



# Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

обоснование необходимости патогенетической терапии у детей

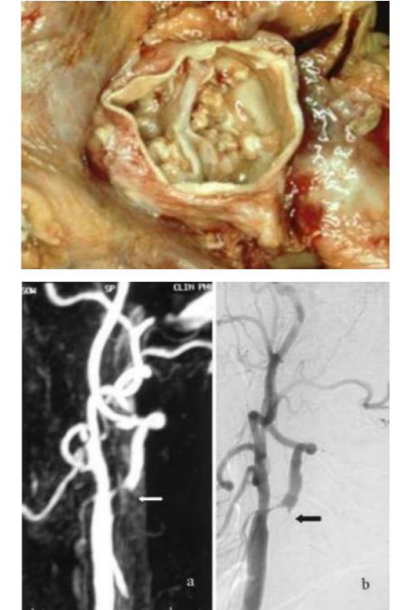
**И.В.Леонтьева, С.И. Куцев**

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии  
имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова

# Информация о предлагаемом к включению заболевании



**Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (E78.0)** - ультраредкое генетическое заболевание, которое характеризуется исключительно высоким уровнем липопротеинов низкой плотности в крови, кожным и сухожильным ксантоматозом, быстро прогрессирующим атеросклерозом, который часто манифестирует уже на втором десятилетии жизни и без лечения приводит к ранней смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом



## Заболеваемость

1:10 000 000

## Распространенность

1:1 000 000

В РФ выявлено 5 детей



Заболевание входит в

Перечень редких

(орфанных) заболеваний

МЗ РФ (31.05.2021)



ORPHA:391665

OMIM: 143890 144010

602247 603813



# Исходы ГоГХ без патогенетической терапии



Средняя продолжительность жизни (в пределах среднеквадратичного отклонения),

8.3-28.5 до 1990 года

17.4-48.4 после 1990 года

В 1990-х годах началось широкое применение эзетемиба, статинов и афереза. Однако средняя продолжительность жизни сегодня в США и ЕС составляет **33,9 лет**, многие по-прежнему не доживают до совершеннолетия, особенно в РФ, где аферез малодоступен

## Последствия повышенного ЛПНП у пациентов с ГоГХ:

- Ишемическая болезнь сердца/инфаркт миокарда
- Тяжелый стеноз аорты
- Сердечная недостаточность
- Инсульт

# Информация о предлагаемом к включению заболевании. Влияние на качество жизни



## Риск сосудистых катастроф

Пациенты до первой сосудистой катастрофы часто чувствуют себя удовлетворительно. У части пациентов развивается хроническая ишемия вследствие окклюзии коронарных, мозговых и крупных магистральных артерий.

Менее половины пациентов переживает первую сосудистую катастрофу.



## Ксантоматоз

Тендиниты, деформации суставов и артралгии вследствие ксантоматоза сухожилий и суставов.

Косметические дефекты, обусловленные выраженным ксантоматозом кожи.



# Методы диагностики ГоГХ



## Основной метод:

- секвенирование по Сэнгеру отдельных генов-кандидатов (LRLR, LDLRAP1, APOB, PCSK9), секвенирование нового поколения (NGS)

## Дополнительные лабораторные и инструментальные методы:

- определение уровня общего холестерина (уровень выше 13 ммоль/л с вероятностью 95% подтверждает диагноз), ЛПНП и ЛПВП, уровня печеночных трансаминаз (для диф. диагностики и определения противопоказаний к терапии)
- визуализирующие методы для оценки выраженности атеросклероза (УЗИ, КТ, коронарография)

# Патогенетическое лечение ГоГХ



<b>Международное непатентованное наименование</b>	<b>ЛОМИТАПИД</b>
<b>Торговое наименование</b>	Лоджакста/Lojuxta®
<b>Лекарственная форма</b>	капсулы для приема внутрь, упаковка по 28 капсул капсулы содержат 5 мг, 10 мг или 20 мг активного вещества
<b>Регистрация в ЕС и США</b>	Зарегистрирован в 2018 г.
<b>Наличие воспроизведенных препаратов</b>	Нет
<b>Номер регистрационного удостоверения</b>	Не зарегистрирован в РФ
<b>Показания к применению</b>	Ломитапид показан в качестве дополнения к диете с низким содержанием жиров и другим гиполипидемическим лекарственным средствам в сочетании с аферезом липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или без него у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГоГХ).

