

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Medison Pharma Estonia OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	HiieN@Medisonpharma.com
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 [REDACTED]
1.4 Taotleja e-posti aadress	HiieN@Medisonpharma.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Hiie Nurm
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+372 [REDACTED]
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	HiieN@Medisonpharma.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi evinakumabiga.</i>
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotluse eesmärgiks on lisada Tervishoiuteenuste nimekirja teenus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia (HoFH) ravi evinakumabiga.

Täna on nimetatud patsientidele kättesaadavad esmavaliku ravina statiinid ja esetimiib: teise rea valikuna soovitatud PCSK9 inhibiitorid; kolmanda rea ravi pole Eestis patsientidele kättesaadav. Kogu maailmas on HoFH aladiagnoosimine ja alaravi peamisi probleeme, mis mõjutab HoFH ravi. Hiljutised hinnangud näitavad, et umbes 30 000 inimesel maailmas on HoFH, kuid tuvastatud on neist <5%[1] Kohalike ekspertide andmetel on Eestis käesoleval momendil identifitseeritud üks geneetiliselt kinnitatud haige, keda ravitakse esimese ja teise rea preparaatidega.

Samas on teada, et isegi kõiki kolme ravirida kasutades ei saavuta ligi 50% patsientidest püstitatud LDL langetamise eesmärgi. See on eriti keeruline patsientide puhul, kellel kaasnevad haigusega seotud LDL-retseptorite mutatsioonid. Viimased vähendavad kõigi ülalmainitud ravivõimaluste efektiivsust, kuna olemasolev ravi toimib vastavate retseptorite kaudu ning viimaste kahjustus või puudumine toob kaasa raviefekti languse.

LDL eesmärkide mittesaavutamise omakorda toob kaasa oluliselt suurenenud kardiovaskulaarsete sündmuste aga ka kardiovaskulaarsete suremuse riski. Seda juba lapse- ja noorukieas.

Tegemist on ultraharvikaigusega ja patsiente, kes tänase raviga soovitud eesmärgi pole saavutanud on eeldatavalt 1-4 patsienti. Tegemist on noorte patsientidega.

Euroopa Ateroskleroosi Ühingu 2023. a. HoFH konsensus soovib evinakumabi lisamist HoFH raviskeemi, mis annab võimaluse saavutada LDL-C eesmärgi[2]. Ka Euroopa Kardioloogide Seltsi ja Euroopa Ateroskleroosi Ühingu 2019. a. düslipideemia ravijuhistes on käsitletud evinakumabi uue efektiivse ravivõimalusena [3].

Evinakumabi toimemehhanism erineb olemasolevast ravist ning ei ole mõjutatud LDL retseptorite kahjustusest. Uuringud näitavad kõrge efektiivsusega LDL langetamise taset ning modelleeritud elulemustulemused näitavad, et evinakumabi ravi võib suurendada keskmist elulemust 7–12 aasta võrra võrreldes olemasoleva raviga.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Evkeeza on näidustatud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia raviks lisaks dieedile ja teistele madala tihedusega lipoproteiini kolesterooli (LDL-C) sisaldust langetavatele ravimitele täiskasvanutel ning 5-aastastel ja vanematel lastel.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

E78.0

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Tabel 1. Peatükis kasutatud lühendid

HeFH	heterozygous familial hypercholesterolaemia
HRQoL	health related quality of life
CV	cardiovascular
CVD	cardiovascular disease
HoFH	homozygous familial hypercholesterolaemia
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
LDLR	low-density lipoprotein receptor
LDLR	gene encoding low-density lipoprotein receptor
LDLRAP1	low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1
LDLRAP1	gene encoding low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Enamik homosügootse päriliku hüperkolesteroleemia (HoFH) vorme on põhjustatud LDLR (*low density lipoprotein receptor*) mutatsioonidest, mis muudavad HoFH-i diagnoosiga inimesed vähem tundlikuks tavapäraselt kasutatavatele lipiide langetavatele ravimitele.

HoFH-i põhjustavad defektid tulenevad geeni variatsioonidest, mis kahjustavad LDLR, APOB, PCSK9 ja LDLRAP1 geene. Väheneb LDL kolesterooli eemaldamine verest, mis omakorda viib ateroskleroosi ja südame-veresoonkonna tüsistuste tekkeni [4].

HoFH-ga inimesi on jagatud kolme kategooriasse: tõelised homosügootid, komposiit-heterosügootid ja topelt-heterosügootid [5,6]. Tõelised homosügootid kannavad mõlemas geeni alleelis sama variatsiooni, samas kui komposiit-heterosügootid kannavad igal alleelil erinevat variatsiooni. Topelt-heterosügootid kannavad erinevaid variatsioone kahes erinevas geenis.

HoFH-d saab täiendavalt klassifitseerida sõltuvalt variatsioonide mõjust LDLR funktsionaalsusele. Kõige raskem funktsionaalne muutus on LDLR-puudulikkus ("null/null"), mis põhjustab LDL-i sidumise ja omastamise vähenemist või täielikku puudumist. Komposiit-heterosügootidel, kes kannavad iga geeni alleeli erinevat variatsiooni, võib esineda osaline LDLR funktsiooni kadu.

Kokkuvõttes on HoFH keeruline haigus, millel on kirjeldatud üle 1700 haigust põhjustava variandi, millel on erinev mõju lipiidide ainevahetusele ja funktsioonile [5]. Erinevalt enamikust teistest HoFH-i raviks kasutatavatest ravimitest on Evkeeza® (evinakumab) efektiivne sõltumata haiguse aluseks olevatest geneetilisest põhjustest.

Igapäevases kliinilises käsitluses viitab madala tihedusega lipoproteiini kolesterool (LDL-C) >10 mmol/L HoFH-le ja nõuab edasist hindamist.

Seos madala tihedusega lipoproteiini kolesterooli (LDL-C) ja kardiovaskulaarsete (CV) sündmuste vahel

HoFH-ga seotud geneetilised defektid põhjustavad tsirkuleeriva LDL-C taseme olulist tõusu. Kuna HoFH on harva esinev haigus ning arvestades ka kliinilise uuringu piiratud ajaraami, siis on keeruline otseselt tõendada erinevate sekkumiste mõju CVD-e või CV sündmuste vähenemisele. Siiski kirjeldatakse LDL-C taseme ja CVD riski vahelist seost Euroopa Liidu (EL) praegustes juhistes CVD ennetuse kohta kui "ühemõttelist" [7]. Seost LDL-C ning CV haigestumuse ja suremuse vahel on olnud tunnustatud aastakümneid ning seda kinnitas täiendavalt *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* poolt läbi viidud metaanalüüs, milles osales 174 000 patsienti erinevate statiinidega läbiviidud randomiseeritud kliiniliste uuringutest [8].

Praeguseks on kogunenud ülekaalukaid tõendeid kõrge LDL-C taseme ja suurenenud CVD riski vahelisest seosest lisaks randomiseeritud kliinilistele uuringutele ka geneetilistest, ja epidemioloogilistest uuringutest [9,10].

Ference *et al* viisid läbi ulatusliku metaanalüüsi, mis tõestas veelgi põhjuslikku seost kõrge LDL-C taseme ja aterosklerootilise CVD riski vahel [11]. Nimetatud metaanalüüs hõlmas enam kui 200 prospektiivset kohortuuringut, kokku üle 2 miljoni osalejaga, 20 miljoni jälgimisaastaga ja 150000 CV sündmusega. Autorid leidsid, et mistahes meetod, mis vähendab plasmas LDL-C taset, vähendab aterosklerootiliste CV sündmuste riski proportsionaalselt LDL-C absoluutse vähenemise ja kumulatiivse kõrge LDL taseme kokkupuute kestusega. Üldpopulatsiooni uuringus on hinnatud, et iga 1 mmol/L LDL-C vähenemise korral väheneb CVD risk 22%.

HoFH-i ebapiisava raviga kaasneb enneaegne, kõrge südame-veresoonkonna (CV) haigestumus ja suremus igas vanuses patsientidel, sealhulgas lastel.

HoFH on tõsine, krooniline ja eluohtlik haigus, mille prognoos on üldiselt halb, hoolimata praegusest standardravist. HoFH-ga patsientidel on kroonilise kokkupuute tõttu kõrge LDL-C tasemetega oluliselt suurem risk varajasteks CV sündmusteks (sealhulgas müokardiinfarktiks [MI], insuldiks ja südamepuudulikkuseks) võrreldes üldpopulatsiooniga. See võib viia äkilise südameseiskumiseni lapse- või noorukieas [6,12–17]. Karotiidarterite ateroskleroosi on ilmnunud alates 12. eluaastast [18–20], kusjuures 20ndaks eluaastaks on LDL-C tase jõudnud piirini, mis on piisav pärgarterite haiguse (CHD) tekkeks. Tervel inimesel saavutatakse samalaadne tase tavaliselt peale 60ndat eluaastat [21].

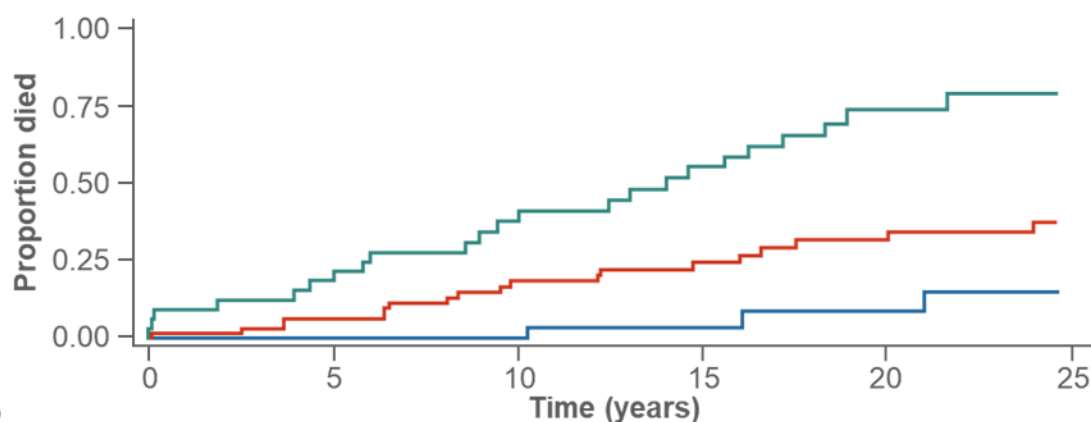
Lisaks näitas uuring, mis hõlmas 39 HoFH-ga patsienti (n=22, vanus ≤16 aastat), et koronaarangiograafia käigus ilmnis kerge varajane koronaarateroskleroos lastel juba 7. eluaastast [22]. Ilma ravita sureksid HoFH-ga patsiendid keskmiselt 18 aastaseks [23].

Kõrge LDL-C taseme vähendamine on HoFH-ga patsientide aterosklerootilise CVD riski vähendamise peamine tegur.

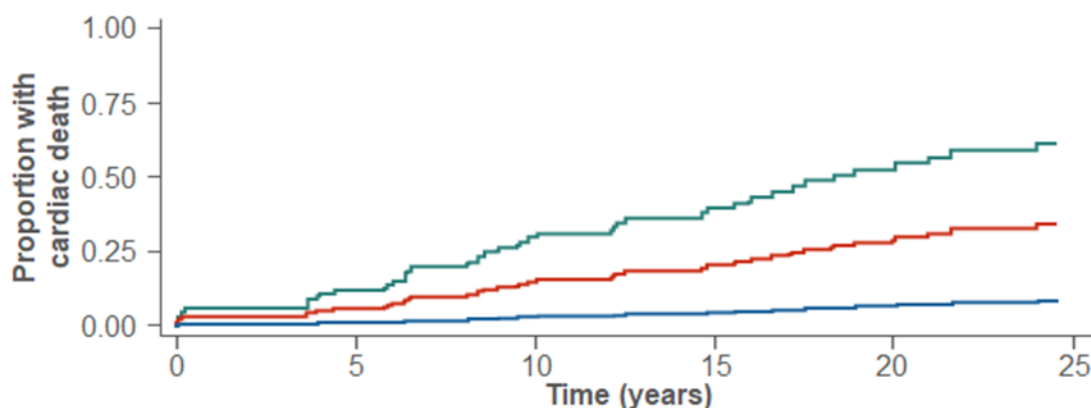
Tsirkuleeriva LDL-C taseme vähendamine mis tahes viisil vähendab CV-st tingitud haigestumust ja suremust [11]. Seda näitas Thompson *et al* uuring [24], millest selgus, et kõrgem seerumi üldkolesterooli (TC) tase oli seotud halvamate kliiniliste tulemustega. Kaplan-Meieri elulemuskõverad näitasid statistiliselt olulist kõrgema kolesteroolitasemega seotud üldsuremuse ja CV-suremuse riski (Joonis 1) [24].

■ TC >15.1 mmol/L (~584 mg/dL) ■ TC 8.1–15.1 mmol/L (~313–584 mg/dL) ■ TC <8.1 mmol/L (~313 mg/dL)

A



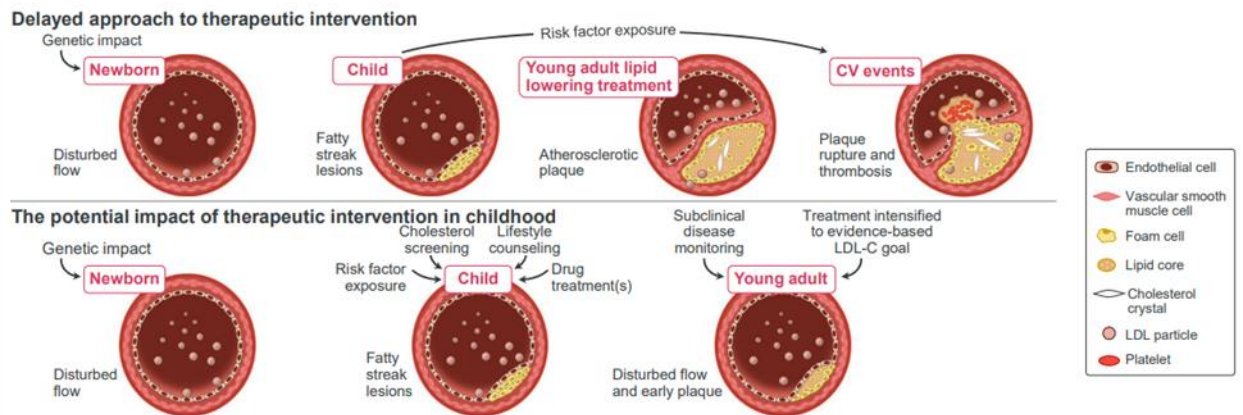
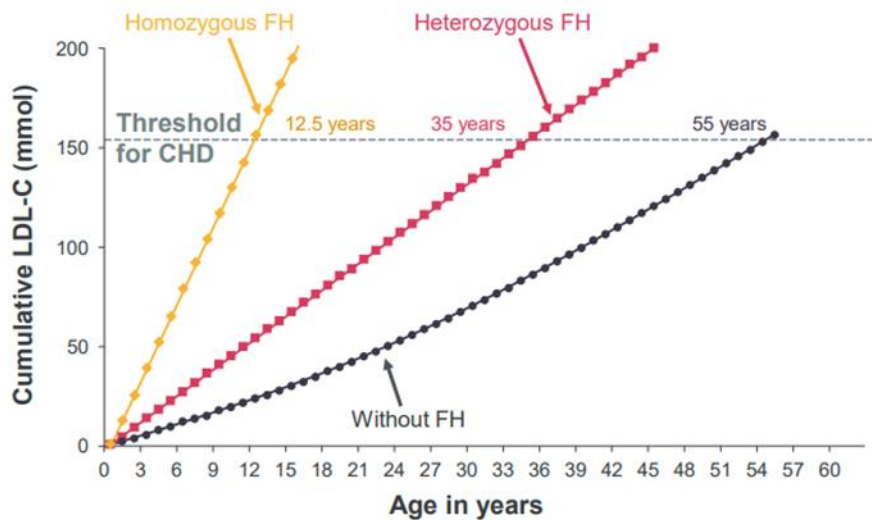
B



Joonis 1. A) Kõikide surmapõhjuste ja B) südame-veresoonkonna haiguste suremuse riski suurenemine kõrgemate kolesteroolitasemetel korral (lipiide langetava ravi kasutamisel)

Võrreldes teiste hüperkolesteroleemia vormidega on HoFH-ga patsientidel palju suurem CV haigestumuse ja suremuse risk nooremas eas.

Ilma diagnoosi ja ravita on HoFH prognoos kehv, isegi lapseeas. Kroonilise kokkupuute tõttu ohtlikult kõrgete LDL-C tasemetega on HoFH-ga patsientidel suurenenud risk varajasteks CV sündmusteks juba sünnist alates. HoFH võib viia äkksurmani lapse- või noorukieas [6,12–17]. Ateroskleroos võib põhjustada CV sündmusi, nagu MI või isheemiline insult, noorukieas või noores täiskasvanueas, ja sündmuste risk ilmneb HoFH-ga patsientidel varem kui HeFH-ga patsientidel (Joonis 2).

A**B**

Joonis 2. A) Hilinenud diagnoosi ja suboptimaalse ravi tagajärjed ateroskleroosiliste naastude moodustumisel. B) Kumulatiivse madala tihedusega lipoproteiin-kolesterooli (LDL-C) kokkupuute ja koronaarse südamehaiguse (CHD) tekkimise vanuseline seos.

Lühendid: CHD, koronaarhaigus; FH, perekondlik hüperkolesteroleemia; LDL-C, madala tihedusega lipoproteiin-kolesterool.

Allikas: Wiegman et al [25], Raal et al [12], Nordestgaard et al [4], Ference et al [11].

