

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EVINACUMABUM

***INDICAȚIE: ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor
colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților
adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 6 luni și peste cu hipercolesterolemie familială
homozigotă (HFHo)***

Data depunerii dosarului

24.07.2025

Numărul dosarului

50615

Actualizare protocol terapeutic - includere segment populațional nou

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: EVINACUMABUM

1.2. DC: Evkeeza 150 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: C10AX17

1.4 Data eliberării APP: 17 iunie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Ultragenyx Germany GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	150 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	1 flac. de 2,3 ml de concentrat conține evinacumab 345 mg (3 ani - flacon nedeschis)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 893/30.09.2025:

Mărimea ambalajului	1 flac. de 2,3 ml de concentrat conține evinacumab 345 mg (3 ani - flacon nedeschis)
Concentrație	150 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	38.333,53
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	38.333,53

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Evkeeza este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 6 luni și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo).

Doze și mod de administrare

Înainte de începerea tratamentului cu evinacumab, pacientul trebuie să urmeze un regim optim de scădere a LDL-C.

Tratamentul cu evinacumab trebuie început și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul dislipidemiilor.

Doze

Doza recomandată este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 60 minute, o dată pe lună (la fiecare 4 săptămâni).

În cazul în care o doză este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Prin urmare, tratamentul cu evinacumab trebuie programat lunar, de la data ultimei doze.

Viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzarea poate fi întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă orice semne de reacții adverse, inclusiv simptome asociate perfuziei.

Evkeeza poate fi administrat indiferent de afereza lipoproteinelor.

Grupe speciale de pacienți

Vârștnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani. Siguranța și eficacitatea Evkeeza la copiii cu vârsta sub 6 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Evkeeza este numai pentru administrare prin perfuzie intravenoasă.

Administrare

- Dacă a fost păstrată la frigider, soluția trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei (până la 25 °C) înainte de administrare.
- Evinacumabul trebuie administrat pe parcursul a 60 minute, prin perfuzie intravenoasă, printr-o linie intravenoasă care conține un filtru steril încorporat sau atașat, de 0,2 microni până la 5 microni. A nu se administra evinacumabul sub formă de injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.
- A nu se amesteca sau administra evinacumabul concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzare.

Viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia poate fi întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă orice semne de reacții adverse, inclusiv simptome asociate perfuziei.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi *Rezumatul Caracteristicilor Produsului*.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: Alte medicamente care modifică lipidele.

Evinacumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant care se leagă în mod specific de ANGPTL3 și inhibă activitatea acestuia. ANGPTL3 aparține familiei de proteine similare angiopoietinei, care este exprimată în principal în ficat și este implicată în reglarea metabolismului lipidelor prin inhibarea lipazei lipoproteice (LLP) și lipazei endoteliale (LE).

Blocajul ANGPTL3 de către evinacumab reduce TG și HDL-C prin eliberarea activităților de LLP și, respectiv, LE din inhibarea ANGPTL3. Evinacumabul reduce LDL-C independent de prezența receptorului LDL (RLDL), promovând procesarea lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL) și clearance-ul VLDL reziduale în sens ascendent formării LDL, printr-un mecanism dependent de LE.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Medison Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Evkeeza 150 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI EVINACUMABUM), pentru indicația terapeutică: „*Evkeeza este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 6 luni și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv *adăugarea unui segment populațional nou.*

Menționăm că medicamentul cu DC Evkeeza (DCI EVINACUMABUM) a fost autorizat prin Decizie Comisiei Europene cu nr. (2023)8883 din data de 11 decembrie 2023 pentru următoarea indicație terapeutică: „*Evkeeza este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 5 ani și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)*”. Ulterior, prin Decizie Comisiei Europene cu nr. (2024) 9112 din data de 13 decembrie 2024 de modificare a autorizației de punere pe piață, indicația terapeutică a fost extinsă, după cum urmează: „*Evkeeza este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 6 luni și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)*”, pentru a include și tratamentul pacienților pediatrici cu hipercolesterolemie familială homozigotă, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 5 ani.

