA



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

### 7.3. Ocena wiarygodności badań pierwotnych włączonych do analizy

Tabela 70. Ocena wiarygodności badania randomizowanego (TESLA PART B)

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

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

Tabela 71. Ocena wiarygodności badania nierandomizowanego (RAMAN)

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

Tak – 1 pkt, Nie – 0 pkt

## 8. Bibliografia

1. Marco-Benedi 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.
2. Thompson G, Dirk J Blom, A David Marais, Mary Seed, Gillian J Pilcher, Frederick J Raal, Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 14, 07 April 2018, Pages 1162–1168, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx317>
3. Analiza Weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wniosek o objęcie refundacją leku Lojuxta (lomitapid) w ramach programu lekowego: Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01) Lojuxta [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/074/AWA/74\\_OT.4231.35.2022\\_Lojuxta\\_2022.11.03\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/074/AWA/74_OT.4231.35.2022_Lojuxta_2022.11.03_BIP.pdf) Data dostępu: 18.10.2023

### **Badania wtórne włączone do analizy wspierającej**

4. Raal F, Ruzza A, Lopez J.A, et al., Evolocumab treatment in paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Data from three pooled open-label studies. Abstracts / *Atherosclerosis* VOLUME 379, SUPPLEMENT 1, S15-S16, AUGUST 2023 <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.926>

### **Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej**

5. Bansal S, Ruzza A, Sawhney J, et al. Evolocumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia in India. *J Clin Lipidol.* 2021;15(6):814-821. doi:10.1016/j.jacl.2021.10.003
6. ClinicalTrials.gov. Safety and Tolerability of Repatha® (Evolocumab) in Indian Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (RAMAN) <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03403374?term=NCT03403374&draw=2&rank=1> Data dostępu: 18.10.2023
7. EudraCT. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study to Evaluate Safety and Tolerability of Repatha in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) in India (RAMAN) <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005111-51/results> Data dostępu: 18.10.2023
8. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):280-290. doi:10.1016/S2213-8587(17)30044-X
9. Raal F, Bruckert E, Blom D, et al. Evolocumab treatment in paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: the Trial Assessing long-term Use of PCSK9 inhibition in Subjects with Genetic LDL disorders (TAUSSIG). *European Heart Journal* 2017 38 Supplement 1 (644)
10. ClinicalTrials.gov. Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (TAUSSIG). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624142?term=NCT01624142&draw=2&rank=1> Data dostępu: 18.10.2023
11. EudraCT. A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005400-15/results> Data dostępu: 18.10.2023



12. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):732-740. doi:10.1016/S2213-8587(22)00221-2
13. ClinicalTrials.gov. Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Children With Inherited Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol (Familial Hypercholesterolemia) (HAUSER-OLE). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624869?term=NCT02624869&draw=2&rank=1> Data dostępu: 18.10.2023
14. EudraCT. Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous (HAUSER-OLE). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002276-25/results> Data dostępu: 18.10.2023
15. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9965):341-350. doi:10.1016/S0140-6736(14)61374-X
16. ClinicalTrials.gov. Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities (TESLA). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01588496?term=NCT01588496&draw=2&rank=1> Data dostępu: 18.10.2023
17. EudraCT. A 2-part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Part A – Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Part B – Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005399-40/results> Data dostępu: 18.10.2023

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

- **Brak wyniku**

18. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Stefanutti C, Mach F, Descamps OS, Bergeron J, Wang B, Bartuli A, Buonomo PS, Greber-Platzer S, Luirink I, Bhatia AK, Raal FJ, Kastelein JJP, Wiegman A, Gaudet D. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Oct;10(10):732-740. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00221-2. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36075246.
19. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, Couture P, Soran H, Watts GF, Kurtz C, Honarpour N, Tang L, Kasichayanula S, Wasserman SM, Stein EA. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Apr;5(4):280-290. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30044-X. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28215937.
20. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2013 Nov 5;128(19):2113-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24014831.