Seega võib HoFH-i pidada südame-veresoonkonna haiguseks, mis mõjutab lapsi, noorukeid ja noori täiskasvanuid ning ka vanemaelisi, mistõttu on varajane sekkumispõhine ravi vajalik. LDL-C taseme vähendamisel tugineb raviparadigma põhimõttele, et "madalam on parem" ja "mida varem, seda parem." Intensiivset ravi tuleks alustada võimalikult varakult, et vähendada noorte kumulatiivset kokkupuudet LDL-C-ga [5].

Epidemioloogia

HoFH on üliharuldane haigus, mille hinnanguline globaalne levimus on 1 inimene 300 000-st.

HoFH-d on ultra-harvikaigus [26,27]. Levimuse hinnangud võivad varieeruda sõltuvalt mitmest andmete kogumise meetodiga seotud tegurist (nt fenotüübi või genotüübi profiili alusel).

Tabel 2. Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia (HoFH) hinnanguline levimus

Populatsioon	Hinnanguline levimus
Ajalooliselt raporteeritud hinnang [18]	1:1 000 000
Tänane hinnanguline levimus [3]	1:160 000 kuni 1:320 000
Liibanon [28]	1:10 000
Lõuna-Aafrika [29]	1:30 000
Tuneesia [30]	1:125 000
Taani [4]	1:160 000
Kanada [31]	1:275 000
Holland [32]	1:300 000
Ameerika Ühendriigid	1:250 000 ^a
Itaalia [33]	1:320 000
Hispaania [34]	1:450 000
Kataloonia [35]	1:425 774
Saksamaa [36]	1:860 000
^a Põhineb Hardy-Weinberg ekviliibriumil kasutades HeFH levimust 1 : 250 [4,6,37,38]	

Vastavalt ülal toodud levimuse numbritele võiks Eestis eeldatult olla 4 kuni 8 patsienti [3]. Praegusel momendil on Eestis identitiseeritud üks geneetiliselt kinnitatud HoFH haige.

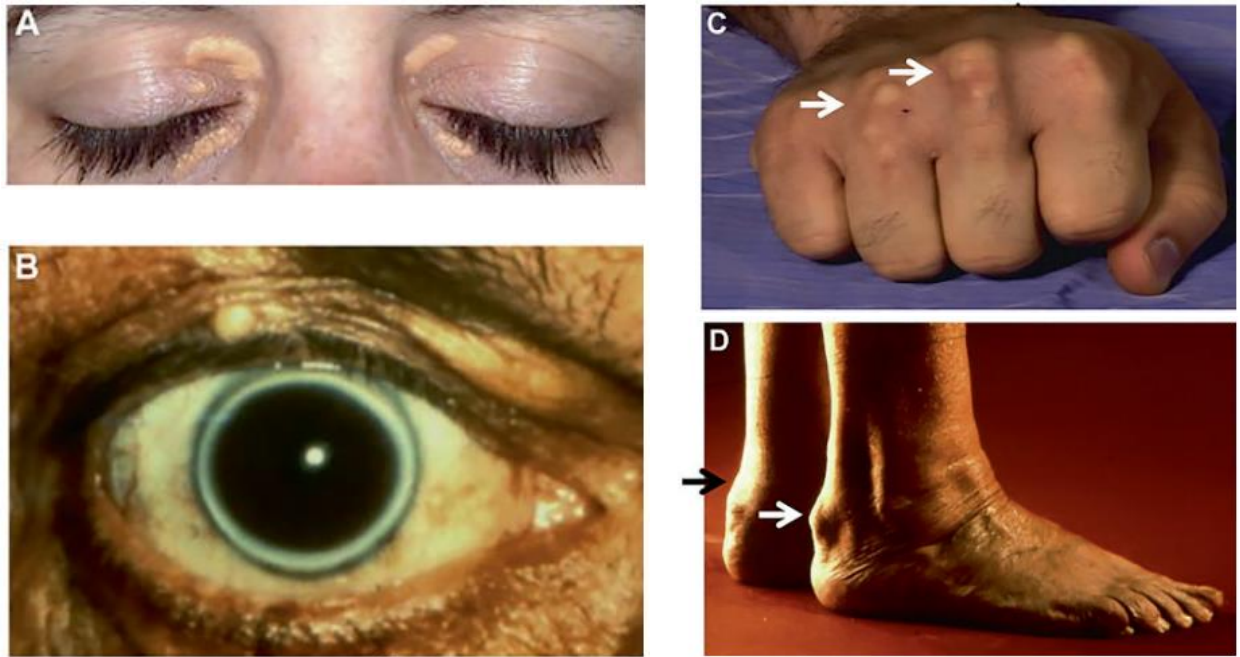
HoFH avaldab haiguse sümptomite, ravikoormuse ja haiguse progresseerumise tõttu negatiivset mõju patsientide igapäevaelule ja elukvaliteedile (QoL), sealhulgas juba lapseas.

HoFH-st tulenev haiguskoormus avaldub neljal peamisel viisil: haiguse füüsilise väljenduse kaudu, CV sündmuste mõju kaudu, sotsiaalsete ja psühholoogiliste tegurite kaudu ning ravist põhjustatud iatrogenese mõju kaudu.

Süsteemaatiline ülevaade ja metaanalüüs näitasid, et HoFH-ga patsientidel esineb haiguse tõttu elukvaliteedi (HRQoL) langus [39]. SF-36 testi tulemuste kombineeritud analüüsis teatasid HoFH-ga patsiendid oluliselt kehvemast HRQoL-st võrreldes üldpopulatsiooniga, sealhulgas kehalises funktsioneerimises, sotsiaalse rolli piirangutes, sotsiaalses funktsioneerimises, kehalises valus ja üldises tervises [40,41]. Samuti on leitud, et patsientidel on suurenenud risk ärevushäireteks ja depressiooniks, mida on hinnatud *Hospital Anxiety and Depression Scale* skaala abil; CV-häired suurendasid samuti ärevust [40].

Mitmed uuringud on näidanud haiguse negatiivset mõju enesehinnangule, sealhulgas alaväärsustunnet, stigmatiseerimist ning negatiivset mõju haridustasemele ja tööle [42–44].

Äärmiselt kõrge LDL-C taseme tõttu, mis esineb juba varases eas, tekivad enamikul patsientidel nahal või kõõlustes ksantoomid, mis võivad olla silmatorkavad, valulikud või isegi liikumist piiravad (Joonis 3) [6].



Joonis 3 Näited perekondliku hüperkolesteroleemia ilmingutest.

Ksantelasmid (A) – kollakad kolesterooli ladestumised silmalau või mediaalse silmanurga piirkonnas; korneaalarkus (*arcus cornealis*, B) – ümmargune (hall või valkjas) kolesterooli ladestumine sarvkestas; kõõluse ksantoomid – kolesterooli ladestumisest tekkinud valge või kollaka värvusega kühmud sõrmenukkide (C) ja Achilleuse kõõluse (D) piirkonnas.

Allikas: [45]

HoFH-ga seotud suurim mõju HRQoL-ile on puue, mida põhjustavad CV sündmused. On tõestatud, et tõsiste CV sündmuste nagu MI [46] ja insult [47] järel väheneb HRQoL. CVD sümptomid, nagu väsimus ja hingamisraskused, võivad samuti piirata kehalist aktiivsust [5,42].

HoFH ravi põhimõtted

HoFH-ga patsientidel on soovitud LDL-C eesmärkide saavutamiseks vaja kasutada mitmeid ravimeetodeid.

HoFH ravi peab olema kohandatud iga patsiendi vajadustele. Raviparadigma keskendub tsirkuleeriva LDL-C taseme vähendamisele "turvalistele tasemetele", vähendades seeläbi CV sündmuste riski.

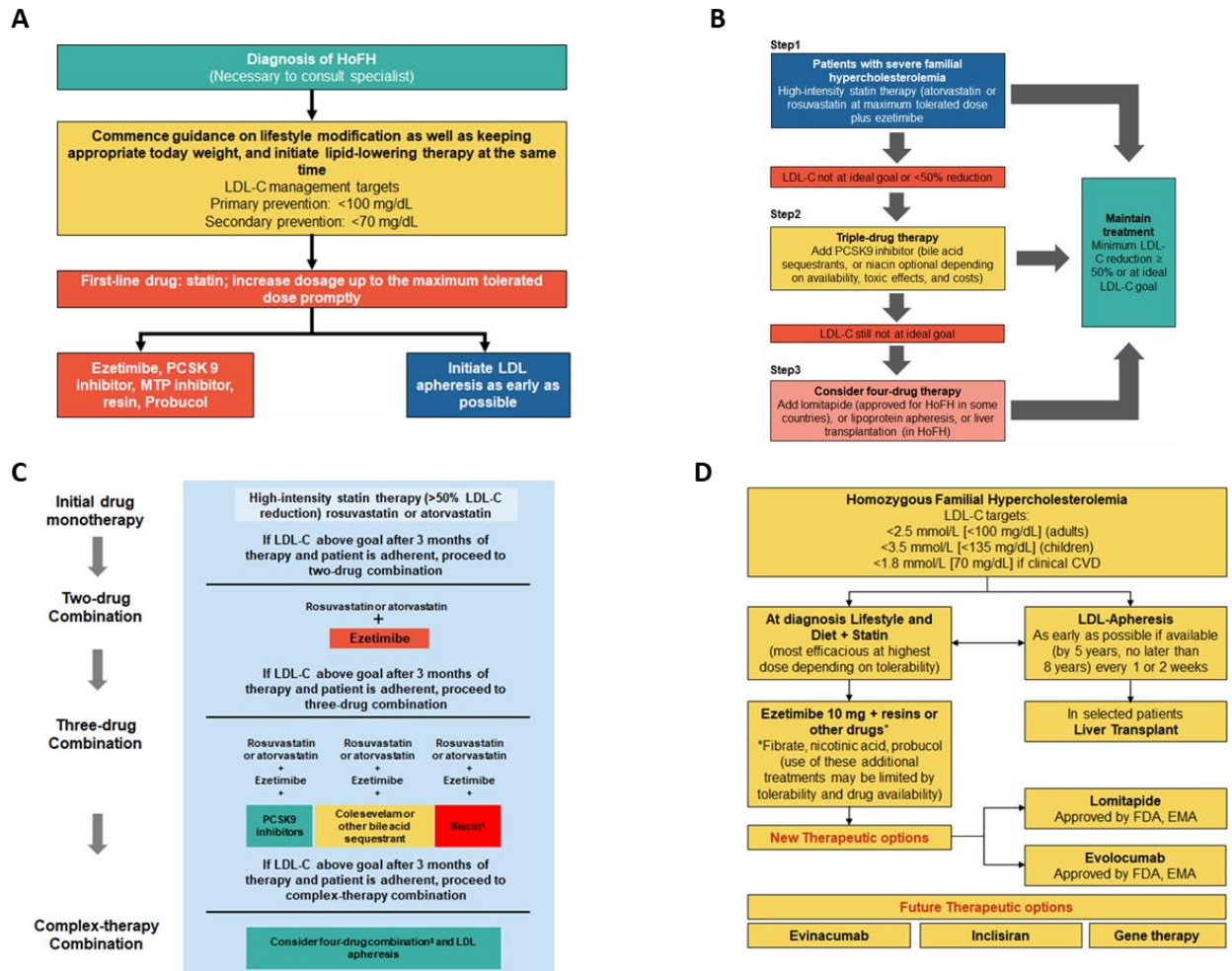
Ravijuhised

Kõik peamised südame-veresoonkonna haiguste juhised rõhutavad HoFH-ga patsientide puhul LDL-C taseme langetamise tähtsust soovitatavatele tasemetele, eriti patsientidel, kellel on suurem aterosklerootilise südame-veresoonkonna haiguse risk.

Kõik juhised toovad välja vajaduse kombineeritud ravimeetodite kasutamiseks, et saavutada maksimaalne mõju LDL-C taseme langetamisel.

Rahvusvaheliste ja riiklike ravijuhiste hulka kuuluvad *Japan Atherosclerosis Society* [48], *the International Atherosclerosis Society* [49], *the American Heart Association* [50], ja *EAS/European Society of Cardiology* juhised [6].

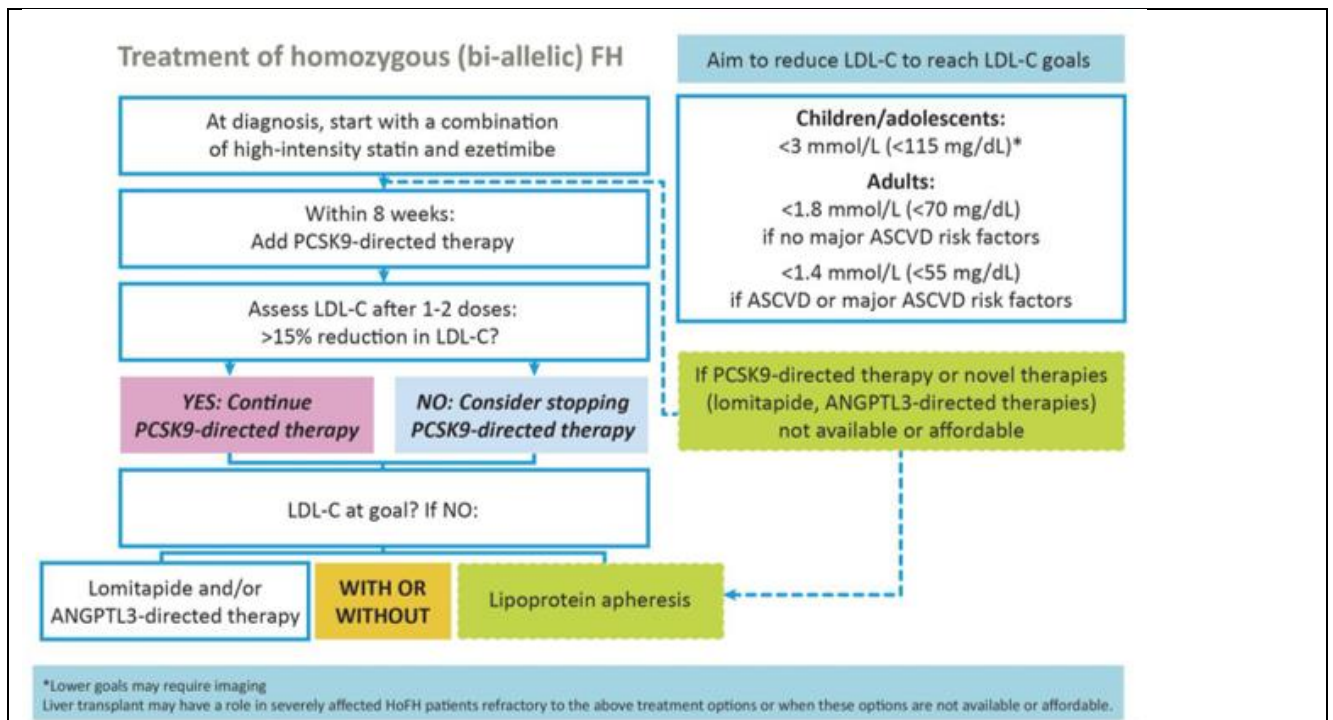
Nimetatud juhiste ravialgoritmid töötati välja enne Evkeeza® (evinakumab) registreerimist.



Joonis 4. Avaldatud ravialgoritmid homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravis: A) Jaapani Ateroskleroosi Ühing (2017) B) Rahvusvaheline Ateroskleroosi Ühing (2016) C) Ameerika Südameühing (2015) D) Euroopa Kardioloogia Ühing/EuroopaAteroskleroosi Ühing

Lühendid: CVD – südame-veresoonkonna haigus EMA – Euroopa Raviamet FDA – Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviamet HoFH – homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia LDL – madala tihedusega lipoproteiini LDL-C – madala tihedusega lipoproteiini kolesterool LDLR – madala tihedusega lipoproteiini retseptor MTP – mikroosoma triglütseriidide ülekande valk PCSK9 – prooteiin-konvertaas-subtiliisin/keksin tüüp 9

Kõige värskemad rahvusvahelised konsensusdokumendid on välja töötatud ja avaldatud Euroopa Ateroskleroosi Seltsi, EAS-i, poolt [2]. Nagu eelnevad juhised, nii on ka siin ravi eesmärgiks lipoproteiinide taseme langetamine sihttasemele [5]. Esmavaliku raviks soovitatakse statiine, tavaliselt kombineerituna esetimiibiga. Teise rea ravina soovitatakse PCSK9 inhibiitoreid. Kolmanda rea ravina soovitavad juhised Evkeeza® (evinakumab) kasutamist võrdvärsel tasemel lomitapiidiga, ning LDL afereesi kaalumist kui täiendavat ravivõimalust vastavalt vajadusele.