Medicamentul cu DC Evkeeza (DCI EVINACUMABUM) a fost evaluat pentru indicația terapeutică: „*Evkeeza este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 5 ani și peste cu*

hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)” și a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR nr. 124/30.01.2025 de includere condiționată în Listă. Astfel, compania solicită adăugarea unui nou segment populațional.

Precizăm că până la data prezentului raport, DCI EVINACUMABUM nu a fost inclus în HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare.

Hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Hipercolesterolemia familială (HF) este o formă ereditară de hipercolesterolemie de tip LDL, considerată o boală mendeliană cu transmitere autozomal dominantă, cauzată de mutații genetice rare la nivelul genei *LDLR* sau al genelor asociate acesteia. HF poate fi clasificată în:

- **Hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeHF)** – determinată de o mutație patogenă într-o genă asociată HF;
- **Hipercolesterolemie familială poligenică** – cauzată de variații genetice comune asociate cu LDL;
- **Hipercolesterolemie familială poligenică cu hipertrigliceridemie** – cauzată de variații genetice comune asociate cu LDL și trigliceridele (TG);
- **Hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)** – determinată de două mutații patologice la nivelul genelor asociate HF.

HFHo este o afecțiune genetică extrem de rară și severă, care determină **hipercolesterolemie marcată** (>10 mmol/L sau >400 mg/dL), conducând la apariția precoce a bolii cardiovasculare (BCV) și, în absența tratamentului, la deces prematur.

Tabloul clinic clasic apare în copilărie, atunci când *xantoamele* sunt observate pentru prima dată la nivelul extremităților, trunchiului și al tendoanelor extensoare. Pacienții pot prezenta, de asemenea, *arc cornean*, *xantelasme*, *sufhuri arteriale*, *murmure de ejecție cardiacă* și *pulsuri arteriale periferice diminuate*. Profilul lipidic evidențiază valori profund crescute ale colesterolului total și ale colesterolului LDL.

Speranța de viață în absența tratamentului este redusă cu *trei până la cinci decenii*. Prin utilizarea *aferezei*, pacienții pot supraviețui până în *deceniul al cincilea sau al șaselea de viață*, însă pot dezvolta în continuare complicații clinice, precum *boală cardiovasculară aterosclerotică severă și precoce* și *afecțiuni aortice*.

Epidemiologie

Hipercolesterolemia familială homozigotă (HFHo) este o afecțiune genetică rară (~1 caz la 300.000 de persoane în UE) și cu potențial letal, caracterizată prin valori extrem de crescute ale colesterolului LDL-C (>13 mmol/L) încă de la naștere și prin apariția precoce a bolii cardiovasculare (BCV). Netratați, pacienții cu HFHo rareori supraviețuiesc după prima sau a doua decadă de viață. Mai mult, chiar și cu terapiile hipolipemiante disponibile în

prezent, mulți pacienți nu ating țintele terapeutice pentru LDL-C și rămân expuși unui risc crescut de evenimente cardiovasculare.

Într-un studiu retrospectiv realizat recent la pacienți cu HFHo din Italia, 22% dintre pacienți au prezentat un eveniment cardiovascular înainte de vârsta de 20 de ani, iar 16,7% au decedat înainte de vârsta de 21 de ani, în ciuda inițierii precoce a tratamentului hipolipemiant.

Management și tratament

Încercările de reducere a nivelurilor colesterolului necesită adesea **combinarea mai multor medicamente hipolipemiente și afereză LDL**. În ciuda acestor terapii, majoritatea pacienților cu această afecțiune nu ating valorile de LDL-colesterol recomandate de ghiduri.