21. Gao M, Yu W, Hu H, Liu H, Fan K, Gu C, Wang L, Yu Y. Case Report: Cardiac Surgery and Combined Lipid-Lowering Drug Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Front Pediatr.* 2020 Oct 22;8:535949. doi: 10.3389/fped.2020.535949. PMID: 33194883; PMCID: PMC7642436.
22. Parizo J, Sarraju A, Knowles JW. Novel Therapies for Familial Hypercholesterolemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016 Nov;18(11):64. doi: 10.1007/s11936-016-0486-2. PMID: 27620638.
23. Raal F, Honarpour N, et al. Trial evaluating evolocumab, a pcsk9 antibody, in patients with homozygous fh (tesla): Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis v.235, Issue 2, E12,* Aug 2014, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.004>

- **Case study**

24. Buonomo PS, Mastrogiorgio G, et al. Evolocumab in the management of children <10 years of age affected by homozygous familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis* 324 (2021) 148–150, , DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.026>
25. Ceballos-Macías JJ, Madriz-Prado R, Vázquez Cárdenas NA, Aguilar-Salinas C, Tusié-Luna MT, Flores-Real JA, Ortega-Gutiérrez G, Vargas-Sánchez J, Lara-Sánchez C, Hernández-Moreno A. Use of PCSK9 Inhibitor in a Mexican Boy with Compound Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Case Report. *J Endocr Soc.* 2019 Nov 21;4(2):bvz018. doi: 10.1210/jendso/bvz018. PMID: 32104752; PMCID: PMC7035209
26. Klaus G, Taylan C, Büscher R, Schmitt CP, Pape L, Oh J, Driemeyer J, Galiano M, König J, Schürfeld C, Spithhöver R, Schaefer JR, Weber LT, Heibges A, Klingel R. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia-target attainment requires further increase of intensity. *Pediatr Nephrol.* 2018 Jul;33(7):1199-1208. doi: 10.1007/s00467-018-3906-6. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29502162.
27. Singhania P, Biswas P, Dhar A. Multiple Xanthoma Tuberosum in a Case of Familial Homozygous Hypercholesterolemia. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2023;38(1):134-135. doi: 10.15605/jafes.038.01.17. Epub 2022 Dec 15. PMID: 37252422; PMCID: PMC10213381.

- **Cel publikacji**

28. Li F, Ye P, Hao Y, Du J, Zhang H, Wang Z, Wang X, Zeng H, Ma Y, Lin J. A PCSK9 inhibitor induces a transient decrease in the neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in homozygous familial hypercholesterolemia patients. *Atheroscler Plus.* 2022 May 18;49:12-19. doi: 10.1016/j.athplu.2022.05.002. PMID: 36644203; PMCID: PMC9833253
29. Ferrari F, Martins VM, Rocha VZ, Santos RD. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Mar;22(4):483-495. doi: 10.1080/14656566.2020.1832991. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33016816
30. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Lam CWK. Role of PCSK9 Inhibitors in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021 Apr;36(2):279-295. doi: 10.3803/EnM.2021.964. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33866776; PMCID: PMC8090480.
31. Wiegman A. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Aug 9;20(9):80. doi: 10.1007/s11886-018-1014-7. PMID: 30090990; PMCID: PMC6097065.
32. Taylan C, Driemeyer J, Schmitt CP, Pape L, Büscher R, Galiano M, König J, Schürfeld C, Spithhöver R, Versen A, Koziolok M, Marsen TA, Stein H, Schaefer JR, Heibges A, Klingel R, Oh J, Weber LT, Klaus G. Cardiovascular Outcome of Pediatric Patients With Bi-Allelic (Homozygous) Familial Hypercholesterolemia Before and After Initiation of Multimodal Lipid Lowering Therapy Including Lipoprotein Apheresis. *Am J Cardiol.* 2020 Dec 1;136:38-48. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.09.015. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32946862.

33. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Sep;5(9):652-661. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00095-X. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34119028.
34. Di Taranto MD, Giacobbe C, Buonaiuto A, Calcaterra I, Palma D, Maione G, Iannuzzo G, Di Minno MND, Rubba P, Fortunato G. A Real-World Experience of Clinical, Biochemical and Genetic Assessment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2020 Jan 14;9(1):219. doi: 10.3390/jcm9010219. PMID: 31947532; PMCID: PMC7019873.
35. Stefanutti C, Zenti MG. Lipoprotein Apheresis and PCSK9-Inhibitors. Impact on Atherogenic Lipoproteins and Anti-Inflammatory Mediators in Familial Hypercholesterolaemia. *Curr Pharm Des*. 2018;24(31):3634-3637. doi: 10.2174/1381612824666181025115658. PMID: 30360706.
36. van den Bosch, S.E.; Corpeleijn, W.E.; Hutten, B.A.; Wiegman, A. How Genetic Variants in Children with Familial Hypercholesterolemia Not Only Guide Detection, but Also Treatment. *Genes* 2023, 14, 669. <https://doi.org/10.3390/genes14030669>
37. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:483-492. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859. PMID: 30270089.
38. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Inoue T, Mori M, Tada H, Nakanishi C, Yagi K, Yamagishi M, Ueda K, Takegoshi T, Miyamoto S, Inazu A, Koizumi J; Hokuriku FH Study Group. Genotypic and phenotypic features in homozygous familial hypercholesterolemia caused by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gain-of-function mutation. *Atherosclerosis*. 2014 Sep;236(1):54-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.005. Epub 2014 Jun 26. PMID: 25014035.
39. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Hypolipidaemic drug treatment: yesterday is not gone yet, today is challenging and tomorrow is coming soon; let us combine them all. *Curr Pharm Des*. 2014;20(40):6350-7. doi: 10.2174/1381612820666140620154545. PMID: 24953393.
40. Athyros VG. 6th Hellenic Congress in Athens, of the Hellenic Atherosclerosis Society, on the 04-06 December 2014 Novel Pharmacologic Treatments of Familial Hypercholesterolaemia. *Open Cardiovasc Med J*. 2015 Oct 15;9:73-7. doi: 10.2174/1874192401509010073. PMID: 26664657; PMCID: PMC4645966.
41. Graves LE, Horton A, Alexander IE, Srinivasan S. Gene Therapy for Paediatric Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Heart Lung Circ*. 2023 Jul;32(7):769-779. doi: 10.1016/j.hlc.2023.01.017. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37012174.
42. Cuchel M, Lee PC, Hudgins LC, Duell PB, Ahmad Z, Baum SJ, Linton MF, de Ferranti SD, Ballantyne CM, Larry JA, Hemphill LC, Kindt I, Gidding SS, Martin SS, Moriarty PM, Thompson PP, Underberg JA, Guyton JR, Andersen RL, Whellan DJ, Benuck I, Kane JP, Myers K, Howard W, Staszak D, Jamison A, Card MC, Bourbon M, Chora JR, Rader DJ, Knowles JW, Wilemon K, McGowan MP. Contemporary Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Insights From the CASCADE FH Registry. *J Am Heart Assoc*. 2023 May 2;12(9):e029175. doi: 10.1161/JAHA.122.029175. Epub 2023 Apr 29. Erratum in: *J Am Heart Assoc*. 2023 Jun 6;12(11):e027706. PMID: 37119068; PMCID: PMC10227232.
43. Tromp TR, Reijman MD, Wiegman A, Hovingh GK, Defesche JC, van Maarle MC, Mathijssen IB. Counseling couples at risk of having a child with homozygous familial hypercholesterolemia - Clinical experience and recommendations. *J Clin Lipidol*. 2023 Mar-Apr;17(2):291-296. doi: 10.1016/j.jacl.2022.12.006. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36604244.
44. Taylan C, Weber LT. An update on lipid apheresis for familial hypercholesterolemia. *Pediatr Nephrol*. 2023 Feb;38(2):371-382. doi: 10.1007/s00467-022-05541-1. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35467154; PMCID: PMC9763149.