Joonis 5. Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (European Atherosclerosis Society) konsensusavaldus ravialgoritmi kohta (2023)

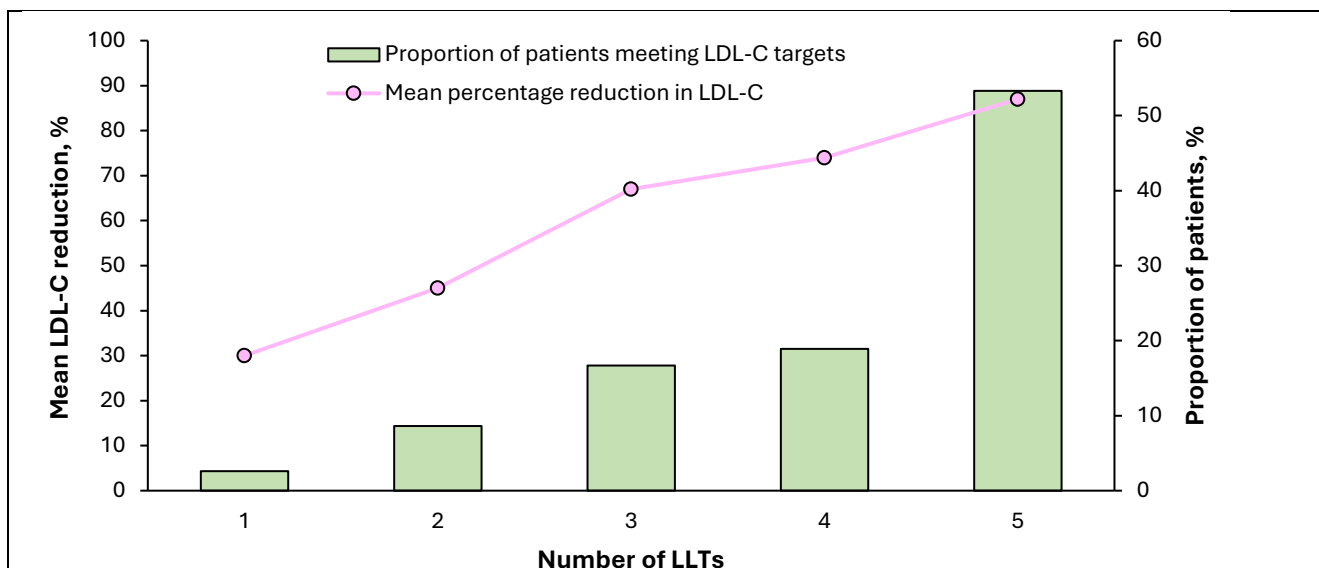
Lühendid: ANGPTL3, angiopoeesi-laadne valk 3; ASCVD, aterosklerootiline kardiovaskulaarhaigus; FH, perekondlik hüperkolesteroleemia; LDL-C, madala tihedusega lipoproteiin-kolesterool; PCSK9, proproteiin konverteas subtüülin/keksiin tüüp 9

*Madalamate sihttasemete saavutamiseks võib vaja minna kuvamisuuringuid. Maksasiirdamist võib kaaluda raske homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kes ei allu eespool toodud ravivõimalustele või kui need võimalused pole kättesaadavad või taskukohased.

Hiljuti täiendatud Rahvusvaheline Ateroskleroosi Ühingu juhised[49] soovivad, et lisaravina **tuleb kaaluda lomitapiidi või evinakumabi kasutamist HoFH-ga patsientidel, eriti neil, kellel on progresseeruv CVD ja kes ei saavuta juhistes soovitatud LDL-kolesterooli taseme eesmärke, vaatamata lipoproteiini afereesile kombinatsioonis statiinide, esetimiibi ja PCSK9 inhibiitoriga.** See lisaravi suurendab LDL-kolesterooli langetamist ning võib vähendada lipoproteiini afereesi sagedust ja, kui see on talutav, võib mõnikord seda ka asendada.

Praeguste ravimeetodite puhul ei saavuta enamik HoFH-ga patsientidest soovitatud LDL-C sihtmärke ja neil püsib väga kõrge südame-veresoonkonna riski.

Iga ravirea või sekkumise puhul esinevad teatud piirangud. EAS-i juhised [2] tunnistavad vajadust paindlikkuse järele ning seda, et kolmanda rea ravimeetodite turule jõudmine võib olla piiratud. Kuigi mõned HoFH-ga inimesed reageerivad hästi statiinide, esetimiibi ja PCSK9 inhibiitorite kasutamisele, esinevad HoFH-ga inimestel erinevad geneetilise varieerumise vormid, mille puhul kasutatavad ravimid ei ole piisavad optimaalsete LDL-C tasemete saavutamiseks. On täheldatud, et isegi kui kasutatakse maksimaalset ravi (5 samaaegset lipiidide langetamise meetodit), saavutab lipiidide taseme eesmärgi vaid 53,3% patsientidest [51].



Joonis 6. Kumulatiivne toime madala tihedusega lipoproteiin-kolesterooli tasemele ja sihttasemete saavutamise

Lühendid: LDL-C, madala tihedusega lipoproteiin-kolesterool; LLT, lipiide langetav ravi

Allikas: Tromp jt. uuring [51]. Graafik näitab, et samaaegselt kasutatavate taustaravi meetodite arvu suurenedes langeb LDL-C sisaldus veres ja sihttasemeni jõudvate patsientide osakaal suureneb. Siiski, isegi viie ravivõimaluse kombineerimisel saavutab sihttaseme vaid umbes pool patsientidest. Märkus: need andmed pärinevad ajast enne evinakumabi kättesaadavust.

Diagnostika

HoFH-d saab diagnoosida kas spetsiifiliste kliiniliste juhiste või geneetilise testi abil.

Geneetilise testimise kriteeriumid on määratud *Familial Hypercholesterolaemia Foundation* rahvusvaheline ekspertkomitee poolt [52]. Diagnoos määratakse geneetilise testimise, fenotüüpilise esitluse (LDL-C tasemed) ja perekondliku ajaloo kombinatsiooni alusel. Värsked EAS-i konsensusjuhised (2023) [2] soovivad, et ravimata LDL-C tase 10 mmol/L peaks käivitama edasise hindamise, sealhulgas võimaliku geneetilise uurimise. Lisakriteeriumid on naha või kõluste ksantomid enne 10. eluaastat ja/või ravimata kõrge LDL-C tase, mis on kooskõlas heterosügootse FH-ga mõlemal vanemal või ühel vanemal LDL-C tase, mis on kooskõlas HoFH-ga.

On ülioluline, et HoFH avastataks ja tuvastataks võimalikult kiiresti, järgides käsitlust „mida varem, seda parem“, mis peegeldab vajadust ravi alustamiseks võimalikult noores eas, et vähendada patsientide kumulatiivset kokkupuudet kõrge kolesteroolitasemega. Siiski on globaalne keskmine HoFH diagnoosimise vanus 12 aastat [53]. Diagnoosimine hilineb ning sellel on mõju patsiendi eeldatavale elueale.

Esimese rea ravi (statiinid ja esetimiib)

HoFH esimese rea ravi koosneb tavaliselt statiinidest, mis on kombineeritud esetimiibiga. Siinkohal tuleb arvestada, et nimetatud ravimid on HoFH-ga inimestel võrreldes üldpopulatsiooniga tavaliselt vähem tõhusad.

Statiinid

Euroopas on HoFH jaoks näidustatud statiinideks atorvastatiin, rosuvastatiin ja simvastatiin. Kõigile patsientidele tuleks pakkuda statiine, kombineerituna esetimiibiga, kus see on võimalik [5]. Statiinidel on hästi tõestatud ohutusprofiil madala kõrvaltoimete esinemissagedusega ja neid saab

kasutada ka laste populatsioonis. Siiski võivad annusest sõltuvad kõrvaltoimed olla murekoht, kuna reaalelu uuringud on näidanud statiinide talumatust kuni 30%-l kõigist ravitud patsientidest [54]. Statiinidel on potentsiaal ravimite vaheliseks koostoimeks, mis võib piirata kombinatsioonravi taluvust [55].

Statiinide kasutamise tõenduspõhisus HoFH puhul on nõrk. Üheks statiinide kasutamise piiranguks on see, et nende efektiivsus LDL-C taseme langetamises on HoFH-ga patsientidel oluliselt väiksem kui teistes näidustatud populatsioonides [12]. Seda erinevust võib seletada statiinide LDLR-i vahendatud toimemehhanismiga, mis mõjutab LDL-C langetamist LDLR-ide ekspressiooni suurenemise kaudu.

Esetimiib

Esetimiib on HoFH-ga patsientidel näidustatud kombinatsioonis statiiniga (atorvastatiin või simvastatiin), lisaks dieedile. Esetimiib on näidanud efektiivsust HoFH-ga patsientidel [56] ning tal on hästi tõestatud ohutusprofiil, mille kõrvaltoimed on harvad ning seotud seedetrakti või lihas-skeleti süsteemiga [56]. Esetimiibil ei ole spetsiifilisi piiranguid HoFH-ga patsiendi grupis, kuigi selle efektiivsus on mõõdukas ja tavaliselt piirdub esetimiibi ja statiini kombinatsioonravi 15% kuni 20%-lise LDL-C taseme vähenemisega [56].

Teise rea ravi (prooteiin-konvertaas-subtilisiin/keksin tüüp 9 inhibiitorid)

PCSK9 inhibiitorid on mõõdukalt efektiivsed osadele HoFH patsientidele. Kuid kuna nende ravimite toime on sõltuv LDLR-i funktsionaalsusest, ei ole need efektiivsed patsientidel, kellel on väga madal LDLR-i funktsionaalsus.

Evolokumab, PCSK9 inhibiitor, on näidustatud nendele HoFH patsientidel, kes vajavad täiendavat LDL-C langetamist lisaks dieedile ja teistele LDL-C langetavatele ravimeetoditele. Sarnaselt statiinidega, toimivad PCSK9 inhibiitorid LDLR-i funktsiooni kaudu.

Kuna HoFH patsientidel on sageli madal LDLR-i funktsionaalsus, on evolokumab nende patsientide puhul ainult mõõdukalt efektiivne, saavutades LDL-C muutuse vahemikus -31% kuni -21% [57,58]. Evolokumab on praktiliselt täiesti ebaefektiivne patsientidel, kellel on retseptori defitsiitne variant [58], kes moodustavad umbes 9% kuni 25% HoFH patsientidest [5,59–61]. Seetõttu sõltub evolokumabi efektiivsus mutatsiooni variandi tüübist. Evolokumabi kliinilistes uuringutes HoFH patsientidel oli LDL-C muutus umbes -25% defitsiitse retseptoriga patsientide puhul ja 0% retseptori puudulikkuse korral [58,62,63]. Üks reaalelu uuring HoFH patsientidel leidis, et ravim vähendas LDL-C taset ainult -6% võrreldes algväärtusega [64]. Geneetiline testimine HoFH jaoks võib praktikas olla ebapiisav, et ennustada patsiendi vastust PCSK9 inhibiitoritele. Seetõttu viiakse sageli läbi individuaalne ravikatsetus, mille puhul lõpetatakse ravi, kui ravivastus on piiratud [2].

Teine PCSK9 inhibiitor, alirokumab, ei ole Euroopas ega Ameerikas spetsiifiliselt näidustatud HoFH raviks, kuid seda määratakse sageli. ODYSSEY uuringu andmete põhjal on alirokumab näidanud efektiivsust LDL-C langetamisel -35,6% võrra (-26,9% alirokumab vs 8,6% platseebo, $p < 0,0001$) HoFH patsientidel [65].

Kolmanda rea ravi (lomitapiid)

Lomitapiid ei ole Eestis kättesaadav.

Lomitapiidi üldine efektiivsus ja ohutus ei ole tõendatud platseebo-kontrollitud randomiseeritud uuringutega.

Lomitapiid, mikrosomaalse triglütseriidide transportvalgu (MTP) väike-molekuline inhibiitor, on näidustatud koos teiste lipiide langetavate ravimitega, koos või ilma LDL afereesiga täiskasvanud HoFH patsientidele. Eksperimentaalsed tõendid lomitapiidi kohta on piiratud ning hetkel puuduvad platseebo-kontrollitud kliinilised uuringud ravimi kohta. Ravimi registreerimise aluseks olevas avatud uuringus vähendas lomitapiid LDL-C taset umbes -50% võrra 26 nädala jooksul, tuginedes protokollil järgsele populatsiooni analüüsile (n=23), kasutades keskmist annust 40 mg/päevas [58]. LDL-C muutus ravikavatsuslikus populatsioonis oli -40,1% (95% CI, -51,5% kuni -28,7%) [66]. Päriselu tõendite kohaselt on lomitapiidiga rohkem kogemusi, sealhulgas LOWER (*Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry*) Registri uuring [67] on üks kõige usaldusväärsemaid. Autorid raporteerisid, et LDL-C taseme muutus oli -45,3% kuue kuu jooksul ravimit võtvate patsientide puhul, samas suur osa patsientidest kas katkestas ravi või vajas annuse vähendamist. Võrdluseks oli võetud sama ajavahemiku kogu LOWER-i patsiendid, kus LDL-C muutus -33,9% ning nendest kaks kolmandikku (42 patsienti 63-st) ei kasutanud lomitapiidi. LOWER-i üheksa aasta andmed, mis esitati 2024. aasta EAS kongressil, näitasid kogu registri populatsioonis umbes 40% vähenemist LDL-C tasemes (keskmine kokkupuute aeg oli 38,5 kuud), kuid tõid ka esile, et ravivastus on väga varieeruv [68].

Lomitapiidiga seotud kõrvaltoimed ja maksafunktsiooni jälgimise vajalikkus eluaja jooksul

Lomitapiidi taluvusega on seotud mitmed probleemid. Uuringus teatas 93% (27/29-st) ravitud patsientidest seedetrakti kõrvaltoimetest [69]. Lomitapiidiga on seotud olulised annusepiirangutega ohutusprobleemid, sealhulgas kõrge seedetrakti kõrvaltoimete ja maksafunktsiooni häirete määr, nagu maksasteatoos ja tõusnud maksafunktsiooni ensüümide tase [69]. Seetõttu ei saavuta mõned lomitapiidiga ravitud patsiendid maksimaalset lipiide langetavat efekti [70]. Kuna lomitapiid metaboliseerub läbi CYP3A4 ja on tundlik selle isosüümi inhibiitorite või indutseerijate suhtes, on olemas potentsiaal kliiniliselt oluliste ravimite vaheliste koostoimete tekkeks, sealhulgas ravimi kooskasutamisel statiinidega [54].

Pikaajaline ravi lomitapiidiga on seostatud seerumi aminotransferaaside taseme kõikumiste ja maksarasva kogunemisega. Mõnedes juhtumites tõusis maksarasva sisaldus baasväärtustelt <2% kuni 10%–40%-ni, mis viitab sellele, et lomitapiid on "tõenäoline kliiniliselt olulise maksakahjustuse põhjus" [71]. LOWERi uuringu üheksa aasta andmete järgi oli umbes 21% patsientidestalaniini aminotransferaas (ALT)/aspartaadi aminotransferaas (AST) tasemed üle kolme korra normaalse ülemise piiri (ULN) ja 11% patsientidest üle viie korra üle normaalse ülemise piiri [68]. Kuigi registriandmed näitavad, et maksasteatoosiga patsientidel ei ole täheldatud tsirroosi arengut [72], ei arvestata see sealhulgas patsientidega, kes on pidanud lomitapiidi ravi katkestama maksafunktsiooni häirete tõttu.

Lomitapiidi tarvitavad patsiendid peavad järgima ranget dieeti, mis võib negatiivselt mõjutada nende elukvaliteeti (QoL).

Lomitapiidil on Ameerika Ühendriikides lisatud nn *black box* hoiatus ja kehtestatud on Riski hindamise ja riskist hoidumise programm (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy programm*) [12,73].

Euroopas kohaldatakse täiendavat järelvalvet, nõudes täiendavat jälgimist regulaarsete vereanalüüside ja iga-aastase piltidiagnostika abil [74].

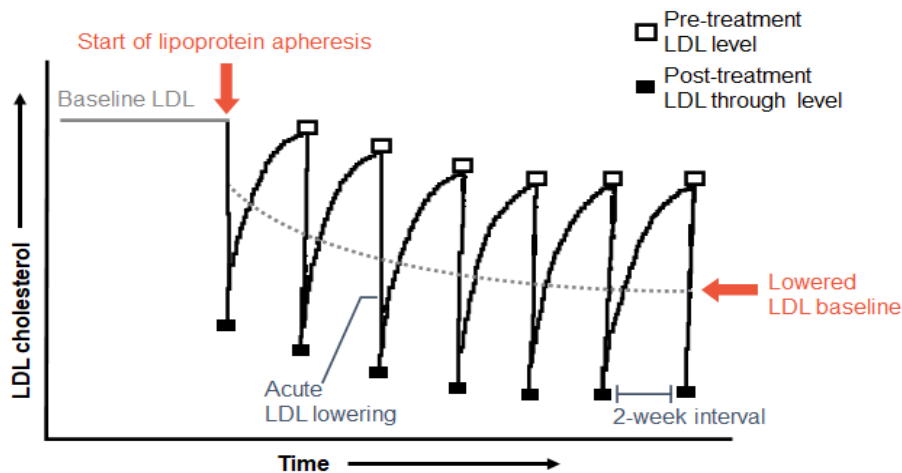
Kuigi elustiili muutused on soovitatavad kõigile HoFH patsientidele, nõuab lomitapiid täiendavaid toitumispiiranguid ja toidulisandeid, eeldades, et patsiendid peaksid enne ravi ja ravi ajal järgima toitumishooldamist ning järgima dieeti, mis annab vähem kui 20% energiat rasvadest [75]. Need ettevaatusabinõud on vajalikud maksasteatoosi riski piiramiseks [76].

Mitte-farmakoloogiline ravi (LDL aferees)

LDL aferees on invasiivne, ressursi mahukas ja aeganõudev protseduur, mis vajab sagedast rakendamist, et saavutada püsiv LDL-C taseme langus.

LDL aferees, on sageli vajalik farmakoloogilise ravi lisana, et saavutada LDL-C eesmärgid HoFH ravi käigus [77]. LDL aferees on invasiivne protseduur, mis koosneb ekstrakorporaalsest ravist, kus patsiendi veri eemaldatakse kehast ja juhitakse läbi filtreerimiseadme. Veres esinevad ebasoovitavad lipoproteiini elemendid, sealhulgas LDL-C, eemaldatakse [78].