Pacienții cu HFHo sunt frecvent tratați cu **terapii hipolipemiente multiple (LLT)**, incluzând **statine, evolocumab, ezetimib și afereză LDL**; totuși, aceste tratamente sunt adesea *ineficiente din cauza mutațiilor LDLR, a problemelor de tolerabilitate și/sau a indisponibilității în populația pediatrică*.

Statinele reprezintă **tratamentul de bază** pentru reducerea LDL-C la pacienții pediatrici cu vârsta ≥ 6 ani și determină o *scădere cu aproximativ 50% a LDL-C* la pacienții cu *hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeHF)*, dar doar o *reducere de 15–30% a LDL-C* la pacienții cu HFHo. **Siguranța și eficacitatea ezetimibului** la copiii cu HFHo cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite, iar **lomitapidul** nu este aprobat pentru utilizare la pacienții pediatrici.

Evolocumab, inhibitor PCSK9, este indicat pentru *pacienții pediatrici cu HFHo cu vârsta ≥ 10 ani*. Administrarea terapiei anti-PCSK9, pe lângă terapia hipolipemiantă maximal tolerată, a determinat o *scădere medie a LDL-C de aproximativ 30%* comparativ cu placebo. De menționat că, în prezent, *doar evolocumab este aprobat pentru pacienții cu HFHo*, iar utilizarea **alirocumabului** în această indicație este considerată *off-label*.

În ciuda terapiei medicamentoase intensive, majoritatea pacienților cu HFHo nu ating ținta terapeutică de reducere a LDL-C (minim 50% reducere a LDL-C, conform AHA/ACC), deoarece statinele și inhibitorii PCSK9 depind de creșterea activității LDLR, iar mulți pacienți cu HFHo sunt refractari la aceste tratamente din cauza mutațiilor lor genetice.

Prin urmare, **afereza LDL** reprezintă o **opțiune adjuvantă importantă** pentru HFHo: un singur tratament poate reduce LDL-C cu 55–70% față de nivelul inițial. Totuși, afereza este dificil de tolerat, disponibilitatea sa este limitată, iar efectul obținut este doar temporar.

Transplantul hepatic poate fi utilizat pentru tratamentul HFHo, însă este folosit foarte rar și considerat ultimă opțiune terapeutică, datorită numeroaselor dezavantaje: risc crescut de complicații chirurgicale și mortalitate post-transplant, număr limitat de donatori și necesitatea tratamentului imunodepresiv pe tot parcursul vieții.

Datorită limitărilor terapiilor disponibile în prezent, există o nevoie medicală nesatisfăcută semnificativă pentru opțiuni terapeutice noi care să reducă LDL-C și riscul inevitabil de boală cardiovasculară aterosclerotică prematură (ASCVD) la pacienții pediatrici cu HFHo. Această nevoie este deosebit de accentuată în cazul copiilor cu

HFHo și mutații de tip null/null sau negative/negative, pentru care terapiile hipolipemiante disponibile oferă beneficii minime în reducerea LDL-C, precum și pentru copiii cu HFHo care nu dispun de alternative terapeutice adecvate.

Depistarea și diagnosticul optim al hipercolesterolemiei familiale sunt esențiale pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare premature.

Managementul pacienților cu hipercolesterolemie familială necesită o abordare interdisciplinară, care implică medici de medicină primară, cardiologi, endocrinologi, specialiști în tulburări lipidice, dieteticieni, farmaciști și personal medical de îngrijire, cu scopul de a îmbunătăți rezultatele terapeutice.

La momentul diagnosticului este necesară o discuție amplă privind strategiile terapeutice. De asemenea, este esențială o monitorizare atentă pentru a evalua răspunsul la tratament și pentru a detecta din timp posibilele reacții adverse asociate cu terapiile hipolipemiante, în vederea optimizării îngrijirii pacienților.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Hipercolesterolemia familială homozigotă (HFHo) este o boală rară și care pune viața în pericol, caracterizată inițial clinic prin niveluri plasmatice ale colesterolului >13 mmol/L (>500 mg/dL), xantoame extinse și o boală aterosclerotică cardiovasculară (ACVD) prematură și progresivă, marcată. Studiile efectuate pe fibroblaste cultivate de la acești pacienți au arătat un defect sever al capacității de a lega și internaliza particulele LDL, ulterior demonstrat a fi cauzat de mutații în ambele alele ale genei care codifică receptorul LDL (LDLR). Totuși, informațiile genetice recente indică faptul că mutațiile în alelele altor gene, inclusiv APOB, PCSK9 și LDLRAP1, pot fi prezente la unii indivizi cu HFHo.