# Патогенетическое лечение ГоГХ



## Лекарственная форма:

- Капсулы для приема внутрь
- 5/10/20 мг в капсуле. Упаковка содержит 28 капсул.

## Режим терапии ломитапидом:

Этап лечения		Примечание
Стартовая доза	5 мг	Осуществляется мониторинг ОХ и ЛПНП, контроль побочных эффектов
Коррекция дозы	Повышение дозы до 10 мг/20 мг/40 мг	Эскалация дозы не чаще 1 раза в месяц

## Продолжительность терапии:

- Пожизненно

# Сведения об эффективности терапии ломитапидом ГоГХ



	Характеристики пациентов	Возраст	Количество пациентов	Результаты эффективности терапии
<b>Исследование NCT00730236</b> 26 недель, 3 фаза	Генетически подтвержденный диагноз ГоГХ, уровень холестерина выше 13 ммоль/л	18+ лет	29	1) Через 26 недель 35% пациентов достигли нормального показателя ЛПНП (критерий Европейского Общества по Атеросклерозу - 100 мг/дл или 2,5 ммоль/л), 2) 55% пациентов имели нормальный показатель в течение 76 недель, 3) 68% - в ходе продленного исследования в течение 126 недель.
<b>Исследование NCT02135705</b> 5,9 лет, 4 фаза	Генетически подтвержденный диагноз ГоГХ, уровень холестерина выше 13 ммоль/л	18+ лет	187	1) Снижение уровня ЛПНП в среднем на 33% 2) 65,4% пациентов достигли нормальных показателей ЛПНП
<b>Исследование</b> Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia	Генетически подтвержденный диагноз ГоГХ, уровень холестерина выше 13 ммоль/л	4-17 лет	11	1) средний исходный уровень ЛПНП $419 \pm 74.6$ мг/дл снизился до $176.7 \pm 46.3$ мг/дл (снижение на $58.4 \pm 6.8\%$ )



# Сведения о безопасности терапии ломитапидом ГоГХ



## ВЗРОСЛЫЕ

В целом препарат переносился хорошо. Функциональные нарушения со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, диспепсия) у 93% пациентов, снижающиеся по частоте и выраженности с течением времени.

Повышение уровня трансаминаз в 5 и более раз у 13% пациентов, потребовавшие корректировки дозы. Ни у одного из 29 пациентов развитие НПР не потребовало полной отмены терапии

## ДЕТИ

У 7 из 11 пациентов отмечены НПР: у 6 пациентов отмечались реакции со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), у 3 – повышение уровня трансаминаз. Ни в одном случае не потребовалось прекращение терапии.

# Критерии назначения и эффективности терапии ломитапидом у детей с ГоГХ



## Критерии назначения:

- Критерий наличия диагноза гомозиготной гиперхолестеринемии (гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в генах LRLR, LDLRAP1, APOB, PCSK9)  
И
- Критерий наличия высокого сердечно-сосудистого риска на фоне приема стандартной терапии (статины, эзетемиб, эволокумаб): уровень общего холестерина  $> 5$  ммоль/л и/или уровень холестерина ЛПНП  $> 3$  ммоль/л

## Клинически значимые критерии эффективности лекарственной терапии у пациентов:

1. снижение уровня общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНА) не менее, чем на 20% от исходного уровня.
2. Минимальная длительность терапии для оценки эффективности:
  - 6 месяцев

# Информация о ГоГХ у детей в Российской Федерации (2021 г.)



- **6 детей** до 18 лет с генетически подтвержденным диагнозом и наличием критериев назначения терапии
- Препарат ломитапид не зарегистрирован в России, регистрация планируется в 2022 г.
- Обоснованное решение о необходимости терапии ломитапидом каждому пациенту принимается индивидуально на основании решения врачебной комиссии и/или Консилиумом врачей

## **Средняя стоимость лечения ломитапидом одного ребенка составляет:**

- 13 упаковок ломитапида в год – **35 011 000** рублей (в т.ч. НДС 20%)

## **Общая стоимость терапии ломитапидом 6 детей в год составляет:**

- **210 066 000** рублей в год