45. Lee CJ, Yoon M, Kang HJ, Kim BJ, Choi SH, Jeong IK, Lee SH; Task Force Team for Familial Hypercholesterolemia; Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. 2022 Consensus statement on the management of familial hypercholesterolemia in Korea. *Korean J Intern Med.* 2022 Sep;37(5):931-944. doi: 10.3904/kjim.2022.121. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35882565; PMCID: PMC9449216.
46. Tromp TR, Hartgers ML, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study, *The Lancet* v.399, Issue 10326, p.719-728, 19 Feb 2023, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02001-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02001-8)
47. Cohen H, Stefanutti C; The Mighty Medic Satellite Research Group for Pediatric Dyslipidemia. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 May 8;23(6):30. doi: 10.1007/s11883-021-00926-3. PMID: 33963467; PMCID: PMC8105241
48. Leontyeva I.V. Familial homozygous hypercholesterolemia in children: early diagnosis and treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2021;66(4):118-128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128>
49. Paget C, Sutherland AP41 Pharmacokinetics-based estimation of evolocumab dosing for homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in patients aged 6 to 12 years old *Archives of Disease in Childhood* 2020; 105:e27-e28.
50. Gossios T, Zografou I, Simoulidou V, Pirpassopoulou A, Christou K, Karagiannis A. Multimodal Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Pharm Des.* 2018;24(31):3616-3621. doi: 10.2174/1381612824666181009095522. PMID: 30306858.
51. Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *J Am Heart Assoc.* 2013 Apr 24;2(2):e000028. doi: 10.1161/JAHA.112.000028. PMID: 23537802; PMCID: PMC3647281.
52. Raal F, Metha V, et al. Randomized, open-label, cross-over, phase-3 study to evaluate efficacy and safety of LIB003 compared with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia patients on stable lipid-lowering therapy (liberate-HOFH), *Atherosclerosis* v.379, Supplement 1, S24-S25, sierpień 2023; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.948>
53. Page MM, Ekinici EI, Burnett JR, Hooper AJ, Reid N, Bishop W, Florkowski CM, Scott R, O'Brien RC, Watts GF. Lipoprotein apheresis and PCSK9 inhibitors for severe familial hypercholesterolaemia: Experience from Australia and New Zealand. *J Clin Apher.* 2021 Feb;36(1):48-58. doi: 10.1002/jca.21839. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32911577.
54. Innerhofer R, Baumgartner-Kaut M, et al. Characteristics and management of individuals with familial hypercholesterolemia in Austria – Data from the national FH-registry; *Atherosclerosis* 379:S115, DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.406
55. Juliani FC, Chacra APM, et al. Abstract 12279: Cardiovascular Disease Progression in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Despite Early Diagnosis on a Genetic Cascade Screening Program; *AHA Journals Circulation.* 2022;146:A12279; [https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl\\_1.12279](https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.12279)
56. Maldar SB, Pinto CJ. Homozygous familial hypercholesterolaemia in a patient presenting with hypertensive encephalopathy. *BMJ Case Rep.* 2022 Oct 31;15(10):e250265. doi: 10.1136/bcr-2022-250265. PMID: 36316049; PMCID: PMC9628547.

- ***In vitro***

57. Huang CC, Charng MJ. Clinical Evaluation Of Evolocumab For The Treatment Of Homozygous Familial Hypercholesterolemia In Chinese Patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Oct 15;15:1209-1216. doi: 10.2147/TCRM.S193971. PMID: 31686828; PMCID: PMC6800550.

• **Interwencja**

58. Cohen H, Durst R, Elis A, Gavish D, Schurr D. [TREATMENT OF HOMOZYGOTES OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: RECOMMENDATIONS OF THE ISRAELI SOCIETY OF ATHEROSCLEROSIS]. *Harefuah.* 2021 Mar;160(3):170-174. Hebrew. PMID: 33749180.
59. Bruckert E, Caprio S, Wiegman A, Charng MJ, Zárata-Morales CA, Baccara-Dinet MT, Manvelian G, Ourliac A, Scemama M, Daniels SR. Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Phase 3, Multinational Open-Label Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022 Dec;42(12):1447-1457. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317793. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36325897; PMCID: PMC9750107.
60. Lin J, Chen J, et al. Abstract 10921: Efficacy and Safety of Ongericimab in Chinese Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia; AHA Journals *Circulation.* 2022;146:A10921, [https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl\\_1.10921](https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.10921)
61. Lupo MG, Arcidiacono D, Zaramella A, Fimiani F, Calabrò P, Cefalù AB, Aversa M, D'Erasmo L, Arca M, De Martin S, Zambon A, Ferri N. Lomitapide does not alter PCSK9 and Lp(a) levels in homozygous familial hypercholesterolemia patients: Analysis on cytokines and lipid profile. *Atheroscler Plus.* 2021 Jun 19;43:7-9. doi: 10.1016/j.athplu.2021.05.001. PMID: 36644506; PMCID: PMC9833247.
62. Blom DJ, Lomitapide in paediatric homozygous familial hypercholesterolemia – Real-world clinical experience from South Africa, *Atherosclerosis*, v.355, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.628>
63. Galiano M, Hammersen J, Sauerstein K, Blessing H, Rümmele P, Purbojo A, Schöber M, Moosmann J, Raffelsbauer G, Heibges A, Klingel R. Homozygous familial hypercholesterolemia with severe involvement of the aortic valve-A sibling-controlled case study on the efficacy of lipoprotein apheresis. *J Clin Apher.* 2020 Jun;35(3):163-171. doi: 10.1002/jca.21772. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32163632.
64. Luirink IK, Hutten BA, Greber-Platzer S, Kolovou GD, Dann EJ, de Ferranti SD, Taylan C, Bruckert E, Saheb S, Oh J, Driemeyer J, Farnier M, Pape L, Schmitt CP, Novoa FJ, Maeser M, Masana L, Shahrani A, Wiegman A, Groothoff JW. Practice of lipoprotein apheresis and short-term efficacy in children with homozygous familial hypercholesterolemia: Data from an international registry. *Atherosclerosis.* 2020 Apr;299:24-31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.031. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32199148.
65. Petrulioniene Z, Skiauteryte E, et al. Case Report of Extremely Rare Autosomal Recessive Familial Hypercholesterolemia, *Atherosclerosis Supplements* 32:52, Jun 2018, DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.157
66. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, Blanchard V, Croyal M, Chemello K, Nativel B, Pichelin M, Cariou B, Bourane S, Tang L, Farnier M, Raal FJ, Lambert G. Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With Identical Mutations Variably Express the LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor): Implications for the Efficacy of Evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Mar;38(3):592-598. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310217. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29284604; PMCID: PMC5823753.