Kuigi LDL aferees saavutab tavaliselt HoFH patsientidel 30–40% kiire languse LDL-C tasemes [79], ei suudeta seda langust püsivalt hoida ning LDL-C tasemed taastuvad 1–2 nädala jooksul peaaegu algtasemeni [80]. Seetõttu ei paku LDL aferees HoFH patsientidele püsivat kliinilist kasu ning seda tuleb teostada sageli (igal nädalal või iga kahe nädala tagant), iga raviseansi kestus on 2–4 tundi [81], mis muudab selle aeganõudvaks ja ressursside mahukaks protseduuriks [80]. LDL afereesi ajutist toimet illustreerib allolev joonis.



Joonis 7. Madala tihedusega LDL afereesi möödumise toime

Lühendid: LDL, madala tihedusega lipoproteiin; LDL-C, madala tihedusega lipoproteiin-kolesterool

Stiliseeritud kujutis LDL afereesi mõjust LDL-C tasemele, mis näitab kontsentratsiooni langust pärast ravi ja naasmist ligikaudu ravieelsetele tasemetele. Aja jooksul ei taastu LDL-C tase algele lähtejoonele [79].

Allikas: Thompson jt. uuring [80].

Evkeeza® (evinakumab) on uus, esimene oma raviklassis, inimese monoklonaalne antikeha, mis seondub ja inhibeerib ANGPTL3 valguga, mis mängib olulist rolli lipiidide ainevahetuses.

Evkeeza® (evinakumab) on uus, esimene oma raviklassi sihtmärgistatud ravi HoFH jaoks. See on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha ja esimene ning ainus heaks kiidetud ravi HoFH

jaoks, mis avaldab terapeutilist toimet, seondudes spetsiifiliselt ANGPTL3 valguga ja inhibeerides seda [82].

ANGPTL3 inhibeerimine põhjustab olulist LDL-C taseme langust läbi mehhanismi, mis ei sõltu LDLR funktsioonist, tagades laia toimespektri kõigi HoFH genotüüpide ja LDLR funktsionaalsuse tasemete puhul.

Oluline on, et Evkeeza® (*evinakumab*) toimemehhanism soodustab väga madala tihedusega lipoproteiini (VLDL) töötlemist ja eemaldamist enne LDL moodustumist, seega on see sõltumatu LDLR-st, mis on HoFH patsientidel sageli defektne või puudub. Paljud senised HoFH raviks kasutatavad ravimid toimivad LDLR-mehhanismil ja seetõttu on neil vähenenud toime retseptor-defitsiidi korral. Erinevalt neist ravimitest on Evkeeza® (*evinakumab*) efektiivne HoFH patsientidel sõltumata genotüübist.

Evkeeza® (*evinakumab*) kord kuus infusioon võib parandada ravijärgimist.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Evkeeza® (*evinakumab*) efektiivsus ja ohutus on tõendatud seni suurimas platseebokontrollitud uuringus, mis on läbi viidud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (HoFH) patsientide seas.

Tabel 3 Evkeeza® (*evinakumab*) peamiste uuringute ülevaade esitab Evkeeza® (*evinakumab*) efektiivsust ja ohutust toetavate III faasi uuringute kokkuvõtte.

Tabel 3 Evkeeza® (*evinakumab*) peamiste uuringute ülevaade

	Uuring R1500-CL-1629 (ELIPSE-HoFH) (keskne) [61,83]	Uuring R1500-CL-1719 (pikaajaline) [84]	Uuring R1500-CL-17100 (pediaatriline) [85]
Uuringu pealkiri	Randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud paralleelrühmadega uuring evinakumabi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (HoFH) patsientidel (ELIPSE-HoFH).	Avatud uuring evinakumabi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel.	Kolmeosaline, ühesuunaline, avatud uuring evinakumabi efektiivsuse, ohutuse ja farmakokineetika hindamiseks homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga pediatrilistel patsientidel.
Uuringu disain	Kaheosaline 3. faasi uuring, mis hõlmas randomiseeritud platseebokontrollitud topeltpimedat raviperioodi (DBTP) ja ühesuunalist avatud raviperioodi (OLTP).	Kolmanda faasi pikaajaline avatud jätku-uuring	Osa A: 1b. faasi ühe ravirühma, ühe annuse, avatud PK/PD uuring. Osa B: 3. faasi ühe ravirühma, avatud efektiivsuse ja ohutuse uuring.

			Osa C: 3. faasi jätku-uuring patsientidele, kes lõpetasid osa A või osa B.
Populatsioon	Patsiendid vanuses ≥12 aastat, kellel on geneetiliste või kliiniliste kriteeriumide alusel diagnoositud homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (HoFH) ja kes saavad stabiilset lipiidide taset langetavat ravi vastavalt vajadusele (n=65 randomiseeritud)	Patsiendid vanuses ≥12 aastat, kellel on geneetiliste või kliiniliste kriteeriumide alusel diagnoositud homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (HoFH) ja kes saavad stabiilset lipiidide taset langetavat ravi. Patsiendid kaasati kas 2. faasi tõenduspõhise uuringust (R1500-CL-1331), peamisest ELIPSE-HoFH uuringust või olid uued patsiendid (Evkeeza® [evinakumab] ravi saanud patsiendid). (n=116 kaasatud)	Patsiendid vanuses 5 kuni 11 aastat, kellel on geneetiliste või kliiniliste kriteeriumide alusel diagnoositud homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (HoFH) ja kes saavad mistahes lipiidide taset langetavate ravimite kombinatsiooni. (n=20 ravitud C osas [n=6 A osast ja n=14 B osast])
Interventsioon	DBTP: Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W (n=43) OLTP: Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W (n=64)	Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W (n=116)	Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W (n=6 uuringu A osas, n=14 in part B, n=20 in part C)
Võrdlusravi	DBTP: Platseebo IV Q4W (n=22)	Puudub (ühe rühmaga uuring)	Puudub (ühe rühmaga uuring)
Uuringu kestus	DBTP: 24 nädalat OLTP: 24 nädalat Jälgimine: 24 nädalat (patsientidel, kes ei liitunud pikaajalise uuringuga R1500-CL-1719)	Raviperiood: kuni 192 nädalat	Part A raviperiood: 16 nädalat Part B raviperiood: 24 nädalat Part C raviperiood: 48 nädalat
Valitud tulemusnäitajad	Esmane: LDL-C protsentuaalne muutus baastasemelt 24. nädalaks. Teisesed: Protsentuaalne muutus ApoB, mitte-HDL-C, üldkolesterooli (TC), triglütseriidide (TG) ja Lp(a) tasemetes baastasemelt 24. nädalaks. Osalejate osakaal, kellel on ≥30% ja ≥50% LDL-C langus 24. nädalaks. Ohutuse näitajad, sealhulgas ravimi	Esmane: Ohutuse näitajad, sh ravimi kõrvaltoimete (TEAs) esinemissagedus. Teisesed: Muudatused lipiidide parameetrites, mida täheldati Evkeeza® (evinakumab) ravi ajal patsientidel, kes said Evkeeza® (evinakumab) ravi esmakordselt käesolevas uuringus (Uued Evkeeza® patsiendid) ning patsientidel, kes on varem saanud Evkeeza®	Esmane: A osa Evkeeza PK parameetrid, sh C _{max} , AUC ja t _{1/2} Teisesed: A osa Kõrvaltoimed, ohutus Esmane: B osa LDL-C protsendiline muutus 24. nädalal võrreldes algtasemega Teisesed: B osa ApoB, mitte-HDL-C, TC ja Lp(a) protsendiline muutus

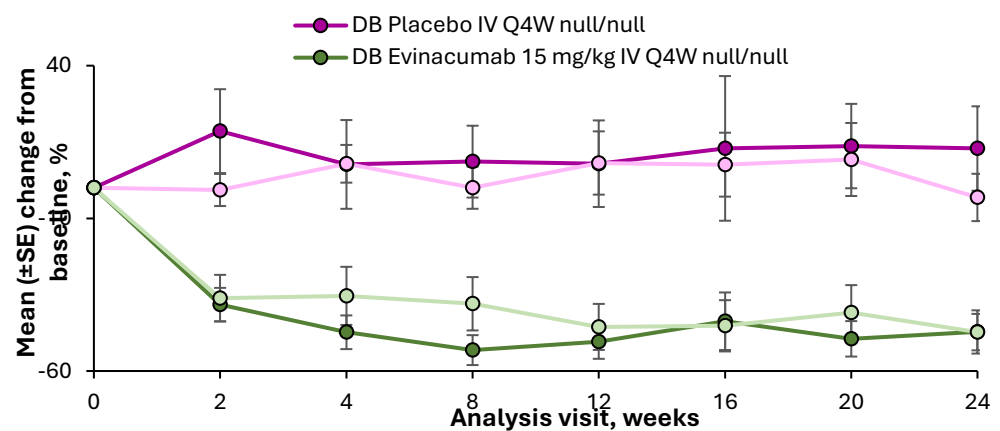
	kõrvaltoimete (TEAEs) esinemissagedus.	(evinakumab) ravi (Jätkavad Evkeeza® patsiendid). Need muutused olid kooskõlas ELIPSE-HoFH uuringu esmaste ja teiseste tulemusnäitajatega.	<p>24. nädalal võrreldes algtasemega.</p> <p>Patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalal $\geq 50\%$ languse LDL-C tasemes.</p> <p>LDL-C protsendiline muutus 24. nädalal võrreldes algtasemega patsientidel, kellel on negatiivne/negatiivne ja null/null geneetilised variatsioonid.</p> <p>Kõrvaltoimed, ohutus.</p> <p>Part C (uurimuslik)</p> <p>LDL-C, ApoB, mitte-HDL-C, TC, ja Lp(a) protsendiline muutus läbi aja.</p>
<p>Lühendid: ADA, ravimivastane antikeha; AE, kõrvaltoime; AUC, plasmakontsentratsiooni aja kõvera alune ala; Cmax, maksimaalne kontsentratsioon; DBTP, topeltpime raviperiood; HoFH, homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia; IV, intravenoosne; LDL-C, madala tihedusega lipoproteiini kolesterool; LLT, lipiidide taset langetab ravi; Lp(a), lipoproteiin a; mitte-HDL-C, mitte-suure tihedusega lipoproteiini kolesterool; OLTP, avatud sildiga raviperiood; PD, farmakodünaamiline; PK, farmakokineetiline; Q4W, iga 4 nädala järel; SAE, tõsine kõrvaltoime; t1/2, poolväärtusaeg; TC, üldkolesterool; TEAE, raviga seotud kõrvaltoime; TG, triglütseriidid.</p>			
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>			
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide loikes</p>	<p>Uuring R1500-CL-1629 (ELIPSE-HoFH) (keskne) [61,83]</p> <p>Patsiendid vanuses ≥ 12 aastat, kellel on HoFH diagnoositud geneetiliste või kliiniliste kriteeriumide alusel ning kes saavad stabiilset lipiide langetavat ravi.</p> <p>Randomiseeriti 65 patsienti.</p>		
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Topeltpime raviperiood (DBTP, <i>double blind treatment period</i>): Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W (n=43)</p> <p>Avatud raviperiood (OLTP, <i>open label treatment period</i>): Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W (n=64)</p>		
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>DBTP: Platseebo IV Q4W (n=22)</p>		

<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>DBTP: 24 nädalat OLTP: 24 nädalat Jälgimine: 24 nädalat (patsiendid, kes ei jätkanud pikaajalises uuringus R1500-CL-1719)</p>																											
<p>4.2.5 Esmase tulemusnäitaja</p>	<p>LDL-C protsendiline muutus 24. nädalal võrreldes algväärtusega.</p>																											
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>12-aastastel ja vanematel HoFH patsientidel, tagab Evkeeza® (evinakumab), kui seda kasutatakse koos taustaraviga, umbes 50%-lise LDL-C taseme langetamiseni võrreldes platseeboga, 6 kuu pärast kõigis HoFH patsiendipopulatsioonides, sõltumata nende genotüübist ja LDL retseptori (LDLR) funktsioonist.</p> <p>LDL-C vähenemine on seotud südame-veresoonkonna haiguse (CVD) progresseerumise aeglustumisega, vähendatud CVD sündmuste riskiga, CVD-ga seotud suremuse ja üldsureduse riski vähenemisega [3,5,6], ja see on HoFH patsientide ravi üldine eesmärk.</p> <p>ELIPSE-HoFH topeltpimedas platseebo kontrollitud uuringus (DBTP) üle 12-aastastel ja vanematel HoFH patsientidel näitas Evkeeza® (evinakumab) 24. nädalaks olulist ja kliiniliselt tähenduslikku LDL-C taseme vähenemist võrreldes platseeboga.</p> <p>Evkeeza® (evinakumab) ravigruppi kuuluvate patsientide keskmine absoluutne muutus LDL-C tasemes võrreldes platseeboga oli -49,0% (95% usaldusvahemik, -65,0% kuni -33,1%, p<0,001) (Joonis 8) [61].</p> <div data-bbox="475 1308 1433 1809" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Data for Joonis 8: LDL-C Protsentuaalne vähimruutude keskmine (±SE) muutus ja (B) absoluutne vähimruutude (±SE) muutus ELIPSE uuringu topeltpimedas raviperioodi jooksul</caption> <thead> <tr> <th>Analysis visit, weeks</th> <th>Placebo IV Q4W (%)</th> <th>Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>~2</td> <td>~-35</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>~8</td> <td>~-40</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>~3</td> <td>~-45</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>~10</td> <td>~-48</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>~12</td> <td>~-45</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>~10</td> <td>~-45</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>~2</td> <td>~-49</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Joonis 8. LDL-C Protsentuaalne vähimruutude keskmine (±SE) muutus ja (B) absoluutne vähimruutude (±SE) muutus ELIPSE uuringu topeltpimedas raviperioodi jooksul</p> <p>Lühendid: IV, intravenoosne; LDL-C, madala tihedusega lipoproteiini kolesterool; LS, vähimruudud; Q4W, iga 4 nädala järel; SE, standardviga.</p>	Analysis visit, weeks	Placebo IV Q4W (%)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (%)	0	0	0	2	~2	~-35	4	~8	~-40	8	~3	~-45	12	~10	~-48	16	~12	~-45	20	~10	~-45	24	~2	~-49
Analysis visit, weeks	Placebo IV Q4W (%)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (%)																										
0	0	0																										
2	~2	~-35																										
4	~8	~-40																										
8	~3	~-45																										
12	~10	~-48																										
16	~12	~-45																										
20	~10	~-45																										
24	~2	~-49																										

Allikas: Raal jt[61]

LDL-C vähenes ELIPSE-HoFH DBTP uuringus pärast Evkeeza® (evinakumab) ravi, sõltumata patsientide mutatsioonistaatusest, sealhulgas kõige raskemini ravitavatel patsientidel, kellel on null/null või negatiivne/negatiivne variatsioon. See eristab Evkeeza® (evinakumab) paljuski teistest HoFH raviks kasutatavatest ravimitest, millel on LDLR-põhine mehhanism, mis vähendab viimaste efektiivsust retseptor-defitsiidiga patsientidel.

ELIPSE-HoFH DBTP alarühma analüüs leidis, et ravi evinakumabiga tagas 24. nädalaks ligikaudu -50% keskmise muutuse LDL-C tasemes võrreldes algväärtusega, nii null/null variatsioonidega patsientidel kui ka negatiivne/negatiivne variatsioonidega patsientidel (Joonis 9)[61].



Joonis 9. Protsentuaalne keskmine (\pm SE) muutus madala tihedusega lipoproteiini kolesterooli tasemes baasväärtusest ELIPSE uuringu topeltpimedas raviperioodi jooksul LDLR-i ja LDLRAP1 alleelide null/null mutatsiooni staatuse järgi

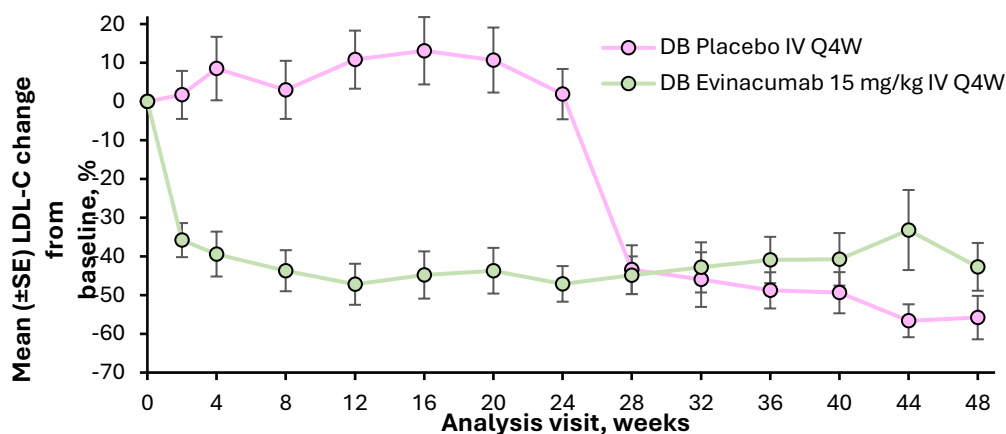
Lühendid: DB, topeltpime; E, evinakumab; IV, intravenoosne; LDL-C, madala tihedusega lipoproteiini kolesterool; P, platseebo; Q4W, iga 4 nädala järel; SE, standardviga.

Allikas: ELIPSE kliiniline uuringu aruanne [85]

Evkeeza® (evinakumab) on efektiivne LDL-C taseme vähendamisel sõltumata patsientide taustal olevast lipiide langetavast ravist. ELIPSE DBTP alarühma analüüs näitas, et patsientidel, kes said ravi evinakumabiga, oli keskmine muutus LDL-C tasemes alates algväärtusest kuni 24. nädalani umbes -50%, sõltumata taustal olevatest lipiide langetavast ravimitest (esetimiib, PCSK9 inhibiitor, lomitapiid või LDL aferees).