Persoanele cu HFHo prezintă niveluri extrem de ridicate ale LDL-C, de obicei peste 400 mg/dL. De regulă, dezvoltă încă din copilăria timpurie noduli fermi provocați de acumularea de colesterol (xantoame). Cele mai frecvente localizări sunt tendonul lui Ahile și tendoanele de pe partea dorsală a mâinilor. Xantoamele plane, care afectează pielea mâinilor, coatelor, feselor și genunchilor la un copil mic, sunt diagnostice pentru această afecțiune. Arcusul corneean, un inel opac alb, gri sau albastrui care înconjoară întreaga margine internă a corneei, este adesea prezent. Majoritatea persoanelor cu HFHo dezvoltă boală coronariană severă (CAD) până la vârsta de 20–25 de ani dacă nu sunt tratate agresiv. Îngustarea valvei inimii care duce spre aortă (stenoză aortică) apare frecvent, ceea ce poate impune înlocuirea valvei aortice. Este necesară o terapie foarte agresivă pentru a reduce probabilitatea evenimentelor vasculare.

Frecvența HFHo în populații este estimată la aproximativ 1 caz la 250.000 de persoane. HFHo este mai probabil să apară în țările unde prevalența HeFH este foarte ridicată, în special acolo unde consangvinitatea (căsătoria între rude) este frecventă.

Încercările de reducere a nivelurilor de colesterol necesită adesea utilizarea mai multor medicamente hipolipemice și afereză LDL. În ciuda acestor terapii, majoritatea pacienților cu această afecțiune nu ating nivelurile

de colesterol LDL recomandate de ghiduri. Pacienții cu HFHo sunt adesea tratați cu multiple terapii hipolipemiante (LLT), inclusiv **statine**, **evolocumab**, **ezetimib** și **afereză lipidică**; cu toate acestea, aceste tratamente sunt în mare parte ineficiente la pacienți, fie din cauza mutațiilor **LDLR**, a problemelor de tolerabilitate și/sau a faptului că nu sunt disponibile pentru populația pediatrică.

Terapia cu **statine** reprezintă tratamentul de bază pentru reducerea LDL-C la populația pediatrică cu vârsta ≥ 6 ani și determină o scădere de aproximativ 50% a LDL-C la pacienții cu HeFH; totuși, la pacienții cu HFHo se obține doar o reducere de 15–30% a LDL-C. Siguranța și eficacitatea **ezetimibului** la copiii cu HFHo sub 18 ani nu au fost stabilite. De asemenea, **lomitapida** nu este aprobată pentru utilizarea la pacienții pediatrici.

Evolocumab, un inhibitor PCSK9, este indicat pentru pacienții pediatrici cu HFHo cu vârsta ≥ 10 ani. Terapia anti-PCSK9, adăugată la tratamentul hipolipemiant maxim tolerat, a dus la o reducere medie a LDL-C de aproximativ 30% comparativ cu placebo. Este de menționat că, în prezent, doar **evolocumab** este aprobat pentru pacienții cu HFHo; utilizarea **alirocumabului** la acești pacienți este considerată off-label.

Afereza reprezintă un tratament adjuvant important pentru HFHo; o singură ședință reduce LDL-C cu 55–70% față de nivelul inițial. Totuși, afereza poate fi împovărătoare, disponibilitatea ei este limitată și produce doar o reducere temporară a LDL-C.