• **Język**

67. Yokote K, Ako J, Kitagawa K, Inomata H, Sugioka T, Asao K, Shinmura Y, Shimauchi J, Teramoto T. 12-Week Effectiveness and Safety of Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Therapy by Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition in Patients With Familial Hypercholesterolemia and Hypercholesterolemia -

Data From a Real-World Observational Study of Evolocumab in Japan. *Circ Rep.* 2019 May 8;1(5):219-227. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0027. PMID: 33693141; PMCID: PMC7889485.

- **Niedostępne**

68. McGowan MP, MacDougall DE, Card MC, Cuchel M, Lee PC, Hudgins LC, De Ferranti SD, Staszak D, Wilemon KA, Comparison of children and adults with homozygous familial hypercholesterolemia from the CASCADE FH® Registry, *Postgraduate Medicine* 2023 135 Supplement 2 (5).
69. Jiang L, Stoekenbroek RM, Zhang F, Wang Q, Yu W, Yuan H, Cai G, Chen Y, Li G, Yang Y, Zhang Y, Cheng X, Zhu H, Zhou H, Ye P, Yan S, Wang X, Wu W, Li R, Xie J, Jiao J, Cheng S, Niu W, Chen J, Yang S, Zhou Y, Kastelein JJP, Yang Y, Wang L. Homozygous familial hypercholesterolemia in China: Genetic and clinical characteristics from a real-world, multi-center, cohort study. *J Clin Lipidol.* 2022 May-Jun;16(3):306-314. doi: 10.1016/j.jacl.2022.03.003. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35379578.
70. Allothman L, Belanger AM, et al. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Clinical Lipidology* Volume 16, Issue 1, January–February 2022, Pages 52-65, <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.11.014>
71. Ezhov MV, Tmoyan NA, et al. Adherence and efficiency of lipid-lowering therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Russia, *Atherosclerosis* v.315 E43, Dec 2020, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.137>
72. Bertolini S, Calandra S, Arca M, Aversa M, Catapano AL, Tarugi P; Italian Study Group of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features. *Atherosclerosis.* 2020 Nov;312:72-78. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.027. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32977124.
73. Martino F, Barilla F, Martino E, Calcaterra G, Fanos V, Bassareo PP. Familial Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives. *Curr Pediatr Rev.* 2023;19(3):234-241. doi: 10.2174/1573396318666220921155314. PMID: 36154579.
74. Touzani A., Di-Filippo M., Sassolas A., Saban C., Gaouzi A., Kriouile Y., Chabraoui L. Familial hypercholesterolemia in children: Mutations homozygous and heterozygous forms on the LDL receptor in Moroccan families. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2017 55 Supplement 1 (S329)
75. Wu X, Pang J, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents from China: Clinical Features and Disease Progression, *Heart Lung and Circulation* 654, v.26, Supplement 2, S324-S325, 2017; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.06.655>