ELIPSE uuringu OLTP faasis oli 48. nädalaks Evkeeza® (evinakumab) ravigrupi (n=44) LDL-C keskmine protsentuaalne muutus alates algväärtusest -42,70%. Patsientidel, kes said Evkeeza® (evinakumab) ravi 24. nädalast alates (n=20) topeltpimedas platseebo-grupis, oli LDL-C keskmine protsentuaalne muutus alates algväärtusest 48. nädalaks -55,80% (Joonis 10)[83]. Seega tõestati

Evkeeza® (evinakumab) pikaajalist efektiivsust LDL-C vähendamisel [83]. Seega tõestati **Evkeeza®** (evinakumab) pikaajalist efektiivsust LDL-C vähendamisel.

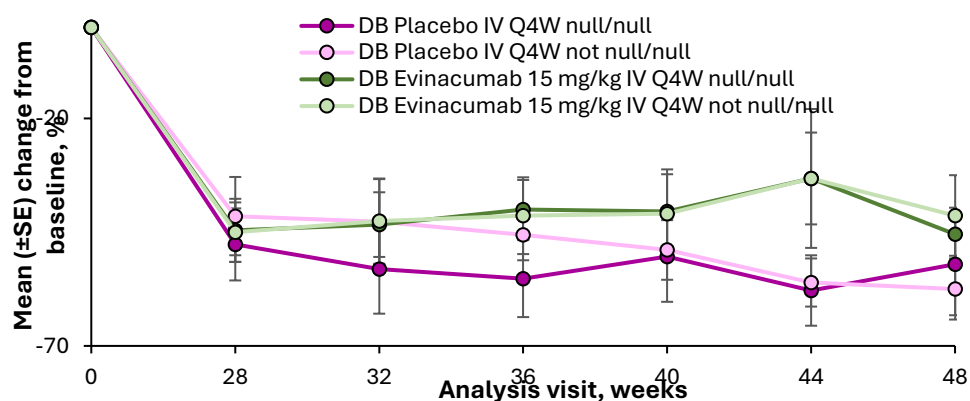


Joonis 10. Protsentuaalne keskmine (\pm SE) muutus madala tihedusega lipoproteiini kolesteroolis ajas ELIPSE uuringu topeltperioodi ja avatud uurimisperioodi jooksul

Lühendid: DB, topeltperiood; IV intravenoosne; LDL-C, madala tihedusega lipoproteiini kolesterool; Q4W, iga 4 nädala järel; SE, standardviga.

Allikas: Raal et al [83]

Nagu ka 24-nädalase andmete puhul ELIPSE DBTP uuringus, ilmnes pikaajaline efektiivsus evinakumabiga ELIPSE OLTP uuringus sõltumata patsientide genotüübist (sh null/null või mitte null/null variatsioonid) või taustal olevast lipiidide langetavast ravist (esetimiib, PCSK9 inhibiitor, lomitapiid või LDL aferees). Patsientidel, kes vahetasid platseebo evinakumabi vastu OLTP jooksul, esines LDL-C vähenemine alates algväärtusest kuni 48. nädalani, nädalani, mis oli sarnane evinakumabi rühma DBTP jooksul täheldatud vähenemistega (null/null: -52,06%; mitte null/null: -57,50%) [86]. Patsientidel, kes jätkasid evinakumabi ravi OLTP-s, säilisid DBTP jooksul täheldatud vähenemised kuni 48. nädalani (null/null: -45,45%; mitte null/null: -41,33%) (Joonis 11)[83].

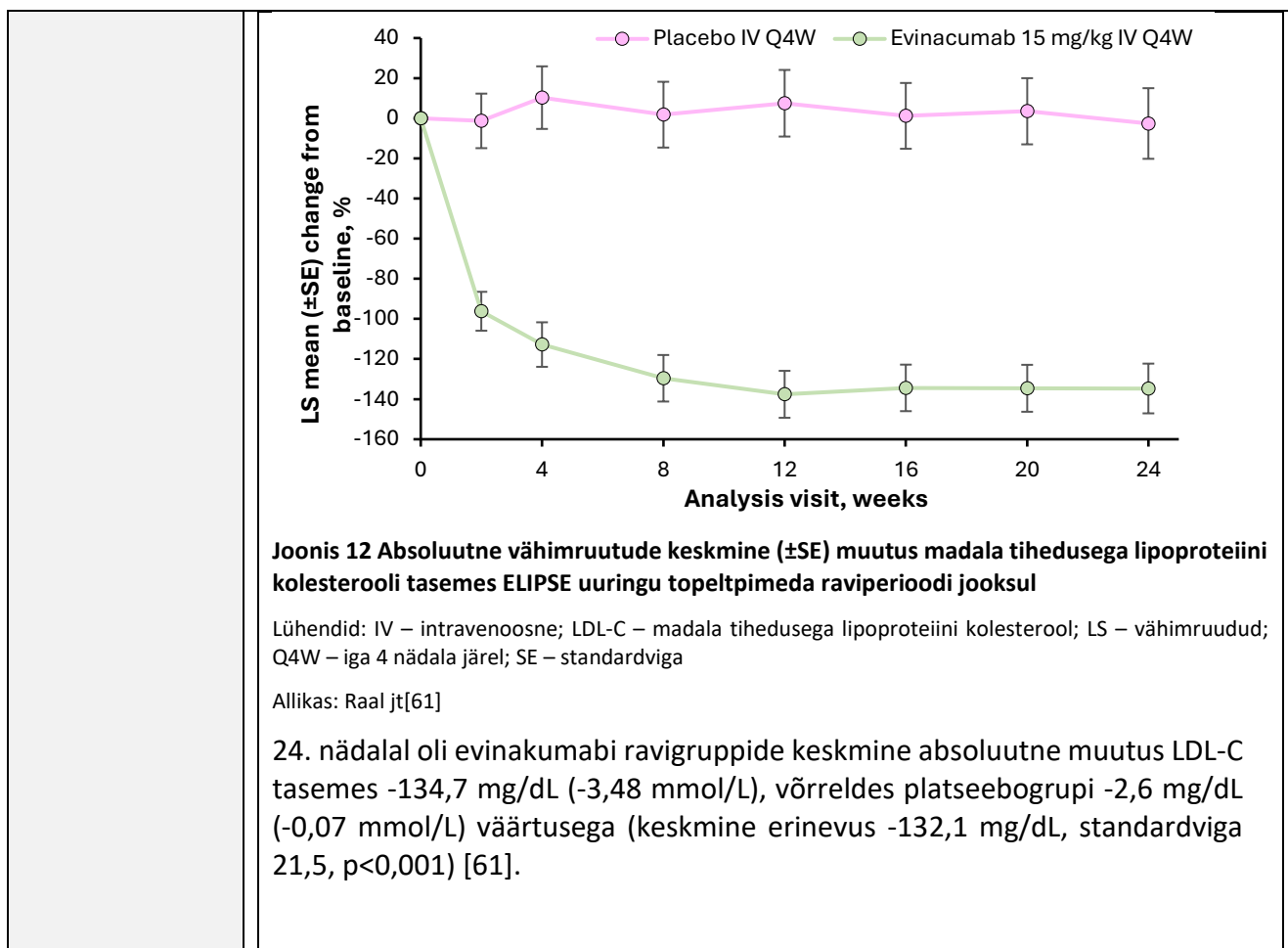


Joonis 11. Protsentuaalne keskmine (\pm SE) muutus algväärtusest madala tihedusega lipoproteiini kolesteroolis algtasemest ELIPSE uuringu avatud raviperioodi jooksul, sõltuvalt null/null mutatsiooni seisundist nii LDLR kui LDLRAP1 alleelides

Lühendid: DB – topeltperiood; E – evinakumab; IV – intravenoosne; LDLR – geen, mis kodeerib madala tihedusega lipoproteiini retseptorit; LDLRAP1 – geen, mis kodeerib madala tihedusega lipoproteiini retseptori adaptorvalgu 1; P – platseebo; Q4W – iga 4 nädala järel; SE – standardviga

Allikas: ELIPSE avatud raviperioodi kliinilise uuringu aruanne[87]

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>	<p>Teised eesmärgid:</p> <p>LDL-C, ApoB, non-HDL-C, TC, TG ja Lp(a) protsendimuutus alates algväärtusest kuni 24. nädalani</p> <p>Proportsioon osalejatest, kellel on $\geq 30\%$ ja $\geq 50\%$ vähenemine LDL-C-s 24. nädalaks</p> <p>Ohutuse, sealhulgas kõrvaltoimete esinemissagedus</p>																														
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Enamik inimesi, kes saavad Evkeeza® (evinakumab) ravi, kogevad LDL-C taseme vähemalt 50%st vähenemist</p> <p>Evkeeza® (evinakumab) ravi tagas olulise paranemise võrreldes platseeboga teisest eesmärkides, mis on kokku võetud Tabel 4. Suurem osa 12-aastaseid ja vanemaid patsiente evinakumabi rühmas saavutas $\geq 30\%$ ja $\geq 50\%$ vähenemise LDL-C-s, LDL-C < 100 mg/dL ja LDL-C < 70 mg/dL, võrreldes platseeboga [61]. R1500-CL-17100 laste uuringus oli nädalaks 24 Evkeeza® (evinakumab) raviga vähemalt 50% vähendatud LDL-C-ga patsientide osakaal suurem kui ELIPSE DBTP-s (79% võrreldes 56%) [87], kinnitades veelgi Evkeeza® (evinakumab) efektiivsust kõigis vanusegruppides.</p> <p>Tabel 4 Teiseste eesmärkide tuelmused algtasemelt kuni 24. nädalani ELIPSE uuringu topelpimedal raviperioodil</p> <table border="1" data-bbox="443 1003 1492 1415"> <thead> <tr> <th></th> <th>Platseebo IV Q4W (n=22)</th> <th>Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W (n=43)</th> <th>Šansside suhe (OR)</th> <th>95% CI</th> <th>p-väärtus^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDL-C $\geq 30\%$ langus</td> <td>18%</td> <td>84%</td> <td>25,2</td> <td>5,7-110,5</td> <td>$< 0,001$</td> </tr> <tr> <td>LDL-C $\geq 50\%$ langus</td> <td>5%</td> <td>56%</td> <td>24,2</td> <td>3,0-195,6</td> <td>0,003</td> </tr> <tr> <td>Osakaal, LDL-C < 100 mg/dL</td> <td>23%</td> <td>47%</td> <td>5,7</td> <td>1,3-24,9</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Osakaal, LDL-C < 70 mg/dL</td> <td>4,5%</td> <td>27,9%</td> <td>20,9</td> <td>1,6-276,8</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lühendid: CI, usaldusintervall; IV, intravenoosne; LDL-C, madala tihedusega lipoproteiini kolesterool; NA, mittekohaldatav; OR, šansside suhe (<i>odds ratio</i>); Q4W, iga 4 nädala järel.</p> <p>^ap-väärtus põhineb šansside suhtel</p> <p>Allikas: Raal et al [61]</p>		Platseebo IV Q4W (n=22)	Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W (n=43)	Šansside suhe (OR)	95% CI	p-väärtus ^a	LDL-C $\geq 30\%$ langus	18%	84%	25,2	5,7-110,5	$< 0,001$	LDL-C $\geq 50\%$ langus	5%	56%	24,2	3,0-195,6	0,003	Osakaal, LDL-C < 100 mg/dL	23%	47%	5,7	1,3-24,9	NA	Osakaal, LDL-C < 70 mg/dL	4,5%	27,9%	20,9	1,6-276,8	NA
	Platseebo IV Q4W (n=22)	Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W (n=43)	Šansside suhe (OR)	95% CI	p-väärtus ^a																										
LDL-C $\geq 30\%$ langus	18%	84%	25,2	5,7-110,5	$< 0,001$																										
LDL-C $\geq 50\%$ langus	5%	56%	24,2	3,0-195,6	0,003																										
Osakaal, LDL-C < 100 mg/dL	23%	47%	5,7	1,3-24,9	NA																										
Osakaal, LDL-C < 70 mg/dL	4,5%	27,9%	20,9	1,6-276,8	NA																										



<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppi de lõikes</p>	<p>Uuring R1500-CL-1719 (pikaajaline) [84]</p> <p>Patsiendid, kes on vanemad kui 12 aastat, kellel on HoFH, diagnoositud geneetiliste või kliiniliste kriteeriumide järgi ning kes saavad stabiilset LLT-d, kui see on asjakohane. Patsiendid, kes olid registreeritud faasi 2 tõendusmaterjalide uuringus (R1500-CL-1331), ELIPSE-HoFH uuringus või uued (Evkeeza® [evinakumab] ravimi kohta naiivsed) patsiendid. (n=116 registreeritud)</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W (n=116)</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Puudub (ühe rühmaga uuring)</p>

4.2.4 Uuringu pikkus	Raviperiood: kuni 192 nädalat
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Ohutus, sealhulgas TEAEde esinemissagedus.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Ohutus tulemused on lahti kirjeldatud punktis 4.3.1
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Muudatused lipiidide parameetrites, mis on täheldatud evinakumabi ravi käigus patsientidel, kes said evinakumab ravi esmakordselt (uus Evkeeza® grupp) ja patsientidel, kes olid varem saanud evinakumab ravi (jätkuv Evkeeza® grupp).
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Patsientidel, kelle vanus on ≥ 12 aastat, näitab Evkeeza® (evinakumab) 120 nädala jooksul püsivat LDL-C vähenemist kõigil HoFH patsientidel, sõltumata taustteraapiast ja genotüübist.</p> <p>Evkeeza® (evinakumab) püsiv LDL-C vähenemine vähemalt 120 nädala jooksul on tõestatud pikaajalises, avatud, ühesuunalises uuringus R1500-CL-1719.</p> <p>Oluline on, et Evkeeza® (evinakumab) efektiivsus LDL-C vähendamisel püsib pikaajaliselt. Seda on tõestatud ≥ 12-aastastel patsientidel ELIPSE uuringu OLTP-s (kus patsientidel oli võimalus saada sama Evkeeza® (evinakumab) raviskeemi, mis kasutati DBTP-s, veel 24 nädalat) ja pikaajalises, avatud uuringus R1500-CL-1719, mille avaldas Gaudet et al [88].</p> <p>≥ 12-aastased patsiendid võisid uuringusse siseneda otse—ilma eelneva osalemiseta Evkeeza® (evinakumab) uuringus (Uued Evkeeza® grupis)—või pärast Evkeeza® (evinakumab) saamist ELIPSE uuringus või faasi 2 uuringus R1500-CL-1331 (Jätkavad Evkeeza® grupis).</p> <p>Uuringus R1500-CL-1719 seostus Evkeeza® (evinakumab) kohe ja olulise LDL-C taseme vähenemisega pärast manustamist, mis püsis vähemalt 120. nädalani nii Uue Evkeeza® grupis kui ka Jätkava Evkeeza® grupis. Ühendatud kogu Evkeeza® grupis oli LDL-C keskmine protsendiline muutus algväärtusest -43,6% 24. nädalal, -43,9% 48. nädalal ja -33,1% 120. nädalal [87,88].</p> <p>Uuring R1500-CL-1719 leidis samuti, et Evkeeza® (evinakumab) on pikaajalise toimega kõigi ≥ 12-aastaste HoFH-patsientide seas.</p> <p>Nagu ELIPSE DBTP ja OLTP uuringutes, tagas Evkeeza® (evinakumab) ravi ka R1500-CL-1719 uuringu populatsioonis statistiliselt ja kliiniliselt olulise LDL-C vähenemise, sõltumata mutatsioonistaatuse tüübist, sealhulgas kõige raskemini ravitavates patsientides, kellel esinevad negatiivsed/negatiivsed ja null/null variatsioonid.</p> <p>Kogu uuringu populatsioonis oli null/null variatsiooniga 13 patsiendi keskmine protsendiline muutus LDL-C-st algväärtusest 120. nädalaks -49,02%, ja</p>

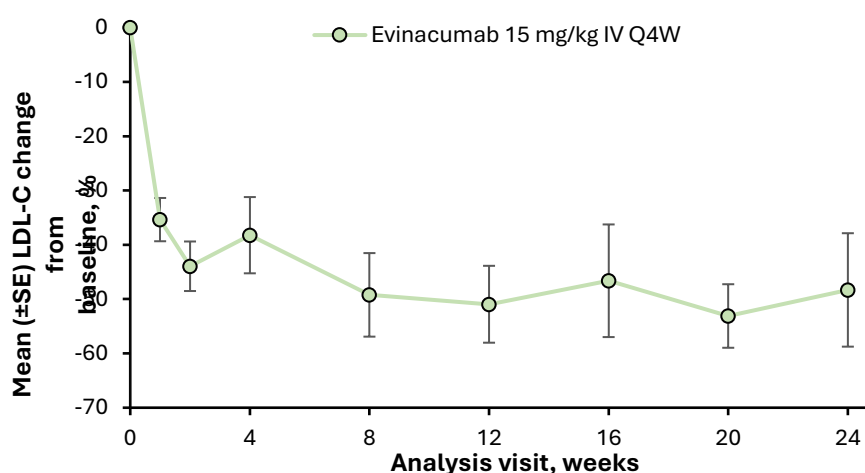
	negatiivne/negatiivne variatsiooniga 11 patsiendi keskmine protsendiline muutus oli -44,35% [86]. Evkeeza® (evinakumab) ravi kogu populatsioonis tõi kaasa ka LDL-C keskmise vähenemise algväärtusest, sõltumata taustal kasutatavast LLT-st (statiinid, PCSK9 inhibiitor, esetimiib, lomitapiid või aferees) [86,88].
--	--

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Uuring R1500-CL-17100 (pediaatriline) [85,89] Patsiendid vanuses 5 kuni 11 aastat, kellel on HoFH, diagnoositud geneetiliste või kliiniliste kriteeriumide järgi ja kes saavad mis tahes kombinatsiooni LLT-st (n=20 raviti osas C [n=6 osast A ja n=14 osast B])
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV iga 4 nädala järel (n=6 osas A, n=14 osas B, n=20 osas C).
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Puudub (üksikgrupp).
4.2.4 Uuringu pikkus	Osa A raviperiood: 16 nädalat Osa B raviperiood: 24 nädalat Osa C raviperiood: 48 nädalat
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Osa A Evkeeza® (evinakumab) farmakokineetilised parameetrid, sealhulgas C _{max} , AUC ja t _{1/2} Antud taotluses ei kajasta: Osa B LDL-C protsendiline muutus 24. nädalal võrreldes algväärtusega.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Evkeeza® (evinakumab) on tõhus LDL-C taseme langetamisel 5–11-aastastel HoFH patsientidel. 6 kuu jooksul väheneb LDL-C tase umbes 50% võrra. R1500-CL-17100 lasteuuringus oli nädalaks 24 Evkeeza® (evinakumab) raviga vähemalt 50% vähenenud LDL-C-ga patsientide osakaal suurem kui ELIPSE DBTP-s (79% võrreldes 56%) [87], kinnitades veelgi Evkeeza® (evinakumab) efektiivsust kõigis vanusegruppides.