Transplantul hepatic poate fi utilizat pentru tratamentul HFHo, deși este rareori folosit și considerat o opțiune de ultimă instanță, din cauza numeroaselor dezavantaje, inclusiv risc ridicat de complicații chirurgicale și mortalitate post-transplant, lipsa donatorilor și necesitatea tratamentului imunodepresiv pe termen lung.

Din cauza limitărilor tratamentelor disponibile în prezent, există o nevoie medicală neacoperită semnificativă pentru noi opțiuni terapeutice care să reducă LDL-C și riscul inevitabil de boală cardiovasculară aterosclerotică prematură (ASCVD) la pacienții pediatrici cu HFHo. Această nevoie este deosebit de critică pentru pacienții pediatrici cu HFHo care prezintă mutații **null/null** sau **negative/negative**, la care terapiile hipolipemiante actuale oferă un beneficiu redus în scăderea LDL-C, precum și pentru pacienții pediatrici cu HFHo care nu au opțiuni de tratament disponibile.

Extinderea indicației pentru *inclusiunea tratamentului pacienților pediatrici cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo) cu vârsta de 5 ani și peste* pentru medicamentul cu DC EVKEEZA (DCI EVINACUMABUM), au la bază rezultatele intermediare din studiul **R1500-CL-17100**, precum și a informațiilor suplimentare provenite dintr-o analiză intermediară actualizată a studiului **R1500-CL-1719** și a unei analize de extrapolare (inclusiv analize PK de populație, PK/PD de populație și analize de simulare).

Studiul **R1500-CL-17100** este un studiu multicentric, în desfășurare, în trei părți, cu un singur braț și deschis, care evaluează **eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea evinacumabului** la pacienți pediatrici cu vârsta între ≥ 5 și **11 ani** cu HFHo.

Extinderea indicației pentru a include tratamentul pacienților pediatrici cu **hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)** cu vârsta de **6 luni până la mai puțin de 5 ani**, pentru medicamentul cu DC EVKEEZA (DCI EVINACUMABUM) au la baza rezultatele rapoartelor de extrapolare bazate pe modele **PK de populație și PK/PD de populație (R1500-PM-23202-SR-01V2 și R1500-PM-23089-SR-01V2)**.

Studiul R1500-CL-17100

Acesta a fost un studiu deschis, multicentric, cu trei părți, cu un singur braț, în curs de desfășurare, de evaluare a eficacității, siguranței și tolerabilității evinacumabului la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între ≥ 5 și 11 ani cu HFHo. Studiul a inclus trei părți: Partea A, Partea B și Partea C. Partea A a fost un studiu cu doză unică, în regim deschis, de evaluare a siguranței, a FC și a FD ale evinacumabului 15 mg/kg i.v. la 6 pacienți cu HFHo, urmate de o perioadă de observație de 16 săptămâni pentru a determina doza pentru restul studiului. Partea B a fost o perioadă de tratament cu un singur braț, cu durata de 24 de săptămâni, în regim deschis, de evaluare a eficacității și siguranței evinacumabului 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni, la 14 pacienți cu HFHo. Partea C a fost un studiu de extensie din Partea A și Partea B, de evaluare a siguranței pe termen lung a evinacumabului 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni la 20 de pacienți cu HFHo. Aceasta constă dintr-o perioadă de tratament de 48 de săptămâni și o perioadă de urmărire de 24 de săptămâni (în curs de desfășurare). Pacienții din Partea C au intrat direct din Partea A sau Partea B.

Pacienții urmau orice asociere de tratamente hipolipemiante, incluzând statine tolerate maxim, ezetimib, lomitapidă și afereza lipoproteinelor.

Diagnosticul de HFHo a fost determinat prin testare genetică sau prin prezența următoarelor criterii clinice: antecedente de colesterol total (TC) netratat >13 mmoli/l (>500 mg/dl) și TG $<7,8$ mmoli/l (<690 mg/dl), și fie xantom tendinos înainte de vârsta de 10 ani, fie dovezi de CT $>6,47$ mmoli/l (>250 mg/dl) la ambii părinți; LDL-C $>3,36$ mmoli/l (>130 mg/dl); greutate corporală ≥ 15 kg.