- **Populacja**

76. Suppressa P, Carbonara C, Scialpi N, Ciavarella A, Sabbà C. Homozygous familial hypercholesterolemia in a young woman with dual gene mutations of low-density lipoprotein receptor and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Clin Lipidol.* 2020 Mar-Apr;14(2):192-196. doi: 10.1016/j.jacl.2020.01.009. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32088152.
77. Sreedharan AV, Pek SLT, Tan TH, Tavintharan S, Yap F. Successful pharmacological management of a child with compound heterozygous familial hypercholesterolemia and review of the recent literature. *J Clin Lipidol.* 2020 Sep-Oct;14(5):639-645. doi: 10.1016/j.jacl.2020.07.006. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32800790.
78. Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U, Hartfield E, Allcott K, Dent R, März W. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Dec;82(6):1412-1443. doi: 10.1111/bcp.13066. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27478094; PMCID: PMC5099564.

79. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Monoclonal Antibodies in the Management of Familial Hypercholesterolemia: Focus on PCSK9 and ANGPTL3 Inhibitors. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 Oct 26;23(12):79. doi: 10.1007/s11883-021-00972-x. PMID: 34698927; PMCID: PMC8549899.
80. Drouin-Chartier JP, Hogue JC, Tremblay AJ, Bergeron J, Lamarche B, Couture P. The elevation of plasma concentrations of apoB-48-containing lipoproteins in familial hypercholesterolemia is independent of PCSK9 levels. *Lipids Health Dis.* 2017 Jun 15;16(1):119. doi: 10.1186/s12944-017-0502-x. PMID: 28619117; PMCID: PMC5472856.
81. Truong TH, Do DL, Kim NT, Nguyen MT, Le TT, Le HA. Genetics, Screening, and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Experience Gained From the Implementation of the Vietnam Familial Hypercholesterolemia Registry. *Front Genet.* 2020 Aug 14;11:914. doi: 10.3389/fgene.2020.00914. PMID: 32922439; PMCID: PMC7457124.
82. Ito MK, Watts GF. Challenges in the Diagnosis and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Drugs.* 2015 Oct;75(15):1715-24. doi: 10.1007/s40265-015-0466-y. PMID: 26370207; PMCID: PMC4611011.
83. Banerjee A, Alothman L, Couture P, Bergeron J, Bélanger AM, Ruel I, Genest J. The Lifelong Burden of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Can J Cardiol.* 2019 Oct;35(10):1419.e1-1419.e4. doi: 10.1016/j.cjca.2019.06.009. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31521416.
84. Bláha V, Bláha M, Lánská M, Havel E, Vyroubal P, Zadák Z, Žák P. Postavení inhibitorů PCSK9 a lipoproteinové aferézy v léčbě homozygotní a závažné heterozygotní familiární hypercholesterolemie: Kdo z koho, nebo je to jinak? [The role of PCSK9-inhibitors and of lipoprotein apheresis in the treatment of homozygous and severe heterozygous familial hypercholesterolemia: A rivalry or are things quite different?]. *Vnitr Lek.* 2018 Winter;64(1):43-50. Czech. PMID: 29498875.
85. Varughese MG, Deshotels MR, Zhang L, Ballantyne CM. Severe hypercholesterolemia in a patient with very low albumin and normal renal function. *J Clin Lipidol.* 2023 Jan-Feb;17(1):64-67. doi: 10.1016/j.jacl.2022.10.011. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36411186.
86. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J.* 2018 Apr 7;39(14):1162-1168. doi: 10.1093/eurheartj/ehx317. PMID: 29106543.
87. Dai H, Zhu Y, Chen Z, et al. Impact of alirocumab/evolocumab on lipoprotein (a) concentrations in patients with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endokrynol Pol.* 2023;74(3):234-242. doi:10.5603/EP.a2023.0036

#### **Pozostałe**

88. Charakterystyka produktu leczniczego Repatha Repatha, INN-evolocumab (europa.eu) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_en.pdf).  
Data dostępu: 18.10.2023
89. Gooty VD, Sinaiko AR, Ryder JR, Dengel DR, Jacobs DR Jr, Steinberger J. Association Between Carotid Intima Media Thickness, Age, and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16(3):122-126. doi:10.1089/met.2017.0149
90. Koperska M. Przelicznik jednostek cholesterolu <https://www.omnicalculator.com/pl/zdrowie/jednostki-cholesterolu> (dostęp 20.10.2023)
91. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
92. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Aversa MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Propert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT, Rader DJ; Phase 3

- HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet. 2013 Jan 5;381(9860):40-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587657/pdf/nihms722015.pdf> (dostęp 18.10.2023)
93. Zarządzenie Nr 143/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
94. Lojuxta® (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/074/AW/74\\_AW\\_OT.4231.35.2022\\_Lojuxta%20AE\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/074/AW/74_AW_OT.4231.35.2022_Lojuxta%20AE_REOPTR.pdf) (dostęp 19.10.2023)
95. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia. Kraków 2023.



## 10. Spis tabel i rysunków

Tabela 1. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kontekst kliniczny wg schematu PICO(S) .....	6
Tabela 2. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS .....	7
Tabela 3. Kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego B.101 .....	9
Tabela 4. Leki z programu lekowego B.101 .....	12
Tabela 5. Publikacje włączone do analizy głównej .....	22
Tabela 6. Szczegółowa charakterystyka badania klinicznego TESLA PART B [15,16,17] .....	24
Tabela 7. Kryteria kwalifikacji uczestników w badaniu klinicznym TESLA PART B [16] .....	26
Tabela 8. Charakterystyka kliniczno-demograficzna uczestników badania klinicznego TESLA PART B [15] .....	26
Tabela 9. Charakterystyka interwencji stosowanej w badaniu klinicznym TESLA PART B [15] .....	27
Tabela 10. Charakterystyka badania TAUSSIG [8,10] .....	28
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu TAUSSIG [10] .....	29
Tabela 12. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pediatrycznych pacjentów z HoFH włączonych do badania TAUSSIG [8,9] .....	30
Tabela 13. Charakterystyka interwencji w badaniu TAUSSIG [10] .....	30
Tabela 14. Charakterystyka badania RAMAN [5,6,7] .....	31
Tabela 15. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu RAMAN [6] .....	32
Tabela 16. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów z HoFH włączonych do badania RAMAN [5] .....	32
Tabela 17. Charakterystyka interwencji w badaniu RAMAN [6] .....	33
Tabela 18. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pediatrycznych pacjentów z HoFH włączonych do badania HAUSER OLE [13] .....	34
Tabela 19. Zmiany poziomu LDL-C, ApoB i Lp(a) (od początku badania do 12 tygodnia) [5] .....	35
Tabela 20. Zmiany poziomu LDL-C w zależności od statusu genetycznego pacjentów, rozpatrywane w 12 i 48 tygodniu badania [9] .....	36
Tabela 21. Wpływ ewolokumabu na poziomy frakcji lipidów w surowicy pacjentów pediatrycznych z HoFH [13] .....	37
Tabela 22. Wpływ ewolokumabu na poziomy wybranych hormonów u pacjentów pediatrycznych z HoFH [13] .....	37
Tabela 23. Odchylenia parametrów laboratoryjnych krwi obwodowej uczestników pediatrycznych z HoFH [13] .....	38
Tabela 24. Zmiana grubości błony środkowej tętnicy szyjnej po 80 tygodniach badania [13] .....	38
Tabela 25. Zmiany wybranych parametrów antropometrycznych u uczestników badania, zaobserwowane od początku badania do 80 tygodnia [13] .....	38
Tabela 26. Odsetek dzieci, które weszły na wyższy stopień rozwoju płciowego w trakcie 80 tygodniowej obserwacji [13] .....	39

