



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: EVINACUMABUM

**INDICAȚIA:** *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)*

Data depunerii dosarului

15.11.2024

Numărul dosarului

36096

**Punctaj: 70 de puncte**





## 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 primei APP: 17 iunie 2021
- 1.5. Deținătorul de APP: Ultragenyx Germany GmbH, Deutschland
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>concentrat pentru soluție perfuzabilă</b>
<b>Concentrația</b>	<b>150 mg/ml</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>perfuzie intravenoasă</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>1 flacon de 2,3 ml de concentrat conține evinacumab 345 mg</b>

- 1.8. Preț conform avizului de preț de la Ministerul Sănătății, MS-DFDM 469244/31.10.2024

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	<b>37642.84 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	<b>37642.84 lei</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Evkeeza, aferent Deciziei Comisiei Europene cu nr. (2023)8883 din data de 11 Dec 2023:

**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).**

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.

Vârstnici: 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.



### 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 injecție 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.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP Evkeeza.

### Mecanism de acțiune

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 privind criteriile de evaluare solicitate**

Reprezentantul în România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru Evkeeza, respectiv compania Medison Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru indicația „*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)*”, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

## 2. Aspecte privind epidemiologia, tabloul clinic și managementul pacienților cu hipercolesterolemie familială homozigotă

**Hipercolesterolemia familială homozigotă (HoFH)** este o afecțiune genetică rară (~1 din 300,000 în UE), care pune viața în pericol și este cauzată de mutații bi-alelice ale genelor care afectează calea receptorului lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL), rezultând reducerea clearance-ului apolipoproteinei B și niveluri plasmatice extrem de ridicate ale colesterolului LDL.

Aspectul clinic se caracterizează prin xantoame extensive, boală cardiovasculară progresivă și prematură și colesterol total >13 mmol/l (>500 mg/dl). Majoritatea pacienților dezvoltă boală arterială coronariană și stenoză aortică înainte de vârsta de 20 de ani și decedează înainte de 30 de ani. Dacă nu este tratată, HoFH accelerează dezvoltarea bolii coronariene și determină decesul prematur.

Identificarea precoce pacienților pediatrici cu HoFH și trimiterea promptă la o clinică specializată este esențială. Se estimează că frecvența HoFH este 1/160000-1/320000.

Pacienții trebuie tratați cu medicamente hipolipemiante intensive și atunci când este posibil, cu afereză a lipoproteinelor. Acest tratament (la fiecare 1-2 săptămâni) poate reduce nivelurile de LDL-C cu 55-70%. Frecvența procedurii poate fi ajustată pentru fiecare pacient având în vedere că nivelurile lipidelor, simptomele și alți parametri legați de boală se modifică. Terapia farmacologică maxim tolerată trebuie menținută.

## 3. Eficacitatea și siguranța terapiei cu Evinacumabum

### **Studiul ELIPSE-HoFH**

Acesta a fost un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat și controlat cu placebo, care a evaluat eficacitatea și siguranța evinacumabului comparativ cu placebo la 65 pacienți cu HFHo.

Studiul a constat dintr-o perioadă de tratament în regim dublu-orb cu durata de 24 săptămâni și o perioadă de tratament în regim deschis cu durata de 24 săptămâni.

În perioada de tratament dublu-orb, 43 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni și 22 pacienți pentru a li se administra placebo.

Pacienții urmau alte terapii de fond pentru scăderea lipidelor (de exemplu, statine, ezetimib, anticorpi ai inhibitorului PCSK9, lomitapidă și afereza lipoproteinelor).

Diagnosticul de HFHo a fost stabilit prin testare genetică sau prin prezența următoarelor criterii clinice: antecedente de CT > 500 mg/dl (13 mmol/l) netratat alături de fie xantom înaintea vârstei de 10 ani, fie dovezi de CT > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) la ambii părinți.

Pacienții au fost incluși în studiu indiferent de starea mutației.