În general, pentru pacienții din Partea A și Partea B, LDL-C mediu la momentul inițial a fost de 7,8 mmoli/l (301,9 mg/dl). La momentul inițial, la 90% dintre pacienți li se administrau statine, la 95% li se administra ezetimib și la 60% se efectua afereza lipoproteinelor.

Vârsta medie la momentul inițial a fost de 9,0 ani (interval ≥ 5 până la <12); 40% bărbați și 60% femei; 70% albi, 5% negri, 10% asiatici, 5% indieni americani sau nativi din Alaska și 10% de altă rasă. Greutatea corporală medie a fost de 37,9 kg, iar indicele de masă corporală (IMC) a fost de $18,8$ kg/m².

În Partea B, criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de modificarea procentuală a LDL-C calculat de la momentul inițial până în Săptămâna 24. În săptămâna 24, modificarea procentuală medie a LDL-C calculat față de momentul inițial a fost de $-48,3\%$ (interval de încredere 95%: $-68,8\%$ până la $-27,8\%$). Pentru rezultatele privind eficacitatea, vezi Tabelul 1.

În săptămâna 24, reducerea LDL-C cu evinacumab a fost similară în ceea ce privește caracteristicile inițiale, incluzând vârsta, sexul, activitatea limitată a LDL-R, tratamentul concomitent cu afereza lipoproteinelor și medicamentele hipolipemiante concomitente de fond (statine, ezetimib și lomitapidă).

Tabelul 1: Parametrii lipidici la pacienții copii și adolescenți (≥ 5 până la 11 ani) cu HFHo cărora li se administrează alte tratamente hipolipemiante la săptămâna 24

	LDL-C	ApoB	Non-HDL-C	CT	Lp(a)
Momentul inițial (medie) (N = 14)	6,8 mmoli/l (263,7 mg/dl)	168,2 mg/dl (1,682 g/l)	7,3 mmoli/l (282,2 mg/dl)	8,1 mmoli/l (315,5 mg/dl)	158,6 nmoli/l
Modificare procentuală față de momentul inițial (Î 95%)	-48,3 (-64,8 până la - 27,8)	-41,3 (-58,9 până la -23,8)	-48,9 (-68,1 până la - 29,7)	-49,1 (-64,9 până la - 33,2)	-37,3 (-42,2 până la -32,3)

Alte investigații

Dovezile principale care susțin utilizarea **evinacumabului** la pacienții pediatrici cu **HFHo** cu vârsta între **6 luni și 5 ani** provin dintr-o **analiză de extrapolare bazată pe modele**, dezvoltată utilizând **modelarea farmacocineticii (PK) de populație și modelarea farmacocinetică/farmacodinamică (PK/PD) de populație** și simulări (bazate pe date observate anterior la copii mai mari, adolescenți și pacienți adulți) (**R1500-PM-23202-SR-01V2 și R1500-PM-23089-SR-01V2**), împreună cu ipoteze privind **dezvoltarea biologică și circumstanțele fiziopatologice** la copiii mai mici cu HFHo.

În plus, sunt furnizate date suport care descriu experiența clinică a cinci pacienți pediatrici care au inițiat tratamentul cu evinacumab înainte de vârsta de 5 ani pentru tratamentul HFHo, prin intermediul programelor de utilizare compasională Ultragenyx sau Regeneron.

Evaluarea evinacumabului la pacienții cu vârste între 6 luni și 5 ani (extinderea de indicație propusă) nu a fost inclusă în PIP: anterior, PDCO a fost de acord cu acordarea unei derogări pentru pacienții sub 5 ani, pe motiv că acest medicament nu reprezintă un beneficiu terapeutic semnificativ, iar studiile clinice nu sunt fezabile.