Tabela 27. Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 12 tygodnia).....	39
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane wśród wszystkich uczestników badania RAMAN, kwalifikowane wg natężenia [5] .....	40
Tabela 29. Zdarzenia niepożądane wśród wszystkich uczestników badania RAMAN, wg rodzaju zaburzenia [3] .....	40
Tabela 30. Zdarzenia niepożądane wśród wszystkich uczestników badania TAUSSIG, kwalifikowane wg natężenia [8] .....	41
Tabela 31. Zdarzenia niepożądane wśród wszystkich uczestników badania TAUSSIG, wg rodzaju zaburzenia [8] .....	42
Tabela 32. Bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu u dzieci z HoFH [9].....	42
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane wśród pediatrycznych uczestników badania HAUSER OLE z HoFH, kwalifikowane wg natężenia [13] .....	43
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane wśród pediatrycznych uczestników badania HAUSER OLE z HoFH, kwalifikowane wg rodzaju [13] .....	43
Tabela 35. Zbiorcza charakterystyka demograficzno-kliniczna pacjentów rozpatrywanych w doniesieniu konferencyjnym Raal i wsp. [4] .....	44
Tabela 36. Wyniki zestawienia danych na temat bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania ewolokumabu w populacjach pediatrycznych z HoFH [4] .....	45
Tabela 37. Zmiany poziomu LDL-C w zależności od statusu genetycznego pacjentów, rozpatrywane w 12 i 48 tygodniu badania [9] .....	51
Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej HoFH – polskie warunki, analiza podstawowa....	52
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej HoFH – badanie TAUSSIG [9], analiza wrażliwości .....	53
Tabela 40. Obniżenie stężenia cholesterolu LDL uwzględnione w modelu dla populacji HoFH .....	53
Tabela 41. Roczny koszt ewolokumabu, populacja pediatryczna, HoFH – bez uwzględnienia RSS.....	54
Tabela 42. Roczny koszt ewolokumabu, populacja pediatryczna – z uwzględnieniem RSS .....	54
Tabela 43. Udział inhibitorów PCSK9 i inkisiranu w programie lekowym B.101 .....	55
Tabela 44. Ceny inhibitorów PCSK9 i inkisiranu – Obwieszczenie MZ [2].....	55
Tabela 45. Roczny koszt leków z programu lekowego B.101, populacja osób dorosłych .....	56
Tabela 46. Ceny lomitamidu – Obwieszczenie MZ [91].....	56
Tabela 47. Średnia dawka lomitamidu [92].....	56
Tabela 48. Roczny koszt lomitapidu stosowanego w programie lekowym B.101, populacja osób dorosłych – z oraz bez uwzględnienia RSS.....	57
Tabela 49. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z realizacją programu lekowego – populacja HoFH .....	57
Tabela 50. Koszty roczne realizacji programu lekowego u chorych z HoFH leczonych lomitapidem .....	57
Tabela 51. Zestawienie kosztów i konsekwencji – w dożywotnym horyzoncie analizy .....	61

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS / bez uwzględnienia RSS – populacja HoFH ....	63
Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS / bez uwzględnienia RSS – populacja ogólna FH .....	63
Tabela 54. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.....	65
Tabela 55. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS, populacja HoFH .....	68
Tabela 56. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS, populacja HoFH .....	69
Tabela 57. Zestawienie parametrów analizy podstawowej oraz testowanych w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem .....	73
Tabela 58. Zestawienie parametrów analizy podstawowej oraz testowanych w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem .....	74
Tabela 59. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - scenariusz minimalny.....	78
Tabela 60. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - scenariusz maksymalny .....	79
Tabela 61. Oszacowanie wielkości populacji docelowej – wariant podstawowy, scenariusz minimalny i maksymalny .....	79
Tabela 62. Udziały w rynku w rozpatrywanych scenariuszach sytuacyjnych, populacja HoFH .....	80
Tabela 63. Zestawienie kosztów w analizie wpływu na budżet, populacja HoFH .....	80
Tabela 64. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych w postaci kosztów inkrementalnych .....	82
Tabela 65. Strategia wyszukiwania – MEDLINE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne.....	84
Tabela 66. Strategia wyszukiwania – EMBASE – badania pierwotne i wtórne .....	84
Tabela 67. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (via Wiley) – badania pierwotne i wtórne.....	84
Tabela 68. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) – badania pierwotne .....	84
Tabela 69. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) – badania pierwotne ..	85
Tabela 70. Ocena wiarygodności badania randomizowanego (TESLA PART B).....	87
Tabela 71. Ocena wiarygodności badania nierandomizowanego (RAMAN) .....	87
Rysunek 1. Procentowe zmiany poziomu LDL-C u kolejnych pediatrycznych pacjentów z HoFH [5].....	35
Rysunek 2. Zdolność ewolokumabu do obniżania poziomu LDL-C w zależności od statusu genetycznego pacjenta [4] .....	46
Rysunek 3. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA .....	86