Evkeeza® (evinakumab) on tõhus ka noorematel patsientidel, mis on oluline kliiniline järeldus, kuna HoFH esineb varases eas ja lastel on praegu vähe ravivõimalusi. Ühe rühmalises R1500-CL-17100 lasteuuringus (5–11-aastased patsiendid) saavutati sarnased tulemused nagu ELIPSE uuringus.

Evinakumab on heaks kiidetud HoFH raviks lisaks dieedile ja teistele LDL-C sisaldust langetavatele ravimitele 5-aastastel ja vanematel lastel nii Euroopas kui ka USA-s.

Evkeeza® (evinakumab) R1500-CL-17100 lasteuuringu osas B saavutati LDL-C keskmine protsendimuutus -48,31% (95% usaldusintervall, -68,8 kuni -27,8) 24. nädalal [85]. Seetõttu võib evinakumabi ravi alustamine varases eas oluliselt muuta haiguse kulgu lapspatsientide puhul.



Joonis 13. LDL-C protsendiline keskmine (\pm SE) muutus R1500-CL-17100 uuringu Osas B

Evkeeza® (evinakumab) vähendab LDL-C taset ka 6 kuu kuni 4 aasta vanustel patsientidel, näidates, et see on tõhus ravivõimalus patsientide kõigis vanuserühmades.

Esmased andmed viitavad sellele, et Evkeeza® (evinakumab) vähendab LDL-C taset ka 6 kuu kuni 4 aasta vanustel patsientidel, mis viitab sellele, et see on sobiv ravi kõigile HoFH patsientidele.

Evkeeza® (evinakumab) näitab püsivat LDL-C taseme langust 72 nädala jooksul 5–11-aastastel HoFH patsientidel.

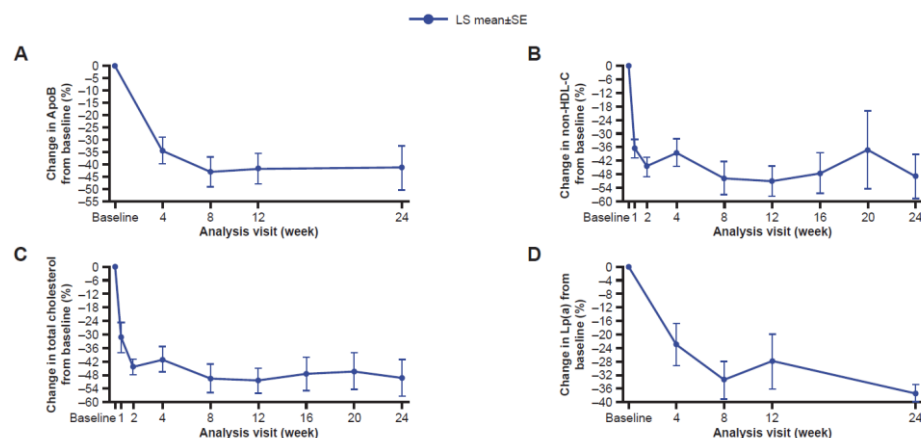
Evkeeza® (evinakumab) tõhusus LDL-C taseme püsivas langetamises on samuti tõestatud lastel, kes on 5–11-aastased. Ühe rühmalises R1500-CL-17100 lasteuuringus täheldati LDL-C taseme langust kuni 72 nädalat patsientidel, kellele manustati Evkeeza® (evinakumab).

Kuna uuringu valim oli väike ja uuringul oli suhteliselt keeruline ülesehitus (sisaldas 3 osa), oli LDL-C languse tase ajas varieeruv. Siiski vähenes keskmine LDL-C tase kõikidel ajavahemikel, ning keskmine protsendiline muutus LDL-C tasemes alates algtasemest kuni 72. nädalani oli -40,65% kogu populatsioonis (ühendatud osa B ja osa C)

	Evkeeza® (evinakumab) ravi saanud patsientidel (n=20)[85]. Seega on evinakumabi pikaajaline tõhusus lapspatsientidel tõendatud.																																
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Osa A</p> <p>TEAEde esinemissagedus ja muud ohutuse näitajad.</p> <p>Kajastatakse ohutuse peatükis</p> <p>Osa B</p> <p>Protsentuaalne muutus ApoB, mitte-HDL-C, TC ja Lp(a) tasemetes algväärtusest kuni 24. nädalani.</p> <p>Patsientide osakaal, kellel on $\geq 50\%$ vähenemine arvatud LDL-C tasemes 24. nädalal.</p> <p>Protsentuaalne muutus arvatud LDL-C tasemes algväärtusest kuni 24. nädalani patsientidel, kellel on negatiivsed/negatiivsed ja null/null variandid</p> <p>TEAEde esinemissagedus ja muud ohutuse muutujad.</p>																																
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Keskmine protsentuaalsed muutused algväärtusest 24. nädalal <i>evinakumabi</i> kasutamisel olid järgmistel parameetritel: apoB (–41,3%), mitte-HDL-C (–48,9%), kogukolesterool (–49,1%) ja Lp(a) (–37,3%) (Tabel 5, Joonis 14) . Lisaks näitas enamik patsientidest (78,6%), kes said evinakumabi ravi, $\geq 50\%$ vähenemist LDL-C tasemes 24. nädalaks võrreldes algväärtusega.</p> <p>Tabel 5 Esmaste ja teiseste eesmärkide kokkuvõte</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameeter</th> <th>Väärtus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Muudatus baasiandmetest nädalal 24 (Osas B, n=14)</td> </tr> <tr> <td>Peamine efektiivsuse näitaja, LDL-C, keskmine\pmSE, %</td> <td>–48.3\pm10.4</td> </tr> <tr> <td>Absoluutne LDL-C vähenemine, keskmine\pmSE, mg/dL</td> <td>131.9\pm30.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Teisejärgulised efektiivsuse näitajad, %</td> </tr> <tr> <td>ApoB, keskmine\pmSE</td> <td>–41.3\pm9.0</td> </tr> <tr> <td>Non-HDL-C, keskmine\pmSE</td> <td>–48.9\pm9.8</td> </tr> <tr> <td>Kokku kolesterool, keskmine\pmSE</td> <td>–49.1\pm8.1</td> </tr> <tr> <td>Lp(a), keskmine\pmSE, %</td> <td>–37.3\pm2.5</td> </tr> <tr> <td>Patsientide osakaal, kellel on $\geq 50\%$ vähenemine arvatud LDL-C tasemes</td> <td>78.6</td> </tr> <tr> <td colspan="2">LDL-C, keskmine\pmSE vastavalt retseptori tunnusele, %</td> </tr> <tr> <td>Defektne/defektne (n=5)</td> <td>–32.3\pm22.7</td> </tr> <tr> <td>Defektne/negatiivne (n=5)</td> <td>–66.6\pm4.4</td> </tr> <tr> <td>Negatiivne/negatiivne (n=4)</td> <td>–45.5\pm22.6</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Absoluutne muutus lipiidide parameetrites, keskmine\pmSE, mg/dL</td> </tr> <tr> <td>ApoB</td> <td>–70.8\pm63.4</td> </tr> </tbody> </table>	Parameeter	Väärtus	Muudatus baasiandmetest nädalal 24 (Osas B, n=14)		Peamine efektiivsuse näitaja, LDL-C, keskmine \pm SE, %	–48.3 \pm 10.4	Absoluutne LDL-C vähenemine, keskmine \pm SE, mg/dL	131.9 \pm 30.0	Teisejärgulised efektiivsuse näitajad, %		ApoB, keskmine \pm SE	–41.3 \pm 9.0	Non-HDL-C, keskmine \pm SE	–48.9 \pm 9.8	Kokku kolesterool, keskmine \pm SE	–49.1 \pm 8.1	Lp(a), keskmine \pm SE, %	–37.3 \pm 2.5	Patsientide osakaal, kellel on $\geq 50\%$ vähenemine arvatud LDL-C tasemes	78.6	LDL-C, keskmine\pmSE vastavalt retseptori tunnusele, %		Defektne/defektne (n=5)	–32.3 \pm 22.7	Defektne/negatiivne (n=5)	–66.6 \pm 4.4	Negatiivne/negatiivne (n=4)	–45.5 \pm 22.6	Absoluutne muutus lipiidide parameetrites, keskmine\pmSE, mg/dL		ApoB	–70.8 \pm 63.4
Parameeter	Väärtus																																
Muudatus baasiandmetest nädalal 24 (Osas B, n=14)																																	
Peamine efektiivsuse näitaja, LDL-C, keskmine \pm SE, %	–48.3 \pm 10.4																																
Absoluutne LDL-C vähenemine, keskmine \pm SE, mg/dL	131.9 \pm 30.0																																
Teisejärgulised efektiivsuse näitajad, %																																	
ApoB, keskmine \pm SE	–41.3 \pm 9.0																																
Non-HDL-C, keskmine \pm SE	–48.9 \pm 9.8																																
Kokku kolesterool, keskmine \pm SE	–49.1 \pm 8.1																																
Lp(a), keskmine \pm SE, %	–37.3 \pm 2.5																																
Patsientide osakaal, kellel on $\geq 50\%$ vähenemine arvatud LDL-C tasemes	78.6																																
LDL-C, keskmine\pmSE vastavalt retseptori tunnusele, %																																	
Defektne/defektne (n=5)	–32.3 \pm 22.7																																
Defektne/negatiivne (n=5)	–66.6 \pm 4.4																																
Negatiivne/negatiivne (n=4)	–45.5 \pm 22.6																																
Absoluutne muutus lipiidide parameetrites, keskmine\pmSE, mg/dL																																	
ApoB	–70.8 \pm 63.4																																

Non-HDL-C	-
Kokku kolesterool	-
Lp(a)	-40.6±40.5

Lühendid: Apo tähistab apolipoproteiini; HDL-C tähistab kõrge tihedusega lipoproteiinide kolesterooli; ITT tähistab kavatsus ravida (intention-to-treat); LDL-C tähistab madala tihedusega lipoproteiinide kolesterooli; Lp(a) tähistab lipoproteiini (a); SD tähistab standardhälvet; SE tähistab standardviga.



Joonis 14 Protsendimuutus (A) ApoB, (B) mitte-HDL-C, (C) kogu kolesteroolis ja (D) Lp(a) nädalal 24 (ITT populatsioon).

ApoB tähistab apolipoproteiini B; ITT, ravikavatsus grupp (intent-to-treat); LDL-C, madala tihedusega lipoproteiini kolesterool; Lp(a), lipoproteiin (a); mitte-HDL-C, mitte-kõrge tihedusega lipoproteiini kolesterool; ja SE, standardviga.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Evkeeza® (evinakumab) on hästi talutav ravi, pakkudes paljutõotavat valikut HoFH patsientidele, kes ei ole saavutanud LDL-C sihteesmärgi.

ELIPSE DBTP uuringus olid Evkeeza® (evinakumab) ja platseebo rühmas sarnased TEAE-de esinemissagedused ning kaks tõsist kõrvaltoimet, mis tekkisid Evkeeza® (evinakumab) grupis, ei olnud seotud ravimiga [61,86]. ELIPSE OLTP uuringus koges vähemalt ühte TEAE-d kokku 47 patsienti (73%). Need olid mööduvad ja kerged, ükski patsient ei kogenud TEAE-d, mis oleks põhjustanud surma. Ainult üks patsient katkestas uuringu ajal ravi, põhjuseks oli rasedus [86].

Evkeeza® (evinakumab) ohutusprofiil lasteuuringus R1500-CL-17100 oli sarnane täiskasvanute ja noorukite ELIPSE DBTP uuringu ohutusprofiiliga, ilma et oleks olnud kõrvaltoimete tõttu uuringust loobumisi või surmasid. ELIPSE DBTP ja OLTP ning R1500-CL-17100 lasteuuringu ohutusandmed on kokkuvõtlikult esitatud allolevas tabelis.

Tabel 6. Ohutusandmete kokkuvõte ELIPSE uuringu topeltpimedast ja avatud raviperioodist ning pediaatrilisest uuringust R1500-CL-17100

Kõrvaltoimed	Uuring R1500-CL-1629 (ELIPSE)—DBTP		Uuring R1500-CL-1629 (ELIPSE)—OLTP	Uuring R1500-CL-17100 Koondatud osad B + C
	Platseebo IV Q4W; n=21	Evkeeza® (evinakumab) 15 mg/kg IV Q4W; n=44	Total Evkeeza® (evinakumab); n=64	Total Evkeeza® (evinakumab); n=20
TEAE, n (%)				
Patsiendid, kel esines ükskõik milline TEAE	17 (31.0)	29 (65.9)	47 (73.4)	19 (95.0)
TEAE, mis esinesid ≥5% patsientidel vähemalt ühes uuringus, n (%)				
Seedetrakti häired	5 (23.8)	7 (15.9)	9 (14.1)	11 (55.0)
Hambavalu	2 (9.5)	2 (4.5)	2 (3.1)	1 (5.0)
Üldised häired ja manustamiskoha nähud	3 (14.3)	9 (20.5)	6 (9.4)	7 (35.0)
Gripilaadne haigus	0	5 (11.4)	2 (3.1)	1 (5.0)
Infektsioonid ja infestatsioonid	6 (28.6)	12 (27.3)	18 (28.1)	17 (85.0)
Nasofarüingit	5 (23.8)	7 (15.9)	6 (9.4)	3 (15.0)
Kuseteede infektsioon	2 (9.5)	0	2 (3.1)	1 (5.0)
Analüüsid	2 (9.5)	0	NR	4 (20.0)
Kõrgenenud ASAT	2 (9.5)	0	NR	NR
Luu- ja lihaskonna ning sidekoe häired	2 (9.5)	7 (15.9)	6 (9.4)	1 (5.0)
Müalgia	2 (9.5)	0	NR	NR
Närvisüsteemi häired	5 (23.8)	5 (11.4)	6 (9.4)	4 (20.0)
Peavalu	5 (23.8)	4 (9.1)	6 (9.4)	4 (20.0)
Hingamisteede, rindkere ja mediastiinumi häired	1 (4.8)	8 (18.2)	NR	5 (25.0)
Rinorröa	0	3 (6.8)	NR	NR
Tõsised kõrvaltoimed, n (%)				
Patsiendid, kel esines ≥1 SAE	0	2 (4.5)	7 (10.9)	1 (5.0)
Enesetapukatse	0	1 (2.3)	0	0
Urosepsis	0	1 (2.3)	0	0
Stenokardia	0	0	1 (1.6)	0
Uearteri restenoos	0	0	1 (1.6)	0
Südamepuudulikkus (kongestiivne)	0	0	1 (1.6)	0

Stenokardia (ebastabiilne) ja koronaarterite haigus	0	0	1 (1.6)	0
Püelonefriit ja nefrokaltsinoos	0	0	1 (1.6)	0
Südameprotseduuri tüsistus, aordi stenoos ja äge müokardiinfarkt	0	0	1 (1.6)	0
Tonsilliit	0	0	NR	1 (5.0)
Patsiendid, kes peatasid ravi kõrvaltoimete tõttu, n (%)				
Kõik patsiendid, kes peatasid ravi AE-de tõttu	0	0	1 (1.6) ^a	0
Surmad, n (%)				
Surmad	0	0	0	0
Lühendid: AE, kõrvaltoime; DBTP, topeltpime raviperiood; IV, intravenoosne; NR, ei ole raporteeritud; OLTP, avatud raviperiood; Q4W, iga 4 nädala järel; SAE, tõsine kõrvaltoime; TEAE, ravi ajal ilmnunud kõrvaltoime. ^a Püsiva katkestamise põhjus oli rasedus. Allikad: <i>ELIPSE DBTP and OLTP clinical study reports</i> [86,87,89]				

Pikaajalise uuringu R1500-CL-1719 kõrvaltoimed

Evkeeza® (evinakumab) ohutusprofiil ei muutunud pikaajalise kasutamisega; ELIPSE DBTP uuringus täiskasvanutel ja noorukitel (≥12 aastat) täheldatud ohutusprofiil jäi muutumatuks uuringu pikaajalises laienduses (uuring R1500-CL-1719). Uuringu R1500-CL-1719 jooksul koges enamus patsiente vähemalt ühte TEAE-d: 33-st 46-st (71,7%) uue Evkeeza® (evinakumab) rühma osalejast koges TEAE-d, 60-st 70-st (85,7%) jätkuva Evkeeza® (evinakumab) rühma osalejast ja 93-st 116-st (80,2%) kogupopulatsioonist koges TEAE-d. Enamasti aga hinnati, et need ei olnud seotud Evkeeza® (evinakumab) ravimiga ning olid kas kerged (n=27; 23,3%) või mõõdukad (n=48; 41,4%) raskusastmelt [87,88].