Eficacitatea medicamentului evinacumab la pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni și mai puțin de 5 ani a fost preconizată pe baza simulărilor și modelelor integrate a datelor FC/FD. Se preconizează că pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni și mai puțin de 5 ani cărora li s-a administrat evinacumab 15 mg/kg la fiecare 4 săptămâni vor experimenta o modificare procentuală similară sau mai mare a LDL-C în săptămâna 24 comparativ cu adulții, stabilindu-se la concentrațiile mari absolute ale LDL-C în săptămâna 24.

În plus, sunt disponibile date pentru 5 pacienți cu vârsta de la ≥ 1 la 5 ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă cărora li s-a administrat evinacumab prin intermediul utilizării compasionale. Doza prescrisă a fost de 15 mg/kg evinacumab la fiecare 4 săptămâni, aceeași doză administrată ca și la copii mai mari și la adulți. Administrarea medicamentului evinacumab a arătat o reducere semnificativă din punct de vedere clinic a LDL-C, în concordanță cu observațiile efectuate la pacienții cu vârsta ≥ 5 ani în cadrul studiilor clinice. Beneficiile includ o reducere a LDL-C de

37,1% în săptămâna 90 la unul dintre pacienți la care frecvența plasmaferezei a fost redusă în timpul perioadei de tratament și reducerea cu 43,1% în săptămâna 66,3% în săptămâna 62, 77,3% în săptămâna și 75,0% în săptămâna 12 la alți pacienți. Xantomatoza s-a vindecat complet la pacient, la care frecvența plasmaferezei a fost redusă, după aproximativ 1 an de tratament cu evinacumab.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și RCP-ul va fi actualizat, după cum este necesar.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent sunt rinofaringită (13,7%), sindrom pseudogripal (7,7%), amețeală (6,0%), durere de spate (5,1%) și greață (5,1%). Cea mai gravă reacție adversă a fost anafilaxia (0,9%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă incidența reacțiilor adverse din studiile clinice ale tratamentului cu evinacumab, în care au fost tratați 137 de pacienți (117 pacienți adulți și adolescenți cu HFHo și hipercolesterolemie persistentă din studiile clinice controlate cumulate și 20 de pacienți copii cu vârsta ≥ 5 până la 11 ani cu HFHo din studiul R1500-CL-17100). Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Categorii de frecvență
Infecții și infestări	Rinofaringită	Foarte frecvente
	Infecție la nivelul tractului respirator superior	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinoree	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
	Constipație	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri de spate	Frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate*	Foarte frecvente
	Sindrom pseudogripal	Frecvente
	Astenie	Frecvente
	Reacții asociate perfuziei	Frecvente
	Reacții la locul perfuziei	Frecvente

* - Vezi pct. Copii și adolescenți de mai jos

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate

Anafilaxia a fost raportată la 1 (0,9%) pacient tratat cu evinacumab.

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei (de exemplu, prurit la locul perfuziei) au fost raportate la 9 (7,7%) pacienți cărora li s-a administrat evinacumab și la 2 (3,7%) pacienți cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță observat la 14 pacienți adolescenți cu HFHo cu vârsta între 12 și 17 ani cărora li s-a administrat evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni a fost consecvent cu profilul de siguranță la pacienții adulți cu HFHo.

Date sunt disponibile pentru 5 pacienți cu vârsta de la ≥ 1 la 5 ani tratați cu evinacumab ca tratament de ultimă instanță. Durata tratamentului a fost între 12 săptămâni și 90 de săptămâni. Pe baza datelor de siguranță primite, nu au fost identificate noi motive de îngrijorare privind siguranța în administrare.

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Medison Pharma SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu *DC Evkeeza 150 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI EVINACUMABUM)*, pentru indicația terapeutică: „*Evkeeza este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 6 luni și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)*”, este **rambursat în total în 10 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Republica Cehă, Franța, Germania, Grecia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia și Spania.