Pacienții au fost definiți ca având variante nul/nul sau negativ/negativ dacă variațiile aveau ca rezultat o funcție LDLR reziduală minimă sau absentă; variantele nul/nul au fost definite drept o funcție LDLR reziduală < 15% pe baza analizelor in vitro și variantele negativ/negativ erau definite drept prezența codonilor cu terminație prematură, variații splice, mutații de cadru, inserții/deleții sau variații ale numărului de copii.

În cadrul acestui studiu, 32,3% (21 din 65) pacienți aveau variante nul/nul și 18,5% (12 din 65) pacienți aveau variante negativ/negativ.

Concentrația medie a LDL-C la momentul inițial a fost de 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) și în subsetul de pacienți cu variante nul/nul, a fost de 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l), iar în subsetul cu variante negativ/negativ, de 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l).

La momentul inițial, 93,8% din pacienți luau statine, 75,4% luau ezetimib, 76,9% luau un anticorp al inhibitorului PCSK9, 21,5% luau lomitapidă și 33,8% urmau afereza lipoproteinelor.

Vârsta medie la momentul inițial a fost de 42 ani (interval 12 până la 75), cu 12,3% ≥ 65 ani; 53,8% erau femei, 73,8% erau caucazieni, 15,4% asiatici, 3,1% negri și 7,7% de alte rase sau fără raportare.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost modificarea procentuală a LDL-C față de momentul inițial, în săptămâna 24.

În săptămâna 24, diferența între tratamentul cu evinacumab și cel cu placebo, exprimată ca media celor mai mici pătrate (LS), în ceea ce privește modificarea procentuală medie a LDL-C față de momentul inițial, a fost de -49,0% (ÎI 95%: -65,0% până la -33,1%;  $p < 0,0001$ ). Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelul următor.

După perioada de tratament în regim dublu-orb, 64 din 65 pacienți randomizați au intrat în perioada de tratament în regim deschis, în care li s-a administrat evinacumab.

Modificarea procentuală a LDL-C față de momentul inițial, în săptămâna 48, a variat între -42,7% și -55,8%.

Figura 1 arată modificarea procentuală medie a LDL-C față de momentul inițial pentru perioada în regim dublu-orb și modificarea procentuală medie observată în perioada de tratament în regim deschis, la pacienții cărora li s-a administrat evinacumab sau placebo în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb.

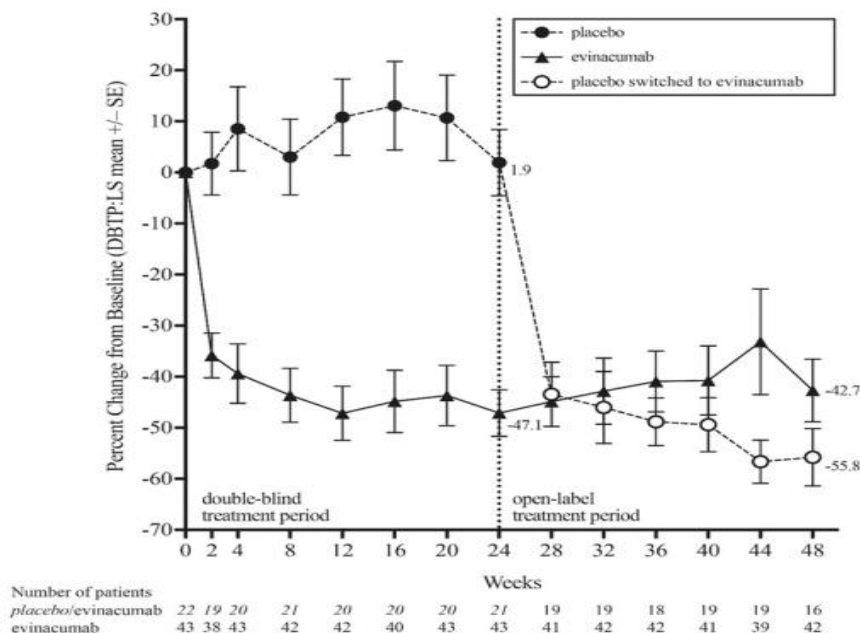
**Tabelul nr. 1 Efectul evinacumabului asupra parametrilor lipidici la pacienții cu HFHo în studiul ELIPSE-HoFH**

	Baseline (mean), mmol/l (N = 65)	LS mean percent change or change from baseline at Week 24		Difference from placebo (95% CI)	P-value
		evinacumab (N = 43)	placebo (N = 22)		
<b>LDL-C (percent change)</b>	6.6	-47.1%	+1.9%	-49% (-65.0 to -33.1)	< 0.0001
<b>LDL-C (absolute change) (mmol/l)</b>	6.6	-3.5	-0.1	-3.4 (-4.5 to -2.3)	< 0.0001
<b>ApoB (g/l)</b>	1.7	-41.4%	-4.5%	-36.9% (-48.6 to -25.2)	< 0.0001
<b>Non-HDL-C</b>	7.2	-49.7%	+2.0%	-51.7% (-64.8 to -38.5)	< 0.0001
<b>TC</b>	8.3	-47.4%	+1.0%	-48.4% (-58.7 to -38.1)	< 0.0001
<b>TG</b>	1.4	-55.0%	-4.6%	-50.4% (-65.6 to -35.2)	< 0.0001 <sup>a</sup>
<b>HDL-C<sup>b</sup></b>	1.2	-29.6%	+0.8%	-	-

<sup>a</sup>nominal p-value since TG is not a key secondary endpoint

<sup>b</sup>Mean percent change at Week 24 results are presented based on the actual treatment received in safety population (evinacumab, n=44; placebo, n=20); there is no formal statistical testing in safety population

**Figura nr. 1 Modificarea procentuală medie (LS) a LDL-C calculată față de momentul inițial în timp și până în săptămâna 24 și modificarea procentuală medie observată din săptămâna 28 până în săptămâna 48, în studiul ELIPSE-HoFH**



În Săptămâna 24, reducerea observată cu evinacumab a LDL-C a fost similară în cadrul subgrupurilor predefinite, inclusiv vârsta, sexul, variantele nul/nul sau negativ/negativ, tratamentul concomitent cu afereza lipoproteinelor și medicamentele de fond administrate concomitent pentru scăderea lipidelor (statine, ezetimib, anticorpi inhibitori PCSK9 și lomitapidă). Efectul evinacumabului asupra morbidității și mortalității cardiovasculare nu a fost determinat.

În cadrul ELIPSE-HoFH, unui pacient adolescent i s-a administrat evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni și unui pacient adolescent i s-a administrat placebo, ca adjuvant la alte terapii pentru scăderea lipidelor (de exemplu, statine, ezetimib, anticorpi ai inhibitorului PCSK9 și afereza proteinelor).

Ambii pacienți adolescenți aveau variante nul/nul la nivelul LDL. În săptămâna 24, modificarea procentuală a LDL-C cu evinacumab a fost de -73,3% și cu placebo de +60%.

### **Studiul ELIPSE-OLE**

Acesta a fost un studiu-extensie în regim deschis, multicentric, în care au fost înrolați 116 pacienți cu HFHo. Datele disponibile de la 86 de pacienți la 24 de săptămâni au evidențiat o scădere de 43,6% a LDL-C în urma tratamentului cu evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni în plus față de alte terapii de fond hipolipemiante (de exemplu, statine, ezetimib, anticorpi ai inhibitorului PCSK9, lomitapidă și afereza lipoproteinelor).

Reducerile LDL-C față de valorile inițiale au fost constante la 48 și 96 de săptămâni; modificarea procentuală medie față de valorile inițiale a LDL-C calculat la 48 de săptămâni (n=95) a fost de -43,9% și la 96 de săptămâni (n=63) a fost de -37,2%.



Pacienții au fost incluși în studiu indiferent de starea mutației, inclusiv pacienți cu variante nul/nul sau negativ/negativ

În cadrul ELIPSE-OLE, unui număr de 14 adolescenți li s-a administrat evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni, ca adjuvant la alte terapii pentru scăderea lipidelor (de exemplu, statine, ezetimib, anticorpi ai inhibitorului PCSK9 și afereza proteinelor).

Doi pacienți au intrat în studiu după finalizarea studiului ELIPSE-HoFH și 12 pacienți nu fuseseră expuși la evinacumab.

Modificarea medie a LDL-C față de momentul inițial la acești adolescenți a fost de 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Vârsta medie a fost de 14,4 ani (interval 12 până la 17 ani), cu 64,3% băieți și 35,7% fete.

La momentul inițial, toți pacienții luau o statină, 71,4% luau ezetimib, 42,9% luau un inhibitor PCSK9 și 64,3% urmau afereza lipoproteinelor.

Patru (28,6%) pacienți aveau variante nul/nul și 4 (28,6%) pacienți aveau variante negativ/negativ ale mutațiilor RLDL. În săptămâna 24, modificarea procentuală a LDL-C cu evinacumab a fost de -54,4% (n=12).

### **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  $\geq 5$  și 11 ani cu HoFH. 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 HoFH, 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 HoFH.

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 HoFH.

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 tratament hipolipemiant, incluzând statine tolerate maxim, ezetimib, lomitapidă și afereza lipoproteinelor.

Diagnosticul de HoFH 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 6,47 mmoli/l ( $>250$  mg/dl) la ambii părinți; LDL-C  $> 3,36$  mmoli/l ( $>130$  mg/dl); greutate corporală  $\geq 15$  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  $\geq 5$  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/m<sup>2</sup>.

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%).

Rezultatele privind eficacitatea terapiei evaluate sunt prezentate în tabelul următor.

**Tabel nr. 2 Parametrii lipidici la pacienții copii și adolescenți (≥ 5 până la 11 ani) cu HoFH cărora li se administrează alte tratamente hipolipemiante la săptămâna 24**

	<b>LDL-C</b>	<b>ApoB</b>	<b>Non-HDL-C</b>	<b>TC</b>	<b>Lp(a)</b>
<b>Baseline (mean) (N = 14)</b>	6.8 mmol/l (263.7 mg/dl)	168.2 mg/dl (1.682 g/l)	7.3 mmol/l (282.2 mg/dl)	8.1 mmol/l (315.5 mg/dl)	158.6 nmol/L
<b>Percent change from baseline (95% CI)</b>	-48.3 (-68.8 to -27.8)	-41.3 (-58.9 to -23.8)	-48.9 (-68.1 to -29.7)	-49.1 (-64.9 to -33.2)	-37.3 (-42.2 to -32.3)

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).

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 62, 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.

Evenimentele adverse care au apărut cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice sunt: rinofaringită (13,7%), sindrom pseudogripal (7,7%), amețeală (6,0%), durere de spate (5,1%) și greață (5,1%). 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.

Cea mai gravă reacție adversă a fost anafilaxia (0,9%). Anafilaxia a fost raportată la 1 (0,9%) pacient tratat cu evinacumab.

#### 4. Evaluări internaționale

##### 4.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Tehnologia Evkeeza a fost evaluată de mai multe ori de către Comisia pentru Transparență.

Conform raportului de evaluare a tehnologiei Evkeeza cu indicația „*adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)*”, adoptat de către Comisia pentru Transparență în data de 24 aprilie 2024, **beneficiul terapeutic** aferent tehnologiei evaluate a fost considerat **important**.



Referitor la hipercolesterolemia familială homozigotă, în raport se menționează că aceasta este o boală foarte rară și severă, caracterizată prin prezența, din copilărie, a depozitelor extravasculare de colesterol, a unei rate a LDL colesterol mare (>3,30 g/L) și a bolilor cardiovasculare. Datorită complicațiilor care pot apărea la acești pacienți, riscul de deces prematur este crescut.

Evkeeza (evinacumab) este un medicament cu scop preventiv. Administrat în asociere cu alți agenți de scădere a lipidelor (statine +alți agenți de scădere a lipidelor +/- LDL-afereză) reduce nivelurile de LDL-colesterol. Eficacitatea terapiei cu evinacumab în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea a fost demonstrată doar parțial până în prezent. Cu toate acestea, raportul eficacitate/efecte adverse rămâne important.

Există o alternativă de tratament disponibilă în prezent în Franța destinată numai pentru pacienții adulți. Aceasta are denumirea comercială LOJUXTA (lomitapida) și este puțin utilizată în Franța, fiind asociată cu efecte adverse grave, în special hepatice.

Recomandarea Comisiei pentru Transparență în cazul Evinacumabum este ca **Evkeeza să fie utilizat ca tratament de ultimă linie care trebuie rezervat pacienților adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu HoFH necontrolată, ca o completare a dietei cu conținut scăzut de grăsimi și în asociere cu un tratament hipolipemiant oral optimizat, incluzând cel puțin o statină, ezetimib și un inhibitor PCSK9 (evolocumab), cu sau fără afereză LDL.**

Alt raport de evaluare a tehnologiei Evkeeza cu indicația de utilizare pentru populația de pacienți pediatrici cu vârste cuprinse între 5 și 11 ani diagnosticăți cu hipercolesterolemie familială homozigotă, este publicat pe site-ul HAS la data de 6 mai 2024 și aprobat de către Comisia pentru Transparență la data de 24 aprilie 2024. Conform acestui raport, **beneficiul terapeutic** aferent tehnologiei Evkeeza este **important pentru categoria de pacienți evaluați. Evkeeza a fost considerat un tratament de ultimă linie** care trebuie rezervat copiilor cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani cu HoFH necontrolată, în plus față de o dietă săracă în grăsimi și în asociere cu un tratament oral optimizat pentru scăderea lipidelor, care include cel puțin o statină și ezetimib cu sau fără afereză LDL.

#### **4.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)**

Raportul de evaluare a tehnologiei Evkeeza indicat pentru tratarea hipercolesterolemiei familiale homozigote în cazul **pacienților adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste**, a fost publicat pe site-ul NICE la data de 11 septembrie 2024, având nr. ta1002. Conform acestui raport, **tehnologia evinacumab este recomandată** pentru utilizare în cadrul NHS.

Precizăm că solicitantul a furnizat următorul link „<https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11237>„. Conform informațiilor prezentate pe site-ul NICE, la adresa corespunzătoare link-ului antemenționat, experții NICE au considerat că nu este necesară evaluarea medicamentului Evkeeza pentru segmentul de pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 11 ani, în acord cu politica NICE. În acest context, amintim care sunt prevederile legislative actuale din România: în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat, se menționează că se acordă punctaj pentru evaluarea tehnologiei medicale bazată pe cost-eficacitate. Prin urmare, se acordă punctaj pentru un raport de evaluare publicat cu aviz pozitiv rambursării și nu pentru o notificare care atestă că nu există raport de evaluare, dar medicamentul este rambursat.

SETS consideră că punctajul aferent rambursării medicamentului Evkeeza pentru segmentul de pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 11 ani, fără a fi necesar un raport de evaluare publicat pe site-ul NICE, a fost acordat la secțiunea „Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie„.

#### 4.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Nu este publicat raportul de evaluare a tehnologiei Evkeeza pe site-ul SMC.

#### 4.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Pe site-ul G-BA este publicat atât raportul de evaluare a medicamentului Evkeeza pentru indicația care vizează pacienții aduți și adolescenți cu vârste de 12 ani și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă, cât și raportul de evaluare a medicamentului Evkeeza care vizează pacienții pediatrici cu vârste cuprinse între 5-12 ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Rapoartele sunt datate 4 iulie 2024 și menționează că **nu există niciun beneficiu adițional pentru tehnologia Evkeeza, față de terapiile comparator**. Medicamentele complementare tratamentelor convenționale hipolipemiante, considerate comparator pentru tehnologia Evkeeza, de către experții germani, în cazul celor 2 rapoarte, sunt: evolocumab, LDL afereză și asocierea dintre acestea.

Conform rapoartelor IQWIG, în care se menționează de asemenea, că beneficiul terapeutic adițional nu a fost dovedit pentru tehnologia Evkeeza, față de terapia cu evolocumab sau LDL-afereză, experții germani au analizat rezultatele studiilor clinice ELIPSE-HoFH și R1500-CL-1719.

### 5. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Evinacumabum este rambursat 10 state membre ale UE și Marea Britanie pentru indicația menționată la punctul 1.9. Statele membre UE în care este rambursată tehnologia Evkeeza sunt reprezentate de: Austria, Republica Cehă, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Țările de jos, Portugalia și Spania. În Italia, conform declarației depuse, medicamentul Evkeeza nu este utilizat în regim rambursat pentru pacienții cu vârsta mai mică de 12 ani.

### 6. Stadiul evolutiv al patologiei

***DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni***

Nu sunt date care să ateste că speranța medie de supraviețuire a pacienților cu hipercolesterolemie familială homozigotă este sub 24 de luni.



**DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Luând în considerare rezultatelor studiilor clinice în care au fost evaluate eficacitatea și siguranța terapiei cu evinacumab, SETS consideră că acest criteriu de evaluare este îndeplinit.

**DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform informațiilor publicate pe site-ul Orphanet, hipercolesterolemia familială homozigotă este încadrată ca boală rară, având alocat codul ORPHA: 391665. Hipercolesterolemia familială homozigotă reprezintă o afecțiune gravă și cronică a organismului.

**7. Punctaj pentru Evkeeza ca tratament de ultimă linie care trebuie rezervat pacienților adulți și adolescenți cu vârsta de peste 12 ani cu HoFH necontrolată, ca o completare a dietei cu conținut scăzut de grăsimi și în asociere cu un tratament hipolipemiant oral optimizat, incluzând cel puțin o statină, ezetimib și un inhibitor PCSK9 (evolocumab), cu sau fără afereza LDL**

<b>CRITERII DE EVALUARE</b>	<b>PUNCTAJ</b>
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	15
<i>National Institute of Health and Care Excellence (NICE)</i>	15
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)</i>	0
<i>Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie</i>	20
<i>Stadiul evolutiv al bolii</i>	20
<b>TOTAL: 70 de puncte</b>	

## 8. Concluzii

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Evinacumabum** evaluat pentru indicația terapeutică **„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 doar pentru o anumită categorie de pacienți, respectiv ca tratament de ultimă linie rezervat pacienților adulți și adolescenți cu vârsta de peste 12 ani cu HoFH necontrolată, ca o completare a dietei cu conținut scăzut de grăsimi și în asociere cu un tratament hipolipemiant oral optimizat, incluzând cel puțin o statină, ezetimib și un inhibitor PCSK9 (evolocumab), cu sau fără afereza LDL, întrunește punctajul de **includere condiționată** 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.

## 9. Recomandări

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Evinacumabum** cu indicația terapeutică **„ 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 pentru categoria de pacienți antementionată.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Evkeeza
2. EPAR Evkeeza
3. AVIZ HAS, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20699\\_EVKEEZA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20699\\_EPI796.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20699_EVKEEZA_PIC_EI_AvisDef_CT20699_EPI796.pdf); [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20698\\_EVKEEZA\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT20698.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20698_EVKEEZA_PIC_REEV_AvisDef_CT20698.pdf)
4. AVIZ NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1002/resources/evinacumab-for-treating-homozygous-familial-hypercholesterolaemia-in-people-12-years-and-over-pdf-2973528209936581>
5. Aviz G-BA, [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6702/2024-07-04\\_AM-RL-XII-XIIa\\_Evinacumab\\_D-1028\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6702/2024-07-04_AM-RL-XII-XIIa_Evinacumab_D-1028_BAnz.pdf), [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6700/2024-07-04\\_AM-RL-XII-XIIa\\_Evinacumab\\_D-1027\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6700/2024-07-04_AM-RL-XII-XIIa_Evinacumab_D-1027_BAnz.pdf)
6. Aviz IQWiG, [https://www.iqwig.de/download/a24-05\\_evinacumab\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a24-05_evinacumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf); [https://www.iqwig.de/download/a24-06\\_evinacumab\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a24-06_evinacumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)
7. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
8. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
9. OMS nr. 861/2014 actualizat

Raport finalizat în data de: 23.01.2025

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**