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Nasofarüngiit, väsimus
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Ülemiste hingamisteede infektsioon, pearinglus, rinorröa, iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, seljavalu, jäsemevalu, gripilaadne haigus, astenia, infusiooniga seotud reaktsioon, reaktsioonid infusioonikohal
Rasked kõrvaltoimed	Anafülaksiat esines 1 (0,9%) evinakumabiga ravitud patsiendil.
Võimalikud tüsistused	-

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Maksafunktsioon

ELIPSE DBTP ja OLTP uuringutes ning R1500-CL-17100 lasteuuringus ei olnud Evkeeza® (*evinakumab*) kasutamisel mingeid ohumärke, mis oleksid seotud maksa kõrvaltoimete või laboratoorsete parameetritega [61,85,86]. Pikaajalises R1500-CL-1719 uuringus koges 7 patsienti (6,0%) maksa funktsiooniga seotud kõrvaltoimeid. Siiski ei olnud ükski neist tõsine, kõik sündmused hinnati mitte-tõsisteks ja enamik neist olid ajutised ja taandusid. 5 patsiendil peeti maksaensüümide taseme tõusu tõenäoliselt seotud samaaegse ravi (lomitapiidi ja statiinide) kasutamisega [87]. Kokkuvõttes ei esinenud uuringu käigus mingeid olulisi muutusi nende parameetrite osas. Seetõttu hinnatakse Evkeeza® (*evinakumab*) ohutusprofiili soodsaks võrreldes lomitapiidiga, mis on seotud maksa patoloogiate, nagu maksarakkude rasvumise ja maksensüümide taseme tõusuga [12,73,90].

Ülitundlikkusreaktsioonid

Pikaajalises R1500-CL-1719 uuringus koges 22 patsienti (19,0%) üldisi allergilisi reaktsioone. Siiski ei olnud ükski neist reaktsioonidest tõsine ega viinud uuringuravimi katkestamiseni [87].

Infusioonireaktsioonid määratleti protokollis kui kõik olulised kõrvaltoimed, mis ilmsid infusiooni ajal või kahe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. R1500-CL-1719 uuringus teatati infusioonireaktsioonidest 10 patsiendil (8,6%); nende reaktsioonide seas olid peavalu (n=3, 2,6%), nõrkus (n=2, 1,7%) ja infusioonikoha erüteem (n=2, 1,7%). Enamik infusioonireaktsioone olid mitte-tõsised ning kerged või möödukad, ainult üks infusioonireaktsioon hinnati tõsiseks ja raskeks (MI). Enamik infusioonireaktsioone ei viinud ravi katkestamiseni ning ainult üks (peavalu) viis püsiva ravi katkestamiseni. Kõik infusioonireaktsioonid olid ajutised ja taandusid [87].

Immunogeensus

Immunogeensus, mille puhul keha toodab ravimi vastu suunatud antikehi (ADA-d) bioloogilise ravi vastusena, on monoklonaalsete antikehade teraapiate puhul oluline tegur, kuna see võib mõjutada ravimi tõhusust [91]. Kuigi monoklonaalsete antikehade inimeste jaoks kohandamine vähendab immunogeensususe riski, võib immunogeensususe potentsiaal siiski püsida [92].

Pikaajalises R1500-CL-1719 uuringus testis enamik Evkeeza® (*evinakumab*) ravi saanud patsientidest (109 116-st) ADA-de suhtes negatiivselt. Uuringus osalenud 116 patsiendist 5 testisid positiivselt eelneva immuunreaktiivsuse suhtes, 2 patsiendil oli ajutine, ravi ajal tekkiv ADA vastus ja 4 patsiendil testiti positiivselt neutraliseerivate antikehade (NAb) suhtes.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Tervishoiuteenuste nimekiri	249R Perekondliku hüperkolesteroleemia ravi PCSK9 inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur	Tegemist on soovitusliku teise rea raviga
2. Tervishoiuteenuste nimekiri	LDL-aferees ehk lipiidaaferees Üks afereesiprotseduuri kodeerimiseks on kokkuleppeliselt senini kasutatud 2 teenuskoodi: 1)Terapeutiline plasmavahetus (7760) 2) Hemosorptsioon (7747) (2017) [93]	Lipiidaafereesi tegemiseks on vajalik protseduuride tuba. Raviprotseduur koosneb 2 veeni punkteerimisest, patsiendi ühendamisest afereesi seadme külge ja järgnevast vere pumpamisest läbi LDL kolesteroolifiltri, mis kestab sõltuvalt patsiendist, haiguse raskusastmest ja filtri parameetritest 2–4 tundi. 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel. Protseduuri hulka kuulub ka kehavälises ringes oleva vere tagasikandmine patsiendile (14). Eestis on seda raviprotseduuri teostatud ainult väga vähestele haigetele, alates 2003.a. on seda Eestis saanud ca 20 patsienti.[93]
3. Soodusravimite nimekiri	Evolokumab, alirokumab, inklisiraan	Tegemist on soovitusliku teise rea raviga

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaliselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
1. Rahvusvaheline Ateroskleroosi Ühing [49]	2023	<ul style="list-style-type: none"> Patsientidel, kellel on märkimisväärselt kõrgenenud LDL-kolesterooli tase tavaravi ajal või kiiresti progresseeruv ASCVD, tuleb kaaluda lomitapiidi või evinakumabi kasutamist lisaks dieedile ja tavapärasele ravimitele, et LDL-kolesterooli kontsentratsiooni veelgi langetada, eriti kui lipoproteiin aferees pole saadaval või teostatav. Kiiresti progresseeruva ASCVD-ga patsientidel võib LDL-kolesterooli taseme edasiseks alandamiseks kaaluda evinakumabi kasutamist lisaks dieedile, tavapärasele kolesteroolitaset langetavatele ravimitele ja lomitapiidile, eriti kui lipoproteiini aferees ei ole kättesaadav või teostatav. 	2B 3C
2. Euroopa Ateroskleroosi Ühing [2]	2023	HoFH ravi tuleks alustada kõrge intensiivsusega statiini ja esetimiibi kombinatsiooniga. 8 nädala jooksul tuleks kaaluda PCSK9-inhibiitori lisamist. Kui PCSK9-ga saavutatakse täiendav >15% langus LDL-C tasemes, siis võib raviga jätkata, kuid kui ravivastus on madal, siis tuleks kaaluda PCSK9 lõpetamist. Järgnevad ravivariandid on LDL	-

		<p>retseptori sõltumatud ravid (lomitapiid, evinakumab) ja/või lipoproteiini aferees.</p> <p>Uudsed ravimid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lomitapiid on näidanud 60% vähenemist LDL-C tasemes, kuid murekohaks on maksa steatoos. • Evinakumab on näidanud ~50% vähenemist LDL-C tasemes ning oluline on, et ravivastus ei sõltunud LDLR genotüübist. • Nende uudsete ravimite andmed lastel on piiratud. Ühing soovib tugevalt luua regulatoorne nn <i>fast-track</i> võimalus nende uudsete ravimite kasutuselevõtuks noortel HOFH-ga lastel. 	
--	--	---	--

Lühendid: ASCVD, aterosklerootiline kardiovaskulaarhaigus.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Kuna Evkeeza® (evinakumab) tagab püsiva LDL-C taseme languse, siis eeldatavalt tähendab see südame-veresoonkonna (CV) sündmuste esinemissageduse ja suremuse vähendamist.

Kuna enamik HoFH patsientidest ei saavuta hetkel kättesaadava raviga soovitatud LDL-C sihteesmärke, püsivad CV sündmuste ja enneaegse suremuse risk. Selliste patsientide puhul esineb jätkuvalt tõsine vajadus ravi järele, mis piisavalt vähendab vereringes ringlevat LDL-C taset, et vähendada südame-veresoonkonna haigestumust ja suremust.

Nagu eelpool kirjeldatud, on olemas põhjalikult tõendid, mis kinnitavad kõrge LDL-C taseme ja südame-veresoonkonna haiguste (CVD) ning südame-veresoonkonna suremuse (CV suremus) vahelist seost. Kuna HoFH esinemissagedus on aga äärmiselt madal, ei saa LLT-de mõju ellujäämisele määrata kliiniliste uuringute kaudu. Sellegipoolest on olemas empiirilised tõendid, et Evkeeza® (evinakumab) on seotud olulise südame-veresoonkonna kõrvaltoimete esinemissageduse vähenemisega pärast ravi alustamist. Beliard jt jälgisid Prantsuse patsiente ELIPSE uuringu OLE-st [94]; autorid teatasid, et ühelgi Evkeeza® (evinakumab) ravi saanud patsiendil (n=13) ei esinenud olulisid Kardiovaskulaarseid sündmusi 3,5 aasta jooksul kestnud jälgimisperioodi jooksul. Seda võrreldi 13 juhtumiga 21-st (24%) patsiendist kontrollrühmas, mille andmed pärinevad REFERCHOL registrist [95] (mille hulka kuulusid HoFH diagnoosi saanud patsiendid, kes ei saanud Evkeeza® [evinakumab] ega lomitapiidi ravi). Nimetatud erinevus oli statistiliselt oluline, kasutades Kaplan-Meier analüüsi (kohandamata tõenäosuse suhe, p=0,0267).

Evkeeza® (*evinakumab*) ja tavalise ravi LLT-de mõju elueale HoFH patsientidel on samuti modelleeritud, kasutades andmeid ELIPSE DBTP uuringust ja tavalise ravi LLT-de efektiivsuse andmeid teadusartiklitest. **Analüüsid näitasid, et Evkeeza® (*evinakumab*) lisamine tavalisele ravi LLT-dele (statiinid pluss esetimiib, pluss PCSK9 inhibiitorid) võib suurendada keskmist elulemust 7–12 aasta võrra HoFH patsientidel, sõltuvalt modelleerimise eeldustest.** See viitab sellele, et Evkeeza® (*evinakumab*) võib pakkuda HoFH patsientidele potentsiaalset pikaajalist elulemuskasu võrreldes tavalise ravi LLT-dega [96].

Tabel 7. Hinnanguline mediaan elulemus (aastad) erinevate HoFH ravistrateegiatega

	Mudel 1: Lõuna-Aafrika andmed, HR=0,77	Mudel 2: Baastaseme LDL-C vastab esetimiibi ja alirokumabi uuringute andmetele, HR=0,88
Ilma ravita	33	43
HIS	42	48
HIS + ezetimibe	51	51
HIS + ezetimibe + PCSK9i	65	56
HIS + ezetimibe + PCSK9i + Evkeeza® (<i>evinakumab</i>)	77	63
US populatsioon	79	79

Lühendid: HIS, kõrge intensiivsusega statiin; HR, riskitiheduse suhe; LDL-C, madala tihedusega lipoproteiinide kolesterool; PCSK9i, proproteiini konvertaasi subtilisiini/keksiini tüüp 9 inhibiitor.
Allikas: Gu et al [96]

Evkeeza® (*evinakumab*) püsiv plasma LDL-C taseme langus parandab HRQoL-i (tervisega seotud elukvaliteet) HoFH patsientidel, vähendades varajaste südame-veresoonkonna sündmuste esinemist ja potentsiaalselt ka nähtavate ja katsutavate lipiidide ladestuste vähenemise kaudu.

Nagu eespool arutatud, ei saavuta enamus HoFH patsientidest olemasolevate ravimeetoditega soovitatud LDL-C taset. Seetõttu on endiselt võimalus, et moodustuvad nähtavad ja katsutavad pindmised lipiidide ladestused, põhjustades valu ja vähendades patsiendi enesehinnangut ning HRQoL-i.

Veelgi olulisem on, et olemasoleva raviga jääb osadel patsientidel südame-veresoonkonna sündmuste risk jätkuvalt kõrgeks [53].

ELIPSE uuringus [61] oli Evkeeza® (*evinakumab*) rühmas LDL-C keskmine absoluutne vähenemine -3,4 mmol/L (95% CI, -4,5 kuni -2,3 mmol/L), mis näitab olulist südame-veresoonkonna riski vähenemist. Südame-veresoonkonna sündmuste vähenemine, mis on seotud Evkeeza® (*evinakumab*) raviga, parandaks HRQoL-i; varasemad uuringud on näidanud, et kõrgem südame-veresoonkonna sündmuste esinemissagedus on seotud madalama HRQoL-iga [97,98]. Madalamat oluliste kardiovaskulaar sündmuste esinemissagedust on täheldatud retrospektiivses uuringus HoFH patsientidel, kes said Evkeeza® (*evinakumab*) ravi [94].

On olemas piiratud tõendusmaterjal, et lisaks südame-veresoonkonna riski vähendamisele võivad agressiivsed lipiidide langetamise ravimeetodid, mis viivad vereringes LDL-C taseme olulise vähenemiseni, soodustada nähtava lipiidide ladestumise regressiooni. Civeira jt kajastatud juhtumiuuringus leiti, et alirokumabi ravi viis ksantoomide kiire regressioonini [99]. Viimastel aastatel on Mansfield ja Raal avaldanud juhtumiuuringu, kus täheldati ksantoomi regressiooni Evkeeza® (*evinakumab*) raviga [100].

Erinevalt teistest HoFH-i raviks kasutatavatest ravimitest ei ole Evkeeza® (*evinakumab*) seotud ravimitest tulenevate kõrvaltoimetega.

Nagu eelpool kirjeldatud, toovad sellised ravimeetodid nagu lomitapiid ja LDL-apherees patsiendile kaasa suure koormuse, mõjutades nende elukvaliteeti. Eriti lomitapiidiga on seotud kõrge esinemissagedusega seedetrakti kõrvaltoimed, sealhulgas kõhulahtisus (79%) ja iiveldus (65%), samuti maksafunktsiooni häired [69]. Lisaks on rangelt piiratud dieet vajalik maksasteatoosi riski vähendamiseks, mis muudab haiguse ravimise veelgi keerulisemaks [75,76]. Teisest küljest esitab LDL-apherees oma invasiivsuse, nakkusohu, pikaajalise veresoonte juurdepääsu säilitamise vajaduse ja praktilisuse (näiteks küllastuste sagedus ja vajalik reisiaeg) tõttu väljakutseid [80,81].

Vastupidiselt on Evkeeza® (*evinakumab*) pikaajaline ohutusprofiil soodne, ilma teadaolevate maksafunktsiooni häirete või seedetrakti kõrvaltoimeteta. Seetõttu võib Evkeeza® (*evinakumab*) vähendada iatrogeenset ravikoormust, asendades või vähendades lomitapiidi ja/või LDL-aphereesi kasutamist.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Enne ravi alustamist evinakumabiga peab patsient saama optimaalset LDL-C sisaldust langetavat raviskeemi.

Annustamine

Soovitav annus on 15 mg/kg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina 60 minuti jooksul üks kord kuus (iga 4 nädala järel). Kui patsiendil tekivad kõrvaltoimete nähud, sealhulgas infusiooniga seotud sümptomid, võib infusiooni aeglustada, katkestada või lõpetada.

Evkeezat võib manustada olenemata lipoproteiini afereesist.

Manustamisviis

Evkeeza on ette nähtud kasutamiseks ainult intravenoosse infusioonina.

- Pärast külmkapis hoidmist tuleb lasta lahusel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C).
- Evinakumabi tuleb manustada 60 minuti jooksul intravenoosse infusioonisüsteemi kaudu, milles on steriilne voolikusisene või lisatud 0,2- kuni 5-mikroniline filter. Evinakumabi ei tohi manustada intravenoosse boolusannusena.
- Evinakumabi ei tohi segada teiste ravimitega ega manustada neid samaaegselt sama infusioonisüsteemi kaudu. Kui patsiendil ilmnevad kõrvaltoimed, sealhulgas infusiooniga seotud sümptomid, võib infusiooni aeglustada, katkestada või lõpetada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Regionaal- ja keskhaiglad
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Ambulatoorselt, päevaravis.
7.3 Raviarve eriala	Kardioloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Evinakumab on mõeldud pikaajaliseks raviks.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Väljaõppe vajadus puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuseosutaja on valmis kohe teenust osutama.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1
--	---

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1	12	12
2. aasta	2	12	24
3. aasta	3	12	36
4. aasta	4	12	48

9.3 Prognoosi aluse selgitus
Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

HoFH levimus on Euroopa Ateroskleroosi Seltsi andmetel vahemikus 1 : 250 000 kuni 1 : 360 000, mis Eesti puhul vastab 3-6 isikule [2].

Evinakumab on mõeldud kasutamiseks HoFH-ga patsientidel, kelle LDL-C tase ei ole olemasolevate ravivõimalustega (statiinid, esetimiib, PCSK9 inhibiitorid) piisavalt kontrollitud või kes ei talu olemasolevaid ravivõimalusi.

Hispaania registriuringu andmetel on ligikaudu 22%-l HoFH-ga inimestel LDLR-negatiivne (null/null mutatsioon) [101]. Need patsiendid ei reageeri PCSK9 inhibiitorile LDLR-i jääkaktiivsuse puudumise tõttu [5] ja seetõttu oleksid nad sobilikud saama evinakumabi.

Ülejäänud 78% patsientidest ravitakse PCSK9 inhibiitoritega:

- Ligikaudu 30% nendest patsientidest ei saavuta PCSK9 inhibiitoriga ravivastust [63] ja oleksid sobilikud saama evinakumabi.
- 70% patsientidest saavutavad ravivastuse PCSK9 inhibiitorile, kuid nendest ligikaudu pooled ei saavuta LDL-C eesmärktaset ja oleksid sobilikud saama evinakumabi.

Kokkuvõttes prognoosime, et Eestis vajab evinakumabi ravi 2-4 isikut aastas (Tabel 88).

Tabel 8. Evkeeza raviks sobilike patsientide arvu hinnang

	Patsientide arv	Selgitus
HoFH patsiente Eestis	3,8 – 5,5	Levimus 1 : 250 000-360 000 [2]
Mittesobilikud PCSK9 ravile	0,8 – 1,2	22% on LDLR-negatiivsed [101]
PCSK9 raviks sobilikud	3,0 – 4,3	78% on LDLR-positiivsed [101]
Ei saavuta ravivastust	0,9 – 1,3	Ca 30% PCSK9-ga ravitutest [63]
Ebapiisav ravivastus	1,0 – 1,5	Ca 35% PCSK9-ga ravitutest
Evinakumabi raviks sobilikud patsiendid	2,8 – 4,0	

Evinakumabi manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord kuus. Üks teenus vastab ühele manustamiskorrale, seega vajab patsient aasta jooksul 12 teenust.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Eriarsti vastuvõtt (kood 3004) või päevaravi (kood 3075)
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	-
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	-
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	-
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Enne ravi alustamist evinakumabiga peab patsient saama optimaalset LDL-C sisaldust langetavat raviskeemi.
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	-

10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	-
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus		
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus		
Esitatakse eraldi.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitatakse eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE [102]	2024	<p>Ravimitootja esitas kulutõhususanalüüsi võrdluses lomitapiidiga, mille tulemuseks oli Dominantne ICER. NICE komitee pidas sobilikuks kulu-minimeerimise analüüsi. Kulusäästu põhjal hinnati evolokumab kulutõhusaks võrreldes lomitapiidiga.</p> <p>NICE täiendav analüüs võrdluses LLT raviga sai ICER tulemuse üle £30 000/QALY. See analüüs ei kaasanud pediatriliste patsientide andmeid ehk ei hõlmanud evinakumabi terviklikku populatsiooni. Komitee järeldas, et puudub usaldusväärne kulutõhususanalüüs, mille põhjal otsus teha, kuid võttes arvesse katamata vajadust selles patsiendipopulatsioonis ja et sealhulgas on noored inimesed, leidis NICE, et paindlikkus on õigustatud ja andis positiivse otsuse: evinakumab koos dieetravi ja muude LDL-C langetavate ravimitega soovitatakse selle</p>

		müügiloa raames kasutada ravivõimalusena HoFH raviks 12-aastastel ja vanematel isikutel.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Patsiendi valmisolek omaosaluse eest tasuda puudub.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Väärkasutamise risk on minimaalne.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Liigkasutamise risk on minimaalne.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ravi määramisel on oluline patsiendi ravisoostumus. Igasuguse düslipideemia ravi alustala on mittemedikamentoosne ravi – elustiili ja toitumise-alane nõustamine ning medikamentoosne ravisoostumus.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	--
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
-	

13. Kasutatud kirjandus
1. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 2020;75: 2553–2566. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057
2. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023;44: 2277–2291. doi:10.1093/eurheartj/ehad197

3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41: 111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease : Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34: 3478–3490. doi:10.1093/eurheartj/ehz273
5. France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, et al. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*. 2016;255: 128–139. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.017
6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35: 2146–2157. doi:10.1093/eurheartj/ehu274
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37: 2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2015;385: 1397–1405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4
9. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132: 1224–1233. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381
10. Collaboration CTT (CTT). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376: 1670–1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
11. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38: 2459–2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
12. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018;277: 483–492. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859

13. Al-Shaikh AM, Abdullah MH, Barclay A, Cullen-Dean G, McCrindle BW. Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiol Young*. 2002;12: 105–112. doi:10.1017/S1047951102000240
14. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011;158: 167. doi:10.1016/j.jpeds.2010.06.027
15. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15: 413–422. doi:10.1097/01.mol.0000137222.23784.2a
16. Widhalm K, Benke IM, Fritz M, Geiger H, Helk O, Fritsch M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: Summarized case reports. *Atherosclerosis*. 2017;257: 86–89. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.002
17. Zhu C-G, Li S, Wang Z-F, Yin K-L, Wu N-Q, Guo Y-L, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in China: Case series from the national lipid clinics and literature review. *IJC Metab Endocr*. 2017;14: 75–80. doi:10.1016/j.ijcme.2017.01.004
18. Goldstein J, Hobbs H, Brown M. Familial Hypercholesterolemia. In: McGraw Hill Medical [Internet]. 2001 [cited 14 Nov 2024]. Available: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225539965>
19. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet Lond Engl*. 2012;379: 1330. doi:10.1016/S0140-6736(11)61476-1
20. Rader DJ, Kastelein JJP. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2014;129: 1022–1032. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001292
21. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl: S172-177. doi:10.1194/jlr.R800091-JLR200
22. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102: 1438–1443. doi:10.1016/j.amjcard.2008.07.035
23. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *Br Med J Clin Res Ed*. 1985;291: 1671–1673. doi:10.1136/bmj.291.6510.1671
24. 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;39: 1162–1168. doi:10.1093/eurheartj/ehx317

25. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36: 2425–2437. doi:10.1093/eurheartj/ehv157
26. Sardella M, Belcher G. Pharmacovigilance of medicines for rare and ultrarare diseases. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9: 631–638. doi:10.1177/2042098618792502
27. Schuller Y, Hollak CEM, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10: 92. doi:10.1186/s13023-015-0305-y
28. Slack J. Inheritance of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1979;5: 35–66.
29. Seftel HC, Baker SG, Sandler MP, Forman MB, Joffe BI, Mendelsohn D, et al. A host of hypercholesterolaemic homozygotes in South Africa. *Br Med J*. 1980;281: 633–636. doi:10.1136/bmj.281.6241.633
30. Slimane MN, Pousse H, Maatoug F, Hammami M, Ben Farhat MH. Phenotypic expression of familial hypercholesterolaemia in Central and Southern Tunisia. *Atherosclerosis*. 1993;104: 153–158. doi:10.1016/0021-9150(93)90186-X
31. Moorjani S, Roy M, Gagné C, Davignon J, Brun D, Toussaint M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Québec Province. *Arterioscler Off J Am Heart Assoc Inc*. 1989;9: 211–216. doi:10.1161/01.ATV.9.2.211
32. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015;36: 560–565. doi:10.1093/eurheartj/ehu058
33. Di Taranto MD, Giacobbe C, Buonaiuto A, Calcaterra I, Palma D, Maione G, et al. A Real-World Experience of Clinical, Biochemical and Genetic Assessment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2020;9: 219. doi:10.3390/jcm9010219
34. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9: 504–510. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001545
35. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, Vila À, Plana N, García-Gil M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population—Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol*. 2017;11: 1013–1022. doi:10.1016/j.jacl.2017.05.012
36. Walzer S, Travers K, Rieder S, Erazo-Fischer E, Matusiewicz D. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *Clin Outcomes Res*. 2013;5: 189–192. doi:10.2147/CEOR.S43087
37. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition

Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133: 1067–1072. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791

38. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7: e016461. doi:10.1136/bmjopen-2017-016461
39. Alothman L, Bélanger AM, Ruel I, Brunham LR, Hales L, Genest J, et al. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2022;16: 52–65. doi:10.1016/j.jacl.2021.11.014
40. Kayikcioglu M, Tokgozoglu L, Yilmaz M, Kaynar L, Aktan M, Durmuş RB, et al. A nation-wide survey of patients with homozygous familial hypercholesterolemia phenotype undergoing LDL-apheresis in Turkey (A-HIT 1 registry). *Atherosclerosis*. 2018;270: 42–48. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.034
41. Page MM, Ekinçi EI, Burnett JR, Hooper AJ, Reid N, Bishop W, et al. Lipoprotein apheresis and PCSK9 inhibitors for severe familial hypercholesterolaemia: Experience from Australia and New Zealand. *J Clin Apheresis*. 2021;36: 48–58. doi:10.1002/jca.21839
42. Bruckert E, Saheb S, Bonté JR, Coudray-Omnès C. Daily life, experience and needs of persons suffering from homozygous familial hypercholesterolaemia: insights from a patient survey. *Atheroscler Suppl*. 2014;15: 46–51. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.006
43. Kayikcioglu M, Kuman-Tunçel O, Pirildar S, Yılmaz M, Kaynar L, Aktan M, et al. Clinical management, psychosocial characteristics, and quality of life in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis in Turkey: Results of a nationwide survey (A-HIT1 registry). *J Clin Lipidol*. 2019;13: 455–467. doi:10.1016/j.jacl.2019.02.001
44. Kuman Tunçel Ö, Kayıkçıoğlu M, Pırıldar Ş, Yılmaz M, Kaynar L, Aktan M, et al. Mental status and physical activity in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A subgroup analysis of a nationwide survey (A-HIT1 registry). *J Clin Lipidol*. 2020;14: 361-370.e2. doi:10.1016/j.jacl.2020.04.006
45. Viigimaa M. Eesti perekondliku hüperkolesteroleemia käsitusjuhend. *Eesti Arst* 2023 1024237–240. 2023 [cited 29 Nov 2024]. Available: <https://www.etis.ee/portal/publications/display/fea8f645-e5b2-4b90-a010-fb45b464bc01>
46. Mollon L, Bhattacharjee S. Health related quality of life among myocardial infarction survivors in the United States: a propensity score matched analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15: 235. doi:10.1186/s12955-017-0809-3
47. Xie J, Wu EQ, Zheng Z-J, Croft JB, Greenlund KJ, Mensah GA, et al. Impact of stroke on health-related quality of life in the noninstitutionalized population in the United States. *Stroke*. 2006;37: 2567–2572. doi:10.1161/01.STR.0000240506.34616.10

48. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, Ishibashi S, Okamura T, Ogura M, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25: 751–770. doi:10.5551/jat.CR003
49. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20: 845–869. doi:10.1038/s41569-023-00892-0
50. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132: 2167–2192. doi:10.1161/CIR.0000000000000297
51. Tromp TR, Cuchel M. New algorithms for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33: 326. doi:10.1097/MOL.0000000000000853
52. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72: 662–680. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.044
53. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2022;399: 719–728. doi:10.1016/S0140-6736(21)02001-8
54. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res.* 2019;124: 328–350. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312782
55. Hou R, Goldberg AC. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations: comparative efficacy and safety. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38: 79–97. doi:10.1016/j.ecl.2008.11.007
56. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002;105: 2469–2475. doi:10.1161/01.cir.0000018744.58460.62
57. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75: 565–574. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.020
58. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2015;385: 341–350. doi:10.1016/S0140-6736(14)61374-X
59. Umans-Eckenhausen MAW, Sijbrands EJJ, Kastelein JJP, Defesche JC. Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. *Circulation.* 2002;106: 3031–3036. doi:10.1161/01.cir.0000041253.61683.08

60. Raal FJ, Sjouke B, Hovingh GK, Isaac BF. Phenotype diversity among patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A cohort study. *Atherosclerosis*. 2016;248: 238–244. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.009
61. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383: 711–720. doi:10.1056/NEJMoa2004215
62. 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;128: 2113–2120. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678
63. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, 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: 280–290. doi:10.1016/S2213-8587(17)30044-X
64. Bansal S, Ruzza A, Sawhney J, Kulkarni G, Iyengar S, Mehta V, et al. Evolocumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia in India. *J Clin Lipidol*. 2021;15: 814–821. doi:10.1016/j.jacl.2021.10.003
65. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charng M-J, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76: 131–142. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.027
66. ClinicalTrials.gov. A Safety and Efficacy Study of AEGR-733 to Treat Homozygous Familial Hypercholesterolemia (FH). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT00730236); 2018 Feb. Report No.: NCT00730236. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00730236>
67. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020;14: 807–817. doi:10.1016/j.jacl.2020.08.006
68. Blom D, Underberg J, Cannon C, Larrey D, Makris L, O'Brien S. The long-term, real-world effectiveness and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH): Nine-year data from the lomitapide observational worldwide evaluation registry (lower). *Atherosclerosis*. 2024;395. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.118517
69. Cuchel M, Meagher EA, Theron H du T, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2013;381: 40–46. doi:10.1016/S0140-6736(12)61731-0

70. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24: 402–411. doi:10.5551/jat.38216
71. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Lomitapide. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2019. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548458/>
72. Larrey D, D’Erasmus L, O’Brien S, Arca M, Italian Working Group on Lomitapide. Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2023;43: 413–423. doi:10.1111/liv.15497
73. Aegerion Pharmaceuticals Inc. Juxtapid (lomitapide) capsules: highlights of prescribing information. Updated August 2017. [cited 15 Nov 2024]. Available: <https://web.archive.org/web/20181018200513/http://www.juxtapid.com/prescribing-information>
74. EMA. LOJUXTA. Ravimi omaduste kokkuvõte. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/lojuxta-epar-product-information_et.pdf
75. FDA. FDA approves add-on therapy for patients with genetic form of severely high cholesterol. FDA. 2021 [cited 15 Nov 2024]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-patients-genetic-form-severely-high-cholesterol>
76. Kameyama N, Maruyama C, Kitagawa F, Nishii K, Uenomachi K, Katayama Y, et al. Dietary Intake during 56 Weeks of a Low-Fat Diet for Lomitapide Treatment in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26: 72–83. doi:10.5551/jat.44107
77. Reiner Ž. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25: 1095–1097. doi:10.1177/2047487318781360
78. Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E, et al. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012;7: 15–19. doi:10.1007/s11789-012-0046-6
79. Wang A, Richhariya A, Gandra SR, Calimlim B, Kim L, Quek RGW, et al. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*. 2016;5: e003294. doi:10.1161/JAHA.116.003294
80. Thompson G, Parhofer KG. Current Role of Lipoprotein Apheresis. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21: 26. doi:10.1007/s11883-019-0787-5
81. McGowan MP. Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol--the role of LDL-apheresis. *J Clin Lipidol*. 2013;7: S21-26. doi:10.1016/j.jacl.2013.03.002

82. EMA. EVKEEZA. Ravimi omaduste kokkuvõte. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information_et.pdf
83. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Kastelein JJP, Rubba P, Duell PB, et al. The Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC Adv.* 2023;2: 100648. doi:10.1016/j.jacadv.2023.100648
84. Gaudet D, saheb samir, Iannuzzo G, STEFANUTTI C, Stroes ES, Rosenson RS, et al. Abstract 12756: Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Adult and Adolescent Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation.* 2021;144: A12756–A12756. doi:10.1161/circ.144.suppl_1.12756
85. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charng M-J, et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation.* 2024;149: 343–353. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529
86. Regeneron Pharmaceuticals Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Clinical Study Report. R1500-CL-1629 (NCT03399786). 2021.
87. Regeneron Pharmaceuticals Inc. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Clinical Study Report. 2023. R1500-CL-1719 (NCT03409744). 2023.
88. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J.* 2024;45: 2422–2434. doi:10.1093/eurheartj/ehae325
89. Regeneron Pharmaceuticals Inc. A three-part, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of evinacumab in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Clinical Study Report. R1500-CL-17100 (NCT04233918). 2023.
90. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356: 148–156. doi:10.1056/NEJMoa061189
91. Pineda C, Castañeda Hernández G, Jacobs IA, Alvarez DF, Carini C. Assessing the Immunogenicity of Biopharmaceuticals. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2016;30: 195–206. doi:10.1007/s40259-016-0174-5
92. Harding FA, Stickler MM, Razo J, DuBridge R. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: Residual immunogenicity resides in the CDR regions. *mAbs.* 2010;2: 256–265. doi:10.4161/mabs.2.3.11641
93. Eesti Kardioloogide Selts. EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS 1268. 2017.

94. Béliard S, Saheb S, Litzler-Renault S, Vimont A, Valero R, Bruckert É, et al. Evinacumab and Cardiovascular Outcome in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44: 1447–1454. doi:10.1161/ATVBAHA.123.320609
95. Béliard S, Boccarda F, Cariou B, Carrié A, Collet X, Farnier M, et al. High burden of recurrent cardiovascular events in heterozygous familial hypercholesterolemia: The French Familial Hypercholesterolemia Registry. *Atherosclerosis.* 2018;277: 334–340. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.010
96. Gu J, Kuznik A, Quon P, Chauhan A, Sravya TS, Raal FJ. Modelling the potential long-term survival benefit of evinacumab treatment vs. standard of care in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30: 1874–1880. doi:10.1093/eurjpc/zwad203
97. Pinheiro LC, Reshetnyak E, Sterling MR, Richman JS, Kern LM, Safford MM. Using health-related quality of life to predict cardiovascular disease events. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2019;28: 1465–1475. doi:10.1007/s11136-019-02103-1
98. Muñoz M-A, Subirana I, Elosua R, Covas M-I, Baena-Diez J-M, Ramos R, et al. Utility of a short quality of life questionnaire to predict cardiovascular events. *Int J Cardiol.* 2011;151: 392–394. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.002
99. Civeira F, Perez-Calahorra S, Mateo-Gallego R. Rapid resolution of xanthelasmas after treatment with alirocumab. *J Clin Lipidol.* 2016;10: 1259–1261. doi:10.1016/j.jacl.2016.07.007
100. Mansfield BS, Raal FJ. Regression of cutaneous xanthomata in patient with homozygous familial hypercholesterolemia using novel therapies. *Lancet Lond Engl.* 2023;402: e11. doi:10.1016/S0140-6736(23)01515-5
101. Alonso R, Díaz-Díaz JL, Arrieta F, Fuentes-Jiménez F, Andrés R de, Saenz P, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: Insights from SAFEHEART registry. *J Clin Lipidol.* 2016;10: 953–961. doi:10.1016/j.jacl.2016.04.006
102. NICE. Final draft guidance. Evinacumab for treating homozygous familial hypercholesterolaemia in people 12 years and over. 8 Aug 2024. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1002/documents/674>

Taotluse esitamise kuupäev	29/11/2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	NA