3. CONCLUZII

- Hipercolesterolemia familială homozigotă (HFHo) este o afecțiune genetică extrem de rară și severă, care determină hipercolesterolemie marcată (>10 mmol/L sau >400 mg/dL), conducând la apariția precoce a bolii cardiovasculare (BCV) și, în absența tratamentului, la deces prematur.
- Tabloul clinic clasic apare în copilărie, atunci când xantoamele sunt observate pentru prima dată la nivelul extremităților, trunchiului și al tendoanelor extensoare. Pacienții pot prezenta, de asemenea, arc cornean, xantelasme, sufluri arteriale, murmure de ejecție cardiacă și pulsuri arteriale periferice diminuate. Profilul lipidic evidențiază valori profund crescute ale colesterolului total și ale colesterolului LDL.

- Speranța de viață în absența tratamentului este redusă cu trei până la cinci decenii. Prin utilizarea aferezei, pacienții pot supraviețui până în deceniul al cincilea sau al șaselea de viață, însă pot dezvolta în continuare complicații clinice, precum boală cardiovasculară aterosclerotică severă și precoce și afecțiuni aortice.
- Hipercolesterolemia familială homozigotă (HFHo) este o afecțiune genetică rară (~1 caz la 300.000 de persoane în UE) și cu potențial letal, caracterizată prin valori extrem de crescute ale colesterolului LDL-C (>13 mmol/L) încă de la naștere și prin apariția precoce a bolii cardiovasculare (BCV).
- La momentul diagnosticului este necesară o discuție amplă privind strategiile terapeutice. De asemenea, este esențială o monitorizare atentă pentru a evalua răspunsul la tratament și pentru a detecta din timp posibilele reacții adverse asociate cu terapiile hipolipemiante, în vederea optimizării îngrijirii pacienților.
- Încercările de reducere a nivelurilor colesterolului necesită adesea combinarea mai multor medicamente hipolipemiante și afereză LDL. În ciuda acestor terapii, majoritatea pacienților cu această afecțiune nu ating valorile de LDL-colesterol recomandate de ghiduri.
- Pacienții cu HFHo sunt frecvent tratați cu terapii hipolipemiante multiple (LLT), incluzând statine, evolocumab, ezetimib și afereză LDL; totuși, aceste tratamente sunt adesea ineficiente din cauza mutațiilor LDLR, a problemelor de tolerabilitate și/sau a indisponibilității în populația pediatrică.
- EVKEEZA (Evinacumab) este un anticorp monoclonal uman recombinant care se leagă în mod specific de ANGPTL3 și inhibă activitatea acestuia și este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 6 luni și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo).
- Eficacitatea medicamentului evinacumab la pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni și mai puțin de 5 ani a fost preconizată pe baza simulărilor și modelelor integrate a datelor FC/FD.

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC Evkeeza 150 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI EVINACUMABUM)**, pentru indicația terapeutică: „Evkeeza este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 6 luni și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)”, întrunește criteriile de **adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI EVINACUMABUM și cu DC Evkeeza 150 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, cu includerea unui **segment populațional nou** reprezentat de populația de *pacienți cu vârsta de 6 luni până la mai puțin de 5 ani*, **ulterior** elaborării și aprobării protocolului terapeutic corespunzător indicației terapeutice „Evkeeza este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 5 ani și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)”, **având adresabilitate restrictivă specificată în raportul de evaluare**, pentru care a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR de includere condiționată nr. 124/30.01.2025.

Referințe bibliografice:

1. RCP Evkeeza (Evkeeza, INN-evinacumab)
2. EPAR Evkeeza (EVKEEZA, INN-Evinacumab)
3. EPAR Evkeeza (EVKEEZA, INN-evinacumab)
4. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4139706/>
5. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/391665>
6. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/02/18/18/04/Homozygous-Familial-Hypercholesterolemia>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556009/>

Raport finalizat în data de: 07.10.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu