

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii

Analiza kliniczna



Warszawa
sierpień 2015

Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opis wyników, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opis wyników, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] ekstrakcja danych, opis wyników;
- [REDACTED] formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Amgen Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Amgen Sp. z o.o.,
ul. Domaniewska 50,
02-672 Warszawa
tel.:+48 22 581 30 00
fax:+48 22 581 30 01

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
Amgen Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa
tel.:+48 22 581 30 00
fax:+48 22 581 30 01

Cytowanie:

[REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2015.

Spis treści

Streszczenie	8
Słowa kluczowe	17
Skróty i akronimy	18
1 Cel przeglądu	21
2 Analiza problemu decyzyjnego	23
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy.....	23
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	23
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	24
2.3.1 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce	24
2.3.2 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii w Polsce.....	26
2.3.3 Nietolerancja statyn	29
2.3.4 Populacja docelowa	30
2.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania	30
3 Metody	33
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	33
3.1.1 Kryteria włączenia	33
3.1.2 Kryteria wykluczenia	35
3.2 Źródła danych.....	35
3.3 Strategia wyszukiwania badań	36
3.4 Selekcja informacji	38
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych	38
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	39
3.7 Analiza statystyczna.....	39
4 Wyniki przeglądu systematycznego	41
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	41
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	43
4.2.1 Hipercholesterolemia rodzinna.....	47
4.2.2 Hipercholesterolemia	64
4.2.3 Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn.....	88

5	Analiza kliniczna – ocena skuteczności	101
5.1	Hipercholesterolemia rodzinna	102
5.1.1	Ewolokumab vs placebo – porównanie bezpośrednie	102
5.1.2	Ewolokumab vs ezetymib – jakościowe porównanie pośrednie	114
5.2	Hipercholesterolemia	121
5.2.1	Ewolokumab vs placebo – porównanie bezpośrednie	121
5.2.2	Ewolokumab vs ezetymib – porównanie bezpośrednie	166
5.3	Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn.....	192
5.3.1	Ewolokumab vs ezetymib – porównanie bezpośrednie	192
6	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	207
6.1	Dodatkowe badania włączone do oceny bezpieczeństwa	208
6.2	Ewolokumab vs placebo	212
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	212
6.2.2	Zgony	214
6.2.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane	216
6.2.4	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	218
6.2.5	Zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń łącznie.....	220
6.2.6	Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia	222
6.2.7	Obecność przeciwciał	225
6.2.8	Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu ewolokumabu.....	227
6.2.9	Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu.....	229
6.2.10	Inne zdarzenia niepożądane.....	236
6.3	Ewolokumab vs ezetymib	248
6.3.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	248
6.3.2	Zgony	250
6.3.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane	252
6.3.4	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	254
6.3.5	Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia	256
6.3.6	Obecność przeciwciał	258

6.3.7	Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu ewolokumabu	260
6.3.8	Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu	262
6.3.9	Inne zdarzenia niepożądane.....	267
6.4	Dodatkowe dowody bezpieczeństwa ewolokumabu	273
6.4.1	Dane zintegrowane	273
6.4.2	Przedłużone obserwacje	275
6.4.3	Raporty dotyczące bezpieczeństwa.....	287
7	Ograniczenia.....	291
8	Dyskusja.....	295
9	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	301
10	Wnioski	306
11	Aneks	308
11.1	Arkusz oceny badania wg Jadad	308
11.2	Spis badań włączonych do przeglądu	308
11.3	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	314
11.4	Krytyczna ocena badań pierwotnych.....	315
11.5	Strategia i wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie	326
11.6	Ocena skuteczności – wykresy forest plot.....	333
11.6.1	Hipercholesterolemia rodzinna.....	333
11.6.3	Hipercholesterolemia	337
11.6.4	Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn.....	381
11.7	Ocena skuteczności w zależności do intensywności terapii statynami.....	384
11.8	Ocena skuteczności – badania OSLER.....	387
11.9	Ocena bezpieczeństwa – wykresy <i>forest plot</i>	388
11.9.1	EVO vs PLA.....	388
11.9.2	EVO vs EZE.....	422
11.10	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	438
	Spis tabel	441
	Spis rycin	447

Piśmiennictwo 455

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu (EVO, Repatha®, Amgen) w leczeniu dorosłych pacjentów z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. chorych:

1. z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH) w porównaniu z kontynuacją leczenia statynami i ezetymibem;
2. z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP) w porównaniu z kontynuacją leczenia statynami i ezetymibem;
3. z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP) w porównaniu z ezetymibem.

Kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami stanowi w analizie komparator podstawowy we wskazaniach hipercholesterolemia rodzinna i hipercholesterolemia po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Ezetymib, przy ograniczeniach związanych z kryteriami refundacyjnymi i skutecznością, która nie pozwala osiągnąć docelowych wartości cholesterolu LDL u chorych z wysokimi wyjściowymi wartościami LDL-C oraz ze względu na niewielki udział w rynku, stanowi komparator dodatkowy.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) ewolokumabu. Oceniana technologia będzie dostępna dla chorych, u których dotychczasowa terapia jest nieskuteczna lub u pacjentów z nietolerancją statyn oraz dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania ewolokumabu i obniżenia poziomu LDL-C, co jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów i jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Finansowanie ewolokumabu w populacji najbardziej potrzebujących pacjentów przyniesie największe korzyści w systemie ochrony zdrowia.

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo EVO 140 mg Q2W oraz 420 mg QM (dawki klinicznie równoważne) oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych II i III fazy.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących EVO z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 10 sierpnia 2015 r. zidentyfikowano 11 randomizowanych badań klinicznych spełniających rozszerzone kryteria włączenia do przeglądu, w tym jedno badanie włączone do jakościowego porównania pośredniego ewolokumabu z ezetymibem (EZE) w hipercholesterolemii rodzinnej. Wyjściowa (pierwotna) charakterystyka chorych we włączonych badaniach nie odpowiadała bezpośrednio charakterystyce populacji wnioskowanej do objęcia refundacją, tj. LDL-C \geq 160 mg/dl w FH, SP i SI + SP oraz historii zdarzeń sercowo-naczyniowych w wywiadzie w SP i SI + SP. Specyficzną analizę kliniczną dla wskazanych subpopulacji przeprowadzono w oparciu o dane dostarczone przez Wnioskodawcę (dane nieopublikowane). Do analizy skuteczności włączono 8 badań klinicznych niezależnie od fazy badania (II i III faza). Wyniki przedstawiano dla populacji zgodnych z protokołami badań oraz dla populacji jak najbardziej specyficznych dla wnioskowanego wskazania.

Ze względu na bardzo małe liczebności specyficznych subpopulacji chorych spełniające wszystkie kryteria refundacyjne, analizę przeprowadzono w postaci jakościowej (zestawienie wyników).

Do rozszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowe 4 badania kliniczne (wykluczone z analizy skuteczności), a wyniki metalizowano porównując EVO z placebo (PLA) oraz EVO z EZE.

Skuteczność

Do analizy skuteczności ewolokumabu włączono 7 randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie stosowania EVO z PLA i/lub z EZE*:

- 1) po nieskuteczności statyny z/bez ezetymibu w hipercholesterolemii rodzinnej – badania:
 - RUTHERFORD-1 (badanie II fazy): porównanie EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z FH stosujących STA +/- EZE[†];
 - RUTHERFORD-2 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z FH stosujących jednocześnie STA +/- EZE;
- 2) po nieskuteczności STA w SP – badania:
 - LAPLACE(TIMI)-1 (badanie II fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z hipercholesterolemią stosujących jednocześnie STA +/- EZE;
 - LAPLACE-2 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z hipercholesterolemią stosujących jednocześnie STA[‡]; oraz

* Przedstawiono jedynie porównania będące przedmiotem analizy, tj. spełniające następujące warunki: dawka zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego ewolokumabu, odpowiedni komparator i odpowiednia terapia towarzysząca (statyny w FH i SP).

[†] Ezetymib we wszystkich badaniach stosowany był w dawce 10 mg QD.

[‡] ATO 10 mg QD, ATO 80 mg QD, SIM 40 mg QD, ROZ 5 mg QD lub ROZ 40 mg QD.

porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg Q4W z EZE u pacjentów stosujących jednocześnie STA§;

- DESCARTES (badanie III fazy): porównanie EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z hipercholesterolemią stosujących jednocześnie STA§;

3) w SI + SP – badania:

- GAUSS-1 (badanie II fazy): porównanie EVO 420 mg Q4W z EZE u pacjentów z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn;
- GAUSS-2 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg z EZE u pacjentów z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn;

oraz 1 badanie umożliwiające jakościowe porównanie pośrednie EVO z EZE po nieskuteczności statyny - badanie ENHANCE (badanie III fazy): EZE+STA vs PLA+STA.

Analizę kliniczną przeprowadzono w zasadniczej części w oparciu o opublikowane dane z randomizowanych badań klinicznych, które obejmowały populację szerszą niż wnioskowana. Z powodu braku badań w dedykowanych populacjach do analizy włączono badania w określonym wskazaniu bez ograniczeń dodatkowych, tj. bez ograniczania się do wyjściowego LDL-C ≥ 160 mg/dl (we wszystkich wskazaniach) i/lub występowania u pacjentów zdarzeń sercowo-naczyniowych (we wskazaniach: SP oraz SI + SP).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ewolokumab z ezetymibem w leczeniu FH, a zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami RUTHERFORD i ENHANCE (m.in. inne terapie w momencie randomizacji, inne okresy obserwacji, inne pierwszorzędowe cele badania, inna charakterystyka wyjściowa pacjentów) uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnego ilościowego porównania pośredniego (zestawiono jedynie wyniki leczenia w grupie ewolokumabu i ezetymibu - analiza jakościowa).

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych, włączonych do głównej części analizy jest wysoka – 6 z 8 badań włączonych do głównej części przeglądu oceniono na 5 punktów w skali Jadad (maksymalna ocena). Jakość 2 pozostałych badań oceniono na 3 i 4 punkty. Przyczyną obniżenia oceny w przypadku badania ENHANCE był brak opisu metody zaślepienia, a w badaniu GAUSS-1 - brak zaślepienia w przypadku stosowania ezetymibu.

Poniżej przedstawiono kluczowe i reprezentacyjne wyniki analizy skuteczności ewolokumabu 140 mg Q2W w porównaniu z placebo i ezetymibem dla pełnych populacji po 10-12 tygodniach (średnia arytmetyczna z tygodni 10 i 12), które lepiej oddają uśredniony efekt terapii w czasie. Wyniki przedstawiono dla stężenia LDL-C (pierwszorzędowy punkt końcowy) uzyskiwanego metodą obliczeniową, która odpowiada metodzie wykorzystywanej w praktyce klinicznej.

§ ATO 10 mg QD lub ATO 80 mg QD.

Skuteczność EVO vs PLA w FH (pełna populacja; EVO 140 mg Q2W + STA +/- EZE vs PLA Q2W + STA +/- EZE) – porównanie bezpośrednie (RUTHERFORD-2):

- stosowanie EVO wiązało się ponadto z osiągnięciem istotnie statystycznie większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (67% pacjentów) i powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, TG i Lp(a) oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C i ApoA1 względem wartości początkowych w porównaniu do PLA.

Skuteczność EVO vs EZE w FH (EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE [badanie RUTHERFORD-2] oraz EZE + STA vs PLA + STA [badanie ENHANCE – wyniki po 24 miesiącach]):

- nie przeprowadzono ilościowego porównania pośredniego ze względu na różnice pomiędzy badaniami (m.in. inne terapie w momencie randomizacji, inne okresy obserwacji, inne pierwszorzędowe cele badania, inna charakterystyka wyjściowa pacjentów);
- w badaniu RUTHERFORD-2 w grupie EVO (EVO + STA +/- EZE) obserwowano o 60,10% większą redukcję LDL-C niż w grupie kontrolnej (PLA + STA +/- EZE), podczas gdy w badaniu ENHANCE różnica wynosiła 16,5% dla porównania EZE + STA vs STA.
Analiza jakościowa dla porównania ewolokumabu z ezetymibem w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną wskazuje na przewagę ewolokumabu, ale z powodu ograniczeń metodycznych należy ją interpretować ostrożnie. Wydaje się, że o bezpośredniej przewadze ewolokumabu nad ezetymibem można bardziej wiarygodnie i jednoznacznie wnioskować na podstawie badania LAPLACE-2 u chorych z hipercholesterolemią wielogenową.

Skuteczność EVO vs PLA w SP (pełna populacja; EVO 140 mg Q2W + STA vs PLA Q2W + STA; wyniki łączne dla wszystkich statyn stosowanych w badaniu) – porównanie bezpośrednie (LAPLACE-2):


- stosowanie EVO powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C (%) względem wartości początkowych w porównaniu do PLA: WMD=-71,77 [95% CI: -74,41; -68,83], p < 0,00001;
- stosowanie EVO wiązało się ponadto z osiągnięciem istotnie statystycznie większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (92% pacjentów) i powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, ApoB, TG i Lp(a), TC i VLDL-C oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C względem wartości początkowych w porównaniu do PLA.

Skuteczność EVO vs EZE w SP (pełna populacja pacjentów z hipercholesterolemią leczonych dawkami statyn o umiarkowanej lub wysokiej intensywności); EVO 140 mg Q2W + STA + PLA QD vs PLA Q2W + STA + EZE; wyniki łączne dla wszystkich statyn stosowanych w badaniu) – porównanie bezpośrednie (LAPLACE-2):

- stosowanie EVO powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C (%) względem wartości początkowych w porównaniu do EZE: WMD=-42,65 [95% CI: -47,67; -37,62], p < 0,00001;

- stosowanie EVO wiązało się ponadto z osiągnięciem istotnie statystycznie większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (91% pacjentów) i powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, ApoB, Lp(a) i TC oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C względem wartości początkowych w porównaniu do EZE;
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany poziomu VLDL-C i TC.


Skuteczność EVO vs EZE w SI + SP (pełna populacja; EVO 140 mg Q2W+PLA QD vs PLA Q2W +EZE) – porównanie bezpośrednie (GAUSS-2):

- 
- stosowanie EVO wiązało się ponadto z osiągnięciem istotnie statystycznie większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (46% pacjentów) i powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, Lp(a) i wolnego PCSK9 względem wartości początkowych w porównaniu do EZE;
 - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany poziomu VLDL-C.

Przedstawione wyniki były spójne z analizą wyników badań po 12 tygodniach dla EVO 140 mg Q2W i 420 mg QM oraz po 52 tygodniach dla EVO 420 mg QM.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności ewolokumabu 140 mg Q2W w porównaniu z placebo i ezetymibem dotyczące redukcji poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) dla analizowanych subpopulacji zgodnych z wnioskowanymi wskazaniami – analiza jakościowa.

Skuteczność EVO vs PLA w FH (subpopulacja z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl; EVO 140 mg Q2W + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE) – porównanie bezpośrednie (po 12 tyg.):



Skuteczność EVO vs EZE w FH (subpopulacja z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl; EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE oraz EZE + STA vs PLA + STA) – badania RUTHERFORD-2 [wyniki po 12 tyg.] i ENHANCE [wyniki po 24 mies.]:

-  podczas gdy w badaniu ENHANCE różnica ta wynosiła 16,5% dla porównania EZE +STA vs STA.

Skuteczność EVO vs PLA w SP (subpopulacja z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; EVO 140 mg Q2W + STA [REDACTED] vs PLA Q2W + STA [REDACTED]; wyniki łączne dla wszystkich statyn stosowanych w badaniu) – porównanie bezpośrednie (po 12 tyg.):

Skuteczność EVO vs EZE w SP (subpopulacja z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; EVO 140 mg Q2W + STA + PLA QD [REDACTED] vs PLA Q2W + STA + EZE [REDACTED]; wyniki łączne dla wszystkich statyn stosowanych w badaniu) – porównanie bezpośrednie (po 12 tyg.):

Skuteczność EVO vs EZE w SI + SP (subpopulacja z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; EVO 140 mg Q2W + PLA QD [REDACTED] vs PLA Q2W + EZE [REDACTED]; wyniki łączne dla wszystkich statyn stosowanych w badaniu) – porównanie bezpośrednie (po 10-12 tyg.):

Wyniki analizy dla subpopulacji zgodnych ze wskazaniami refundacyjnymi są spójne z wynikami w pełnych populacjach.

W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie raportowano przewagi placebo lub ezetymibu nad ewolokumabem.

Wstępne wyniki przedłużonych obserwacji OSLER-1 i OSLER-2 wskazują, że długotrwałe stosowanie ewolokumabu w celu obniżenia poziomu LDL-C może powodować zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. W analizie eksploracyjnej wykazano, że po 1 roku stosowania ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych uległa redukcji o 53% w porównaniu do grupy przyjmującej tylko opiekę standardową (RR=0,47 [95% CI: 0,28; 0,78, p=0,003, Sabatine et al., 2015), przy czym należy pamiętać o wstępnym charakterze wyników (mała liczba zdarzeń). Wpływ ewolokumabu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zostanie potwierdzony w trwającym obecnie badaniu FOURIER z udziałem 27 500 pacjentów.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ewolokumabu nie wydają się być specyficzne dla poszczególnych wskazań, populacji chorych i stosowanych (równoważnych) dawek ewolokumabu, stąd poszerzona analiza bezpieczeństwa pokrywa dowody ze wszystkich odnalezionych badań randomizowanych, w których porównywano stosowanie ewolokumabu w dawkach zgodnych z ChPL z placebo lub ezetymibem. Do analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowe badania porównujące stosowanie ewolokumabu z placebo i ezetymibem u pacjentów z hipercholesterolemią (niezależnie od dokładnego wskazania i terapii dodatkowej) – badania:

- MENDEL-1 i MENDEL-2 porównujące stosowanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg QM z PLA i EZE u chorych z hipercholesterolemią w prewencji pierwotnej,

- YUKAWA porównujące stosowanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg QM z PLA i EZE u chorych z hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w populacji azjatyckiej (Japonia).

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla EVO w porównaniu z PLA (łącznie 2 681 chorych w grupie EVO i 1 558 chorych w grupie PLA) i EZE (łącznie 1 750 chorych w grupie EVO i 554 chorych w grupie EZE).

Bezpieczeństwo EVO vs PLA:

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z miażdżycą naczyń oraz zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia.
- W żadnej z grup nie raportowano występowania przeciwciał neutralizujących. Łącznie raportowano 2 przypadki występowania przeciwciał wiążących w grupie EVO oraz 1 przypadek w grupie PLA (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami).
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu EVO.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych występujących z częstością od 2 do 5% w ramieniu EVO.

■ Spośród innych zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $< 2\%$ w ramieniu ewolokumabu, metaanaliza wyników badań wykazała jedynie istotnie statystycznie częstsze występowanie zapańc w grupie EVO niż PLA. ■

Bezpieczeństwo EVO vs EZE:

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i EZE w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i EZE w częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia. Podczas prowadzenia badań nie obserwowano przypadków zgonu w grupie EVO 0/1750 (0,0%) i grupie EZE 0/554(0,0%).
- W żadnym badaniu w żadnej z grup nie raportowano występowania przeciwciał neutralizujących i wiążących.

■ Wyniki metaanalizy wskazują na statystycznie częstsze występowanie bólu kończyn w grupie ewolokumabu w porównaniu do grupy ezetymibu. ■

- Wyniki metaanalizy wskazują na częstsze występowanie bólu mięśni w grupie EZE w porównaniu do grupy EVO.
- Wyniki metaanalizy wskazują na częstsze występowanie świądu w grupie EZE w porównaniu do grupy EVO.

Wnioski

W Polsce główną przyczyną zgonów są choroby sercowo-naczyniowe, stanowiące aż 49% wszystkich zgonów. Rocznie z tego powodu umiera około 180 000 chorych. Korzyści płynące z redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych i proponowane w związku z tym coraz niższe stężenia LDL-C, nietolerancja statyn przez chorych, a czasami nawet brak skuteczności maksymalnych dawek statyn wiążą się z koniecznością poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych. Ewolokumab to pierwsze, całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne, hamujące aktywność konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9), tj. hamujące aktywność białka ograniczającego zdolność wątroby do usuwania z krwi cholesterolu frakcji LDL.

Ewolokumab skutecznie redukuje poziom cholesterolu LDL u chorych, którzy nie mogą uzyskać odpowiedniego poziomu cholesterolu LDL pomimo intensywnej terapii statynami. W ramach wykonanej analizy klinicznej udowodniono, że ewolokumab w zależności od analizowanej populacji istotnie zmniejsza stężenie LDL-C od około 55% do 75% w porównaniu z placebo i od około 35% do 50% w porównaniu z leczeniem ezetymibem. Potwierdzono, że dzięki terapii ewolokumabem można uzyskać obniżenie LDL-C poniżej 70 mg/dL aż u95% pacjentów.

Przedstawione dodatkowe analizy z badań klinicznych, w tym dla grup wysokiego ryzyka, konsekwentnie wskazują na stały i bardzo spójny efekt terapeutyczny w postaci znacznej redukcji poziomu LDL, niezależnie od wyjściowego poziomu i innych zdefiniowanych czynników ryzyka.

Obniżenie stężenia cholesterolu LDL ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru. Potwierdzają to wyniki z przedłużonych obserwacji chorych z badań klinicznych (OSLER-1 i OSLER-2), gdzie wykazano istotnie statyczną przewagę ewolokumabu nad dotychczasowym leczeniem w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych o 53%.

Ewolokumab był dobrze tolerowany przez chorych. Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego, uzupełnionego o dane z długoterminowych obserwacji, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą ewolokumabu są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku. Ponadto, zastosowanie ewolokumabu nie powoduje wystąpienia niekorzystnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w przypadku innych terapii hipolipemizujących (np. miopatii, podwyższenie enzymów wątrobowych) oraz zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z hamowaniem

PCSK9 (np. zapalenie wątroby typu C). Nie wykryto żadnych przeciwciał neutralizujących, a przeciwciała wiążące obserwowano w pojedynczych przypadkach. Leczenie ewolokumabem zapewnia dużą i stabilną redukcję stężenia cholesterolu LDL bez konieczności modyfikacji dawki, tym samym nie ma potrzeby specyficznego monitorowania leczenia w codziennej praktyce klinicznej.

Wyniki metaanaliz zamieszczonych w 2 odnalezionych opracowaniach wtórnych potwierdzają wysoką skuteczność stosowania ewolokumabu w zakresie zmniejszania poziomu LDL-C w pełnej populacji pacjentów z hipercholesterolemią oraz dobry profil bezpieczeństwa analizowanego leku.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, ewolokumab w skojarzeniu ze statyną lub bez może być uznany za terapię bezpieczną, oferującą znacznie większą korzyść kliniczną w stosunku do kontynuacji leczenia statynami lub ezetymibem.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z hipercholesterolemią. Dostęp do terapii ewolokumabem będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym alternatywę dla aktualnie dostępnego, mniej skutecznego leczenia statynami i ezetymibem. Brak zapewnienia chorym odpowiedniej profilaktyki przyczynia się do wciąż zwiększającej się liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, a tym samym do dalszego obciążania budżetu Państwa.

Słowa kluczowe

ewolokumab, hipercholesterolemia, analiza kliniczna

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ApoA1	apolipoproteina A1 (ang. <i>apolipoprotein A1</i>)
ApoB	apolipoproteina B (ang. <i>apolipoprotein B</i>)
ATO	atorwastatyna
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CADTH	kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CETP	proteina przenosząca estry cholesterolu (ang. <i>cholesterylester transfer protein</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DGN	dolna granica normy
EVO	ewolokumab (ang. <i>evolocumab</i>)
EZE	ezetymib
FAS	populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. <i>full analysis set</i>)
GGN	górną granicę normy
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>);
HDL	lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoproteins</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
FH	hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HeF	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HoF	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>)
hsCRP	wysoko czułe białko C-reaktywne (ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)

ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LDL	lipoproteiny niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
Lp(a)	lipoproteina (a)
MACE	złożony punkt końcowy (post hoc): zgon, duże zdarzenia wieńcowe, duże zdarzenia mózgowo-naczyniowe
N	liczba chorych w grupie otrzymujących leczenie/placebo
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	brytyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNH _x	liczba chorych, którzy w wyniku otrzymanego leczenia przez określony czas uzyskują dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i>) ; w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu **
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego lub liczba chorych, u których zastosowanie danego leczenia w określonym czasie powoduje uniknięcie jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>) ; w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu**
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
NYHA	– Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PCSK9	konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proproteinconvertase subtilisin kexin 9</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
ROZ	rozuwastatyna (ang. <i>rosuvastatin</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)

** nie podawano horyzontu czasowego obserwacji, jeśli otrzymana liczba chorych była wynikiem metaanalizy badań o różnych horyzontach czasowych.

SBU	szwedzka agencja oceny technologii medycznych (szw. <i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SI	nietolerancja statyn (ang. <i>statin intolerance</i>)
SIM	symwastatyna (ang. <i>simvastatin</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Lekowe (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>standardized mean difference</i>)
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
SP	prewencja wtórna (ang. <i>secondary prevention</i>) zdarzeń sercowo-naczyniowych
STA	statyna
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	triglicerydy
TSH	tyreotropina, hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>).
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (ang. <i>very low density lipoprotein cholesterol</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel przeglądu

W Polsce główną przyczyną zgonów są choroby sercowo-naczyniowe, stanowiące aż 49% wszystkich zgonów. Rocznie z tego powodu umiera około 180 000 chorych. Podwyższone stężenie cholesterolu LDL jest uznawany za główny modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu (EVO, Repatha®, Amgen) w leczeniu dorosłych pacjentów z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. chorych z:

1. hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami;
2. hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
3. hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, w tym szczegółowe kryteria refundacyjne, dające możliwość dostępu do leczenia chorych z obiektywnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano w zespole ekspertów klinicznych. Formalny konsensus środowiska ekspertów związanych z leczeniem hiperlipidemii, obejmujący poziom cholesterolu LDL (ang. *low density lipoproteins*, LDL) oraz definicje intensywności leczenia statynami oraz nietolerancji statyn, jest w trakcie przygotowania do publikacji.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) ewolokumabu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, tj. pacjentom z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania ewolokumabu. Stosowanie ewolokumabu związane jest z wysoką skutecznością we wszystkich analizowanych wskazaniach. Proponowane ograniczenie populacji jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów i jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Finansowanie ewolokumabu w populacji najbardziej potrzebujących pacjentów przyniesie największe korzyści w systemie ochrony zdrowia.

W procesie poszukiwania populacji docelowej wzięto pod uwagę wskazania rejestracyjne i fakt, że populacja, która mogłaby odnieść korzyści ze stosowania ewolokumabu jest bardzo liczna, ale też ograniczenia ekonomiczne związane z wykorzystaniem leku, stąd wnioskowane jest finansowanie ewolokumabu w populacji najwyższego ryzyka (tj. w populacji chorych ze stężenie cholesterolu LDL znacznie odbiegających od wartości docelowych).

Celem umocnienia dowodów naukowych w analizie klinicznej uwzględniono obie dawki ewolokumabu zgodne z ChPL – 140 mg co dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu. Zgodnie z ChPL dawki te są klinicznie równoważne. Obie dawki analizowano osobno.

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie.¹

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{2,3} Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.¹

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

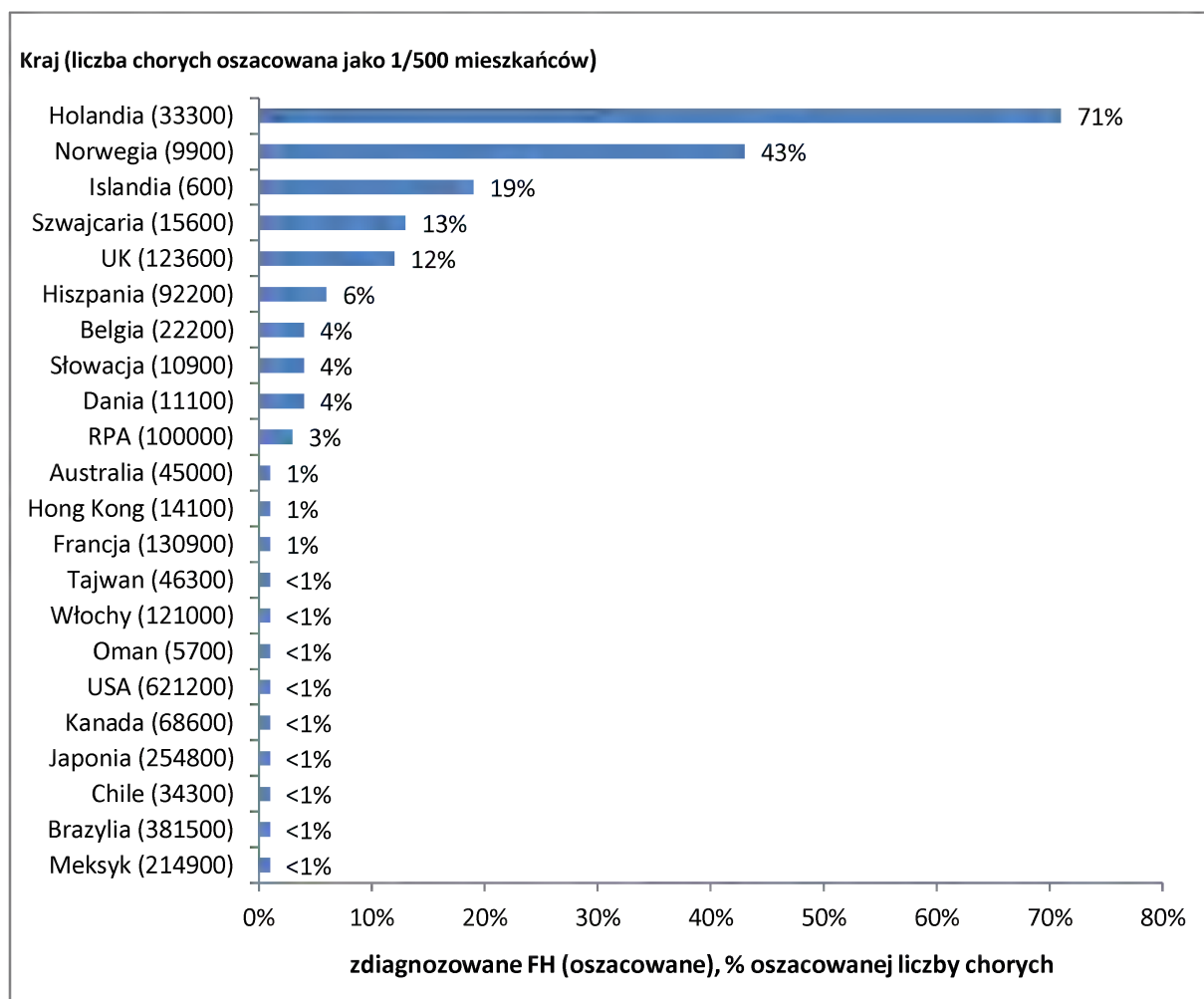
Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<ol style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami; dorośli chorzy z hipercholesterolemią, z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; dorośli chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;
interwencja (I)	ewolokumab (Repatha®, Amgen);*
komparator (C)	<ol style="list-style-type: none"> hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami: <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia statynami, ezetymib w dawce 10 mg (komparator dodatkowy); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym: <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia statynami, ezetymib w dawce 10 mg (komparator dodatkowy); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym: <ul style="list-style-type: none"> ezetymib w dawce 10 mg dziennie;
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych,

Badanie	DLCNC \geq 6	
	%	95%CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Należy pamiętać, że niewielka część chorych z hipercholesterolemią rodzinną jest zdiagnozowana. Na poniższym wykresie przedstawiono wykrywalność hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych państwach na podstawie badania Nordestgaard 2013, które stanowi aktualnie jedyne zidentyfikowane opracowanie dotyczące wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej. W badaniu oszacowano liczby chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w różnych krajach/rejonach świata jako odsetek chorych przewidywanych w oparciu o częstość występowania hipercholesterolemii rodzinnej na poziomie 1/500 w populacji ogólnej. Zgodnie z wynikami badania wykrywalność jest najwyższa w Holandii (71%), lecz w wielu krajach, również europejskich, nie przekracza 1%. Wysoka rozpoznawalność hipercholesterolemii rodzinnej w Holandii jest spowodowana prowadzeniem narodowego programu dedykowanego do osób z hipercholesterolemią rodzinną.⁵

Ryc. 1 Wykrywalność hipercholesterolemii na świecie (odsetek osób z rozpoznaniem wśród szacowanej liczby chorych).⁵



Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi oraz oszacowaniem liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

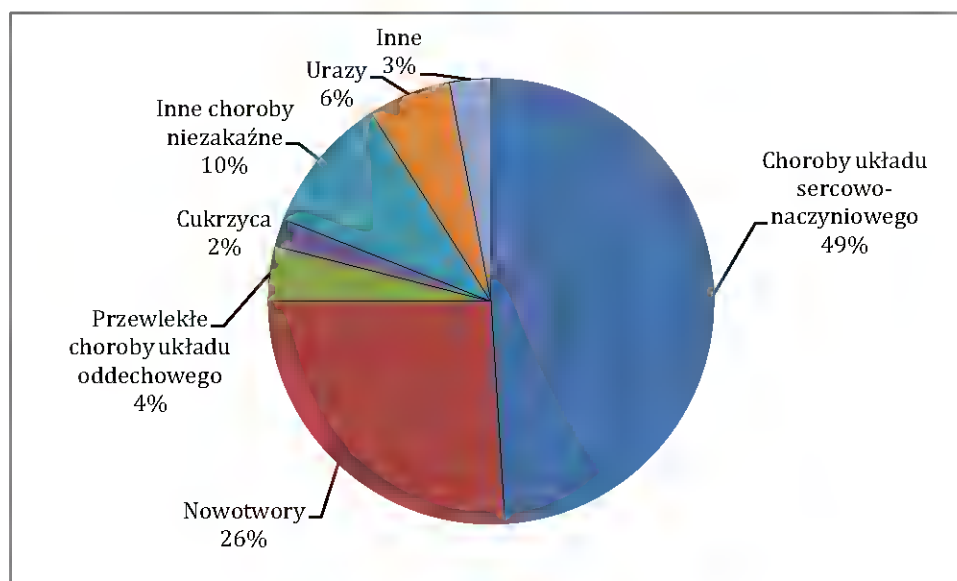
2.3.2 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii w Polsce

Polska należy do krajów z wysokim odsetkiem pacjentów z hipercholesterolemią, jednak według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2009 r. jedynie 57% osób w wieku 15 lat i więcej miało przynajmniej raz w życiu badany w laboratorium analitycznym poziom cholesterolu. Najczęściej pomiar taki wykonywany jest u osób w wieku 50 lat i więcej (u ponad 56% zbiorowości w ciągu 12 miesięcy przed zebraniem danych). Ok. 1,457 mln. kobiet i 1,002 mln. mężczyzn w 2009 r. przyjmowało leki obniżające poziom cholesterolu we krwi.⁶

Pomimo tego, że umieralność spowodowana chorobami układu sercowo-naczyniowego w Polsce spada od lat 90. (redukcja o ok. 30% w latach 1997-2001)⁷, według danych WHO na 2014 r. stanowiły one przyczynę ok. 49% zgonów, czyli 183 tys. z 374 tys.

zgonów (patrz wykres poniżej).⁸ W skali światowej odsetek zgonów spowodowanych chorobami sercowo-naczyniowymi wynosi ok. 31%.

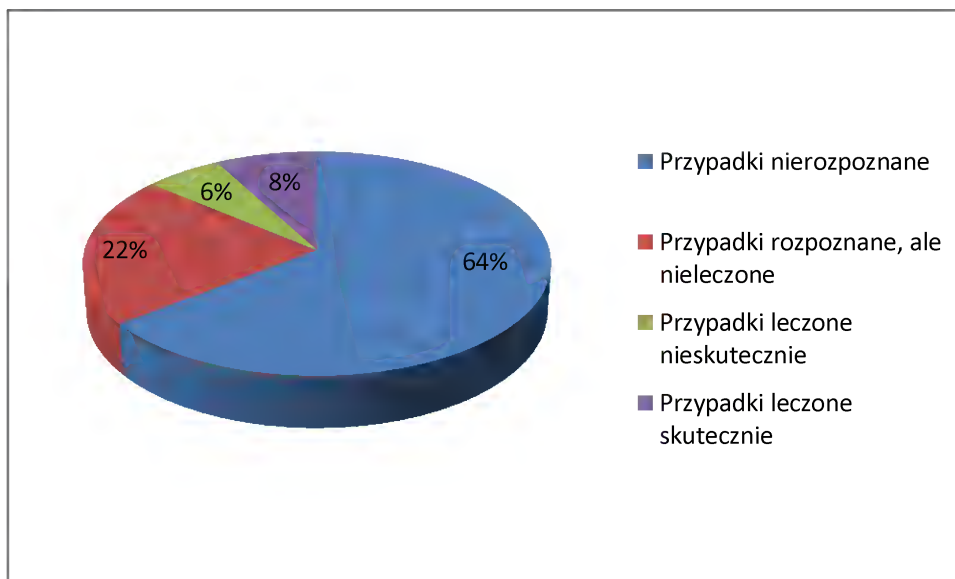
Ryc. 2 Przyczyny zgonów w Polsce wg WHO 2014.⁸



W badaniu **NATPOL 2011** (2413 osób w wieku 18-79 lat — próba reprezentatywna dla populacji ogólnopolskiej wybrana poprzez zastosowanie losowania wielowarstwowego z uwagi na miejsce zamieszkania, wiek oraz płeć) stwierdzono, że w Polsce hipercholesterolemia, zdefiniowana jako stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu $\geq 5,0$ mmol/l (ok. 190 mg/dl), występuje u **61% osób** w tej grupie wiekowej (ok. 18 mln.). Hipercholesterolemia była rozpoznana i leczona jedynie u ok. 14% osób (ok. 2,5 mln. osób; patrz wykres poniżej). U części leczonych osób wystarczające jest leczenie niefarmakologiczne. Nie odnaleziono opublikowanych danych dotyczących liczby osób wymagających terapii farmakologicznej.^{9,10}

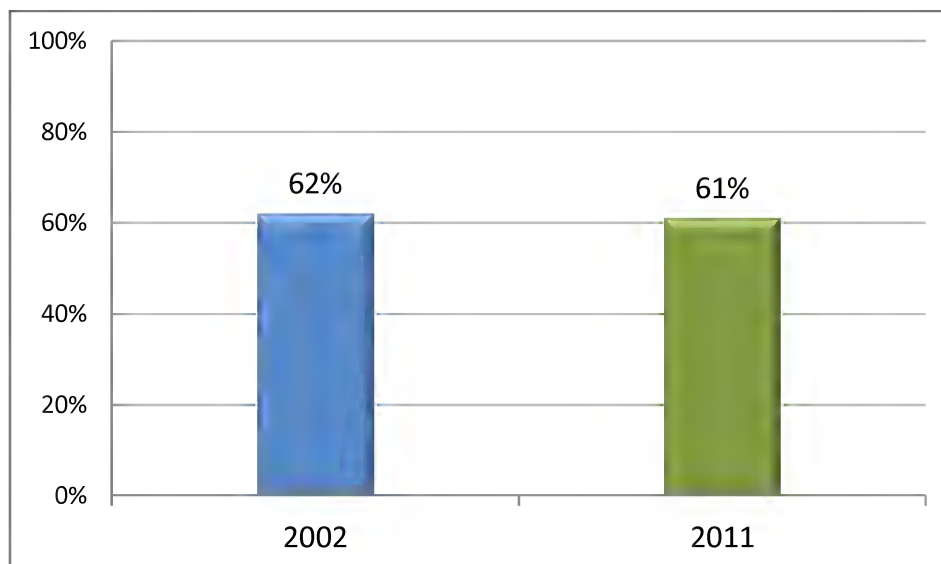
W badaniu o podobnej strukturze **NATPOL PLUS** prowadzonym w 2002 r. na próbie 3051 osób w wieku 18 lat i powyżej hipercholesterolemia występowała z częstością 60,7% (**61,8% u kobiet i 59,5% u mężczyzn**). U 55% badanych stężenie LDL-C wyniosło ≥ 115 mg/dl. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego i LDL wzrastało wraz z wiekiem badanych.¹¹

Ryc. 3 Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce wg badania NATPOL 2011.¹¹



Na poniższym wykresie zaprezentowano zmianę rozpowszechnienia hipercholesterolemii w Polsce między 2002 i 2011 r. na podstawie badań NATPOL PLUS i NATPOL 2011. Pomimo dziewięcioletniej przerwy pomiędzy badaniami uzyskano zbliżony odsetek osób z hipercholesterolemią ($\geq 5,0$ mmol/l).

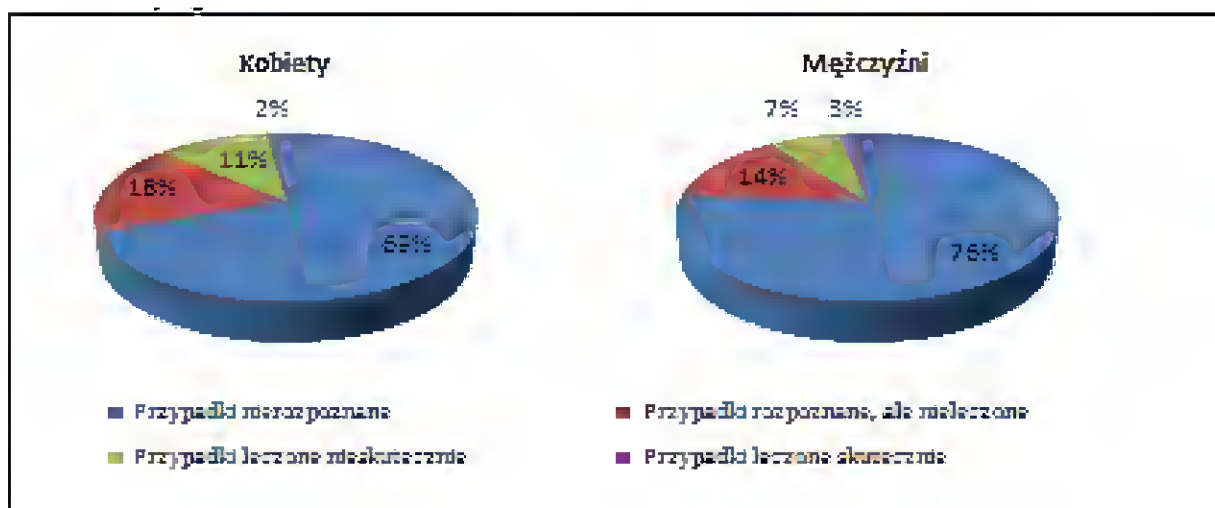
Ryc. 4 Zmiana rozpowszechnienia hipercholesterolemii w Polsce między 2002 i 2011 r. na wg NATPOL PLUS i NATPOL 2011.^{9,10,11}



Wyniki programu **WOBASZ** (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia przeprowadzone w latach 2003-2005) na populacji 6392 mężczyzn i 7153 kobiet w wieku 20-74 lat wskazują, że rozpowszechnienie hipercholesterolemii, definiowanej jako stężenie TC ≥ 5 mmol/l lub LDL-C ≥ 3 mmol/l, wynosi **67% u mężczyzn i 64% u kobiet** w Polsce. Wśród osób z hipercholesterolemią większość osób nie była o niej poinformowana, leczono ją u ok. 13% kobiet i 10% mężczyzn, a jedynie u 3% mężczyzn i

2% kobiet osiągnięto cel leczenia (patrz wykres poniżej). Stwierdzono, że 2% mężczyzn i 3% kobiet z hipercholesterolemią należy jak najszybciej rozpocząć intensywne leczenie dietą. Większość z tych osób najpewniej nie osiągnie celu terapeutycznego i będzie wymagać leczenia farmakologicznego. 65% mężczyzn i 61% kobiet kwalifikowało się do leczenia niefarmakologicznego i znaczna część tej grupy może osiągnąć tą metodą pożądane stężenie cholesterolu, jednak pozostała część będzie wymagać leczenia farmakologicznego. U większości chorych hipercholesterolemia nie była rozpoznana i kontrolowana (patrz wykresy poniżej). Wysokie ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych stwierdzono u 46% mężczyzn i 21% kobiet. Wśród osób bez cukrzycy i przebytych chorób sercowo-naczyniowych w grupie wysokiego ryzyka 76% mężczyzn i 80% kobiet miało hipercholesterolemię.^{12,13,14}

Ryc. 5 Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej wg badania WOBASZ.¹³



Niska skuteczność leczenia hipercholesterolemii w Polsce tłumaczona jest zbyt słabym działaniem niskich dawek statyn. Duże dawki nie są stosowane przewlekłe, gdyż często są źle tolerowane wśród pacjentów stosujących je dłużej.¹⁵

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi oraz oszacowaniem liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

2.3.3 Nietolerancja statyn

Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Forum Ekspertów Lipidowych nietolerancją statyn nazywa się nietolerancję co najmniej 2 statyn, w tym co najmniej 1 w najniższej średniej dawce i co najmniej 1 niezależnie od dawki. Nietolerancja statyn związana jest z potwierdzonym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem statyn lub istotnym zaburzeniem parametrów laboratoryjnych oraz ustąpieniem objawów lub poprawą parametrów laboratoryjnych po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Ustąpienie objawów lub poprawa parametrów laboratoryjnych jest niezależna od predyspozycji, tj. interakcji między lekami czy czynników zwiększających ryzyko nietolerancji statyn.¹⁶

[REDACTED]

2.3.4 Populacja docelowa

Szczegółowe wyliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*¹⁸.

Liczbę chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami oszacowano na [REDACTED]

Oszacowano, że liczba chorych z hipercholesterolemią, z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP) w latach [REDACTED]

Prognozowana liczba chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP) w kolejnych latach zawiera się w zakresie [REDACTED]

2.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

W poniższej tabeli zestawiono substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.).¹⁹

Tab. 3. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r i charakterystyk produktów leczniczych ze strony URPLW MiPB).^{14,20}

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Statyny		
Atorwastatyna	hipercholesterolemia pierwotna u dorosłych i u dzieci w wieku od 10 do 18 lat; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów; zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym	30%
Fluwastatyna	pierwotna hipercholesterolemia, wtórna profilaktyka choroby niedokrwiennej serca	30%
Lowastatyna	pierwotna hipercholesterolemia; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów; miażdżyca tętnic wieńcowych	30%
Rozuwastatyna	pierwotna hipercholesterolemia; zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym	30%
Symwastatyna	pierwotna hipercholesterolemia; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów; zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego	
Fibraty		
Ciprofibrat	ciężka hipertriglicydemia z niskim poziomem LDL; mieszana hiperlipidemia przy nietolerancji statyn	
Fenofibrat	hipercholesterolemia; hiperlipidemia mieszana; hipertriglicydemia	30%
Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach		

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Ezetymib	hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%

URPLW MiPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Uwzględniając zebrane w *Analizie problemu decyzyjnego*¹ wytyczne status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w hipercholesterolemii oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, głównym komparatorem dla ewolokumabu w warunkach polskich mogą stanowić:

I. **kontynuacja leczenia statynami** (główny komparator) w terapii:

- hipercholesterolemii rodzinnej z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami;
- hipercholesterolemii z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;

II. **ezetymib** (komparator dodatkowy) w leczeniu:

- hipercholesterolemii rodzinnej z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami^{††};
- hipercholesterolemii z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym^{††};
- hipercholesterolemii z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

^{††} komparator dodatkowy.

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań, w których porównywano ewolokumab z:

- I. **kontynuacją leczenia statynami** (główny komparator) w terapii:
 - hipercholesterolemii rodzinnej z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami;
 - hipercholesterolemii z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;
- II. **ezetymibem** (komparator dodatkowy) w leczeniu:
 - hipercholesterolemii rodzinnej z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami;
 - hipercholesterolemii z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;
 - hipercholesterolemii z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

W przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego, poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie (patrz rozdz. 11.5).

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli chorzy z hipercholesterolemią rodzinną, z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami;
- dorośli chorzy z hipercholesterolemią, z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;
- dorośli chorzy z hipercholesterolemią, z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Interwencja (I):

- ewolokumab (Repatha®, Amgen) w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu^{##} (dawki równoważne), zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.¹

Komparatory (C):

1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami:
 - kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami,
 - ezetymib w dawce 10 mg dziennie (komparator dodatkowy);
2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym:
 - kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami,
 - ezetymib w dawce 10 mg dziennie (komparator dodatkowy);
3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym:
 - ezetymib w dawce 10 mg dziennie.

Punkty końcowe (O): co najmniej 1 z następujących:

- zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych,
- odsetek pacjentów osiągających stężenie LDL-C <70 mg/dl lub <100 mg/dl,
- zmiana poziomu innych parametrów lipidowych (TC, HDL-C, nie-HDL-C, TC/HDL-C, VLDL-C, ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1, TG, Lp(a), wolny PCSK9, hsCRP) względem wartości początkowych,
- zdarzenia niepożądane,
- zgony,
- obecność przeciwciał.

Rodzaj badań (S):

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone, jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną,

^{##} Z powodu braku uściślenia w ChPL brano pod uwagę dawki określane jako 420 mg co miesiąc i 420 mg co 4 tygodnie.

- z okresem stosowania terapii ≥ 12 tygodni.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

W przypadku braku badań w dedykowanych populacjach poszukiwano badań w określonym wskazaniu bez ograniczeń dodatkowych, tj. bez ograniczania się do wyjściowego LDL-C ≥ 160 mg/dl i/lub występowania u pacjentów zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Celem umocnienia dowodów do analizy bezpieczeństwa dodatkowo włączano wszystkie badania, w których oceniano bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w hipercholesterolemii (w dawkach zgodnych z ChPL), niezależnie od terapii współistniejących i szczegółowego wskazania, w porównaniu z placebo lub ezetymibem.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ewolokumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie (patrz rozdz. 11.5).

Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ewolokumabu w analizowanych populacjach chorych.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki tego samego leku,
- badania przeprowadzone w subpopulacjach chorych (m.in. chorzy starsi).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu nie włączono badań prowadzonych w populacji chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ze względu na odmienną specyfikację choroby i jej leczenia oraz bardzo niskie rozpowszechnienie tej postaci hipercholesterolemii w porównaniu z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*¹).

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 1 kwietnia 2015 r.,
- EMBASE (EMBASE.com) z datą odcięcia 1 kwietnia 2015 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 1 kwietnia 2015 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 1 kwietnia 2015 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów oceny technologii medycznych [ang. *Health Technology Assessment*, HTA]). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w Międzynarodowej Sieci Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*, INAHTA), w tym:

- brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE),
- szwedzkiej agencji oceny technologii medycznych (szw. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*, SBU),
- kanadyjskiej agencji oceny technologii medycznych (ang. *Canadian Expert Drug Advisory Committee*, CADTH),
- Szkockiego Konsorcjum Lekowego (ang. *Scottish Medicines Consortium*, SMC).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.amgen.com/>.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 1 kwietnia 2015 r. (**data aktualizacji: 10 sierpnia 2015 r.**). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane poniższe strategie.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badań, poszukiwanych stanów medycznych, punktów końcowych, komparatorów, daty lub języka publikacji.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 01.04.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab [nm]	28
#2	evolocumab [tw]	37
#3	AMG-145 [tw] OR AMG145 [tw] OR "AMG 145"[tw]	48
#4	repatha [tw]	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	65

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 01.04.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'evolocumab'/exp	203
#2	evolocumab	203
#3	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	154
#4	repatha	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	230
#6	#5 AND [embase]/lim	230

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 01.04.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab	14
#2	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	41
#3	repatha	0
#4	#1 OR #2 OR #3	46
#5	#4 in Clinical Trials	31
#6	#4 in Cochrane Reviews	13
#7	#4 in Other Reviews	0
#8	#4 in Technology Assessments	1
#9	#4 in Economic Evaluations	0
#10	#4 in Cochrane Groups	1

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 01.04.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab	0
#2	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	0
#3	repatha	0
#4	#1 OR #2 OR #3	0

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED]). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO (patrz rozdz. 2.2) z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy ([REDACTED]).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad – opis skali – aneks 11.1.²¹

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,

- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 10 w rozdziale 4.2.1.2, Tab. 21. w rozdziale 4.2.2.2 i Tab. 31 w rozdziale 4.2.3.2.

W aneksie 11.4 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania (██████████), a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (██████████) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). W indeksie dolnym parametrów NNT i NNH podano horyzont czasowy obserwacji, chyba że NNT/NNH było wynikiem metaanalizy badań o różnych horyzontach czasowych. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią ważoną różnic (ang. *weighted mean difference*, WMD). Zmienne RR, RD, NNT, NNH oraz WMD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI). Dodatkowo, dla niektórych punktów końcowych przedstawiono medianę wraz z rozstępem międzykwartylowym (ang. *interquartile range*, IQR).

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 w zakresie 50-90%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych

wyników (ang. *random effect model*). W przypadku $I^2 > 90\%$ wyniki analizowano w podgrupach (nie metaanalizowano).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* dla metaanaliz wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.²²

W celu porównania ewolokumabu z ezetymibem w FH przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie, tj. zestawiono wyniki leczenia w grupie ewolokumabu i ezetymibu.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą odcięcia 10 sierpnia 2015 r.

Do dnia 10 sierpnia 2015 r. zidentyfikowano 2 opracowania wtórne ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, dotyczącym analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w analizowanych wskazaniach, spełniające zdefiniowane uprzednio kryteria włączenia (patrz rozdz. 3.1).

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 11.2

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 11.3.

Należy zauważyć, że w obu odnalezionych opracowaniach wtórnych do analizy włączono badanie TESLA Part B, które w ramach niniejszej analizy klinicznej zostało wykluczone z przeglądu, ponieważ dotyczy nieprawidłowej populacji – chorzy z HoFH. Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy wszystkich włączonych badań przyjmując, że uwzględnienie wyników badania TESLA Part B nie ma dużego wpływu na wyniki metaanaliz przeprowadzonych w publikacjach Zhang 2015 i Navarese 2015, ponieważ do badania TESLA Part B włączono jedynie 49 chorych, czyli <1% analizowanej populacji we wszystkich włączonych badaniach łącznie do tych opracowań.

Zhang 2015

Celem metaanalizy Zhang 2015 była ocena bezpieczeństwa i skuteczności inhibitorów PCSK9 w oparciu o randomizowane badania kliniczne. W tym celu przeszukiwano bazy PubMed, EMBASE i CENTRAL (data odcięcia 5 październik 2014) oraz doniesienia konferencyjne. Do analizy włączono 25 badań RCT obejmujących łącznie populację 12 200 pacjentów – badania dotyczyły ewolokumabu i alirokomabu (wykluczono badania dotyczące innych inhibitorów PCSK9). 12 z tych badań dotyczyło ewolokumabu: LAPLACE-2, DESCARTES, GAUSS-2, MENDEL-2, GAUSS-1, YUKAWA, OSLER, MENDEL-1, LAPLACE(TIMI)-1, TESLA Part B, RUTHERFORD, RUTHERFORD-2 – obejmowały one łącznie 6 866 pacjentów.

Odsetek zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) w ciągu 12 tygodni obserwacji był porównywalny w grupie ewolokumabu oraz w grupie placebo lub ezetymibu. Chorzy leczeni ewolokumabem mieli mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności wątroby (poziom enzymów wątrobowych > 3 x GGN) niż chorzy przyjmujący placebo w 12-tygodniowym okresie obserwacji (RR=0,43 [95%CI: 0,20; 0,93], p=0,03), ale różnica ta nie utrzymała się w 52-tygodniowym okresie obserwacji. Nie obserwowano istotnej różnicy w zgłaszanych zdarzeniach niepożądanych pomiędzy ewolokumabem w dawce

420 mg/miesiąc i 140 mg raz na 2 tyg. Wszystkie 6 dawek ewolokumabu analizowanych w badaniach związanych było z obniżeniem poziomu cholesterolu LDL w okresie 12 tygodni obserwacji – największą redukcję LDL, tj. ponad 50%, obserwowano dla ewolokumabu w dawce 420 mg/miesiąc i 140 mg raz na 2 tyg. w porównaniu z placebo (odpowiednio średnio o 54,6% i o 60,4%). Wyniki metaanalizy badań porównujących ewolokumab z ezetymibem (mniej badań niż w przypadku porównania z placebo) wskazują na istotnie większe obniżenie poziomu LDL w przypadku ewolokumabu we wszystkich analizowanych dawkach w porównaniu z ezetymibem w 12-tygodniowym okresie obserwacji (odpowiednio o 36,3% dla ewolokumabu w dawce 420 mg/miesiąc i o 38,2% dla ewolokumabu w dawce 140 mg raz na 2 tyg. w porównaniu z ezetymibem). Wszystkie dawki ewolokumabu, z wyjątkiem dawki 280 mg/miesiąc, związane były również z istotnym zwiększeniem poziomu cholesterolu HDL w porównaniu z placebo w 12-tygodniowym okresie obserwacji (odpowiednio wzrost o 7,6% i 6,9% dla dawki 420 mg/miesiąc i 140 mg raz na 2 tyg.). Ewolokumab w dawce 420 mg/miesiąc i 140 mg raz na 2 tyg. związany był także ze zwiększeniem poziomu HDL w porównaniu z ezetymibem odpowiednio o 6,4% i 7,2%. Dla porównania ewolokumabu z placebo obserwowano korzystne zmiany również w odniesieniu do stężenia innych lipidów.

Według autorów badania ewolokumab jest opcją bezpieczną i dobrze tolerowaną, obniżającą poziom cholesterolu LDL o ponad 50%, zwiększającą poziom cholesterolu HDL i skutkującą korzystnymi zmianami w stężeniach innych lipidów.

Navarese 2015

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy Navarese 2015 była ocena bezpieczeństwa i skuteczności inhibitorów PCSK9 u dorosłych chorych z hipercholesterolemią. W tym celu przeszukiwano bazy MEDLINE, PubMed Central i Google Scholar oraz doniesienia konferencyjne i bazę badań klinicznych w toku ClinicalTrials.gov (data odciążenia 4 kwiecień 2015). Poszukiwano kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją fazy 2 lub 3 porównujących leczenie inhibitorami PCSK9 z brakiem leczenia PCSK9. Do analizy włączono 24 badania RCT obejmujące łącznie populację 10 159 pacjentów. Odnaleziono badania dotyczyły alirokomabu i ewolokumabu. Wśród 11 badań dotyczących ewolokumabu znalazły się badania: DESCARTES, GAUSS-1, GAUSS-2, LAPLACE(TIMI)-1, LAPLACE-2, MENDEL-1, MENDEL-2, RUTHERFORD, RUTHERFORD-2, YUKAWA, TESLA Part B).

Ewolokumab w dawce 140 mg raz na 2 tyg. i 420 mg/miesiąc związany był z istotnym obniżeniem poziomu cholesterolu LDL w porównaniu z placebo (odpowiednio: MD=-63,46 [95%CI: -65,41; -61,51] oraz MD=-57,26 [95%CI: -58,97; -55,54]) i z ezetymibem (odpowiednio: MD=-39,27 [95%CI: -41,84; -36,70] oraz MD=-37,49 [95%CI: -39,74; -35,25]). Ewolokumab w dawce 140 mg raz na 2 tyg. i 420 mg/miesiąc związany był również z istotnym zwiększeniem poziomu cholesterolu HDL (vs placebo odpowiednio: MD=6,65 [95%CI: 5,12; 8,17] i MD=7,25 [95%CI: 5,71; 8,78], vs ezetymib

odpowiednio: MD=7,39 [95%CI: 5,16; 9,62] i MD=6,37 [95%CI: 4,30; 8,45]) oraz z istotnym obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego i stężenia lipoproteiny A w porównaniu z placebo i z ezetymibem.

Według autorów badania inhibitory PCSK9 wydają się być opcją bezpieczną i skuteczną w leczeniu dorosłych z dyslipidemią.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie wyszukiwania badań (1 kwietnia 2015 r.) korzystano z programu EndNote. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 32 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Podczas aktualizacji przeglądu (10 sierpnia 2015 r.) nie zidentyfikowano nowych badań pierwotnych.

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących ewolokumab z wybranym komparatorem, a w przypadku ich braku badań umożliwiających porównanie pośrednie (patrz rozdz. 11.5).

Ostatecznie zidentyfikowano 18 publikacji pełnotekstowych i 14 abstraktów konferencyjnych dotyczących badań pierwotnych, tj.:

- 7 randomizowanych badań klinicznych (porównania bezpośrednie) włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa,
- 1 randomizowane badanie kliniczne (jakościowe porównanie pośrednie),
- 3 randomizowane badania kliniczne dodatkowo włączone do analizy bezpieczeństwa,
- 2 dodatkowe dowody naukowe z przedłużonych obserwacji.

Diagram wg PRISMA,²³ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 6.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 11.2.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 11.3.

Nie odnaleziono specyficznych badań dla bardzo precyzyjnie określonych subpopulacji (z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl w FH, SP i SI + SP oraz po zdarzeniach sercowo-naczyniowych w SP i SI + SP), dlatego do przeglądu włączono badania prowadzone bez ograniczeń (w pełnych populacjach chorych z FH intensywnie

leczonych statynami, pacjentów z hipercholesterolemią intensywnie leczonych statynami i pacjentów z hipercholesterolemią i z nietolerancją statyn). Wyodrębniono również wyniki dla subpopulacji odpowiadających wnioskowanym wskazaniom refundacyjnym (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).

Zgodnie z kryteriami włączenia, z powodu braku badań w dedykowanych populacjach do analizy włączono badania w określonym wskazaniu bez ograniczeń dodatkowych, tj. bez ograniczania się do wyjściowego LDL-C ≥ 160 mg/dl i/lub występowania u pacjentów zdarzeń sercowo-naczyniowych. Do analizy włączono więc badania w następujących populacjach: we wskazaniu FH wśród pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną stosujących intensywną terapię statynami, we wskazaniu SP wśród pacjentów z hipercholesterolemią stosujących intensywną terapię statynami, a we wskazaniu SI + SP wśród pacjentów z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 7 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu w porównaniu z placebo i/lub z ezetymibem (w tym 3 badania II fazy i 4 badania III fazy):^{§§}

1) po nieskuteczności statyny z/bez ezetymibu w FH – badania:

- RUTHERFORD-1 (badanie II fazy): porównanie EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z HeFH stosujących STA (statyna) +/- EZE (ezetymib) ***;
- RUTHERFORD-2 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z HeFH stosujących jednocześnie STA +/- EZE;

2) po nieskuteczności STA w SP – badania:

- LAPLACE(TIMI)-1 (badanie II fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z hipercholesterolemią stosujących jednocześnie STA +/- EZE;
- LAPLACE-2 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z hipercholesterolemią stosujących: ATO (atorwastatyna) 10 mg QD, ATO 80 mg QD, SIM (symwastatyna) 40 mg QD, ROZ (rozuwastatyna) 5 mg QD lub ROZ 40 mg QD oraz porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg Q4W z EZE u pacjentów stosujących jednocześnie: ATO 10 mg QD lub ATO 80 mg QD;
- DESCARTES (badanie III fazy): porównanie EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z hipercholesterolemią stosujących: ATO 10 mg QD i ATO 80 mg QD;

3) w SI + SP – badania:

^{§§} Przedstawiono jedynie porównania będące przedmiotem analizy, tj. spełniające następujące warunki: dawka zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego ewolokumabu, odpowiedni komparator i odpowiednia terapia towarzysząca (statyny w FH i SP).

*** ezetymib we wszystkich badaniach stosowany był w dawce 10 mg QD.

- GAUSS-1 (badanie II fazy): porównanie EVO 420 mg Q4W z EZE u pacjentów z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn stosujących jednocześnie STA;
- GAUSS-2 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg z EZE u pacjentów z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn stosujących jednocześnie STA;

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie EVO z EZE po nieskuteczności statyny - badanie ENAHNCE (badanie III fazy): EZE+STA vs PLA+STA.

Do analizy skuteczności nie włączono badania YUKAWA prowadzonego w specyficznej populacji chorych (pacjenci z Japonii) oraz badań MENDEL-1 i MENDEL-2, w których uczestniczyli jedynie pacjenci z hipercholesterolemią bez wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych (objęci prewencją pierwotną) i nie stosujący statyn – chorzy o niskim ryzyku sercowo-naczyniowym.

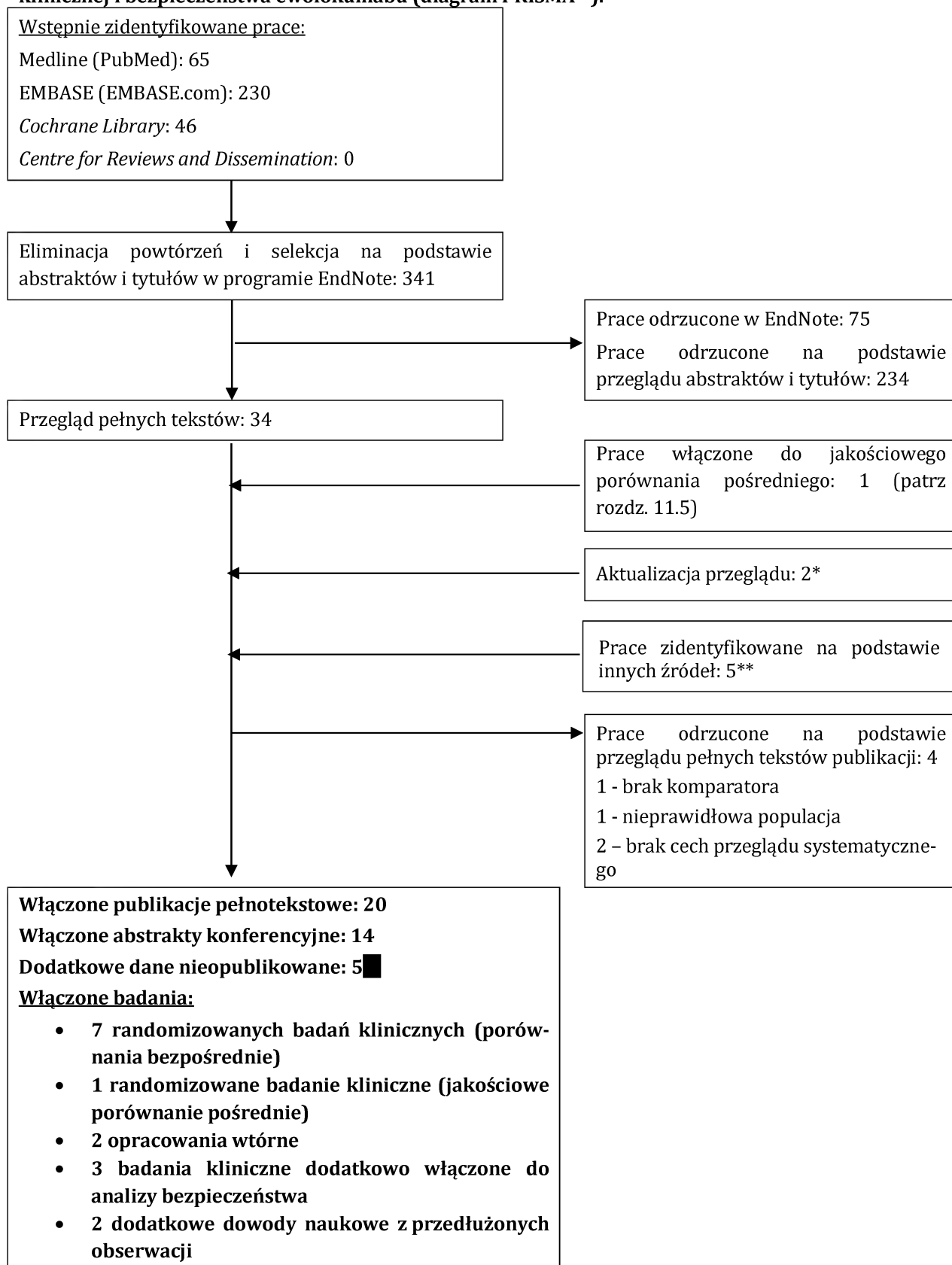
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ewolokumabu nie wydają się być specyficzne dla poszczególnych wskazań ani równoważnych dawek, stąd poszerzona analiza bezpieczeństwa pokrywa dowody ze wszystkich odnalezionych badań randomizowanych, w których porównywano stosowanie ewolokumabu w dawkach zgodnych z ChPL z placebo i/lub z ezetymibem. Do analizy bezpieczeństwa dołączono dodatkowe 3 badania porównujące stosowanie ewolokumabu z placebo i ezetymibem u pacjentów z hipercholesterolemią (niezależnie od dokładnego wskazania) – badania:

- MENDEL-1 (badanie II fazy) i MENDEL-2 (badanie III fazy) porównujące stosowanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg QM z PLA i EZE u chorych z hipercholesterolemią w prewencji pierwotnej,
- YUKAWA (badanie II fazy) porównujące stosowanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg QM z PLA u chorych z hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w populacji azjatyckiej (Japonia).

Ponadto do analizy włączono 2 badania wtórne (patrz rozdz. 4.1), 2 dodatkowe badania z przedłużonych obserwacji (badania OSLER-1 i OSLER-2) oraz dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę:

[Redacted text block]

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ewolokumabu (diagram PRISMA²³).



* opracowania wtórne; [redacted]

4.2.1 Hipercholesterolemia rodzinna

Do przeglądu włączono 2 randomizowane badania kliniczne pozwalające ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej po nieskuteczności statyny:

- RUTHERFORD-1 (badanie II fazy),
- RUTHERFORD-2 (badanie III fazy).

W obu badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w skojarzeniu ze statyną z lub bez ezetymibu oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowania placebo w skojarzeniu ze statyną z lub bez ezetymibu (EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE).

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa nie zidentyfikowano randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie ewolokumabu z ezetymibem u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. W związku z tym wykonano dodatkowy przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań umożliwiających porównanie pośrednie ewolokumabu z ezetymibem w docelowej populacji chorych (patrz rozdz. 11.5). Ostatecznie zidentyfikowano 1 badanie RCT (ENHANCE; badanie III fazy), na podstawie którego wykonano jakościowe porównanie pośrednie leków.

4.2.1.1 Metodyka badań pierwotnych

Badania RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, były badaniami randomizowanymi i zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Miały one charakter wielośrodkowy i międzynarodowy. Okres obserwacji wyniósł 12 tygodni.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano u chorych po nieskuteczności statyn stosowanych co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania. Warunkiem włączenia do badania RUTHERFORD-1 było jednoczesne stosowanie innych leków obniżających stężenie cholesterolu we krwi (np. ezetymibu, żywic wiążących kwas żółciowy, niacyn lub stanoli). Podczas włączania do badania RUTHERFORD-2 nie był to warunek konieczny.

Chorych podzielono w zależności od stosowania ezetymibu i randomizowano warstwowo do grupy STA + EVO +/- EZE lub STA + PLA +/- EZE. Ponad 85% chorych w badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 przyjmowała przez cały okres trwania badań dawki statyn o wysokiej intensywności działania.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 4.2.1.4.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna - pomimo braku opisu dla porównań aktywnego komparatora z ramieniem placebo można założyć hipotezę typu *superiority*.

Badanie ENHANCE było międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównano stosowanie ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną (N=357) oraz symwastatyny w monoterapii (N=363) w leczeniu pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące.

Zidentyfikowano szereg różnic w metodyce badań RUTHERFORD oraz ENHANCE: inne pierwszorzędowe cele badania (% zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych vs zmiana średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych od wartości początkowych, patrz rozdz. 4.2.1.5), inna charakterystyka wyjściowa pacjentów (np. poziom LDL-C 4 mmol/l vs 8 mmol/l, patrz rozdz. 4.2.1.4), inne terapie w momencie randomizacji (w badaniu RUTHERFORD ok. 63% pacjentów oprócz statyn stosowało również ezetymib), 6-tygodniowy okres wstępny w badaniu ENHANCE (nie stosowano żadnych leków obniżających poziom lipidów we krwi), inne okresy obserwacji (12 tyg. vs 24 mies.). Ponadto, wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w postaci zmian procentowych parametrów względem wartości wyjściowych – brak możliwości porównania wobec zidentyfikowanych różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy badaniami RUTHERFORD i ENHANCE. W związku z tym, w niniejszej analizie zestawiono jedynie wyniki leczenia w obu grupach, tj. EVO + STA ± EZE (RUTHERFORD) oraz EZE + STA (ENHANCE) - analiza jakościowa.

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane (FH).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
RUTHERFORD-1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy II z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	24 ośrodki w Ameryce Płn., Europie Zach., Hong Kongu, Singapurze i RPA	168	12 tygodni	chorzy z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zdiagnozowaną według kryteriów Simon Broome	<ul style="list-style-type: none"> • STA +/-EZE + EVO 350 mg Q4W • STA +/-EZE + EVO 420 mg Q4W • STA +/-EZE + PLA Q4W
RUTHERFORD-2	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	39 ośrodków w 14 krajach	331	12 tygodni	chorzy z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zdiagnozowaną według kryteriów Simon Broome	<ul style="list-style-type: none"> • STA +/-EZE + EVO 140 mg Q2W • STA +/-EZE + PLA Q2W • STA +/-EZE + EVO 420 mg QM • STA +/-EZE + PLA Q4W

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
ENHANCE	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	18 ośrodków w USA, Kanadzie, RPA, Hiszpanii, Danii, Norwegii, Szwecji i Holandii	720	24 miesiące	chorzy z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	<ul style="list-style-type: none"> • STA 80 mg + PLA • STA 80 mg + EZE 10 mg

Kursywą zaznaczono interwencje, które nie wchodzą w skład analizy z powodu niezgodności stosowanej dawki ewolokumabu z Charakterystyką Produktu Leczniczego

STA – statyna; PLA – placebo; EVO – ewolokumab; EZE – ezetymib; Q4W – co 4 tygodnie; Q2W – co 2 tygodnie; QM – co miesiąc.

Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania (FH) – c.d.

Badanie	Szczegó- łowy protokół	Metody staty- styczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
RUTHER FORD-1	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen Inc.	nie, (FAS*)	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak
RUTHER FORD -2	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen Inc.	nie, (FAS*)	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak
ENHANC E	tak	opisane	Merck, Schering-Plough	tak	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); FAS – pełna analiza (ang. *full analysis set*);

* skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

4.2.1.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²¹ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się wysoką lub bardzo wysoką jakością. Jakość badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 oceniono na 5 pkt, natomiast jakość badania ENHANCE na 4 punkty z powodu braku opisu metody zaślepienia.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (FH).

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
RUTHERFORD-1	2*	2	1	5	IIA
RUTHERFORD -2	2**	2	1	5	IIA
ENHANCE	2***	1#	1	4	IIA

* randomizacja warstwowa – stratyfikacja względem stężenia LDL-C (poniżej lub powyżej 3,4 mmol/l [130 mg/dl] vs. \geq 3,4 mmol/l) i przyjmowania bądź nie ezetymibu podczas włączania do badania;

** randomizacja warstwowa – stratyfikacja względem stężenia LDL-C (poniżej lub powyżej 4,1 mmol/l) i przyjmowania lub nieprzyjmowania ezetymibu podczas włączania do badania;

*** kody generowane komputerowo, centralny system randomizacji, stratyfikacja w zależności od ośrodka;

brak opisu metod zaślepienia.

4.2.1.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Tab. 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne (FH).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
RUTHERFORD-1	<ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-75 lat hipercholesterolemia zdiagnozowana zgodnie z kryteriami Simon-Broome LDL-C ≥ 100 mg/dl i triglicerydy ≤ 400 mg/dl pomimo przyjmowania statyn w stabilnej dawce i innego leku obniżającego stężenie lipidów (ezetymib, leki wiążące kwasy żółciowe, stanole lub zatwierdzona i wprowadzona do obrotu niacyna) przez minimum 4 tygodnie przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej afereza LDL-C lub plazamfereza w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją niewydolność serca klasy III lub IV zgodnie ze skalą NYHA lub frakcja wyrzutowa lewej komory $< 30\%$ jakikolwiek ostre lub niestabilne zdarzenie sercowe z planowaną interwencją w ciągu 3 miesięcy od randomizacji cukrzyca typu 1 lub nowo zdiagnozowana lub nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina A1c $> 8,5\%$) ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg lub rozkurczowe > 100 mmHg poziom hormonu tyreotropowego $< 1 \times$ DGN lub $> 1,5 \times$ GGN współczynnik przesączania kłębuszkowego < 30 mL/min/1,73 m² trwała aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransterazy alaninowej $> 2 \times$ GGN lub kinazy kreatynowej $> 3 \times$ GGN
RUTHERFORD -2	<ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-80 lat diagnoza kliniczna heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, zgodnie z kryteriami Simon-Broome przyjmowanie stabilnej dawki statyn opcjonalnie w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów we krwi (tj. ezetymibem, żywicami, stanolami lub niacyną, z wyłączeniem fibratów) przez co najmniej 4 tygodnie przed datą włączenia do badania LDL-C na czczo $\geq 2,6$ mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana klinicznie lub genetycznie homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej afereza LDL-C lub plazamfereza w ciągu ostatnich 4 miesięcy niewydolność serca klasy III lub IV zgodnie ze skalą NYHA lub frakcja wyrzutowa lewej komory $< 30\%$ jakikolwiek ostre lub niestabilne zdarzenie sercowe w ciągu 3 miesięcy od randomizacji planowana operacja kardiologiczna leczenie fibratami w ciągu 6 tygodni przed datą włączenia do badania

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ENHANCE	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety w wieku 30-75 lat z hipercholesterolemią rodzinną rozpoznaną na podstawie genotypowania lub kryteriów WHO niezależnie od wcześniejszego leczenia obniżającego poziom lipidów • poziom LDL-C u chorych nieleczonych ≥ 210 mg/dl • poziom LDL-C u chorych leczonych ≥ 210 mg/dl po 6-tygodniowym okresie wstępnym, podczas którego chorzy nie otrzymywali żadnych leków obniżających poziom lipidów 	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 lub nowo zdiagnozowana lub nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina A1c $>8,5\%$) • niekontrolowane nadciśnienie zdefiniowane jako ciśnienie skurczowe >160 mm Hg lub rozkurczowe >100 mmHg; poziom hormonu tyreotropowego $<1\times$ dolnego limitu normy lub $>1,5\times$ górnej granicy normy • poziom hormonu tyreotropowego $<1\times$ dolnego limitu normy lub $>1,5\times$ górnej granicy normy • średnie do ciężkich zaburzenie czynności nerek – współczynnik przesączania kłębuszkowego <30 mL/min/1,73 m² • czynna choroba wątroby – aktywność aminotransferazy asparaginianowej j lub aminotransterazy alaninowej $> 2\times$ górnej granicy normy • aktywność kinazy kreatynowej $>3\times$ górnej granicy normy • wcześniejszy udział w badaniu z inhibitorami PCSK9 • wysokiego stopnia stenoza lub niedrożność tętnic szyjnych, • endarterektomia lub stentowanie tętnic szyjnych w historii • homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna • zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA • zaburzenia rytmu serca • dławica piersiowa • zdarzenia sercowo-naczyniowe w ostatnim czasie

DGN – dolna granica normy; GGN – górna granica normy; NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*); PCSK9 - konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. proproteinconvertase subtilisin kexin 9).

4.2.1.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych randomizowanych do poszczególnych badań.

Do badań uwzględnionych w analizie włączono dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Charakterystykę populacji przedstawiono jedynie na podstawie danych z tych ramion badania, które zostały włączone do analizy w danym wskazaniu.

Średni wiek chorych wynosił 50,1 lat w badaniu RUTHERFORD-1 i 51,2 lata w badaniu RUTHERFORD-2. Mężczyźni stanowili 52,7% populacji w badaniu RUTHERFORD-1 i 57,8% populacji w badaniu RUTHERFORD-2. W badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 ok. 90% populacji stanowili przedstawiciele rasy białej. Początkowa wartość stężenia LDL-C u chorych włączonych do obu badań wynosiła średnio 4,0 mmol/l. 21,4% pacjentów w badaniu RUTHERFORD-1 i 31,3% w badaniu RUTHERFORD-2 miało chorobę niedokrwienną serca. Charakterystyki pacjentów włączonych do badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 są do siebie bardzo zbliżone.

W badaniu ENHANCE uczestniczyli młodsi chorzy w wieku ok. 46 lat (51% mężczyzn) z większym odsetkiem pacjentów palących oraz 2-krotnie wyższym poziomem LDL-C w porównaniu do badań RUTHERFORD (4 mmol/l vs 8 mmol/l). Poziom cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz apolipoproteiny B również był wyższy, natomiast poziom HDL-C – niższy w porównaniu do chorych w badaniach RUTHERFORD, co prawdopodobnie wynika z zastosowania w badaniu ENHANCE 6-tygodniowego okresu wstępnego, podczas którego nie stosowano żadnych leków obniżających poziom lipidów we krwi. Zidentyfikowane różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów, które dodatkowo wpływały na uzyskiwane wyniki (% zmiana parametrów względem wartości początkowych), uniemożliwiły przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego.

Proces randomizacji w poszczególnych badaniach był skuteczny i nie obserwowano istotnych różnic w charakterystyce chorych randomizowanych do różnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (FH), cz. 1.

Badanie	Liczba- ność popula- cji, N	Wiek, średnia (SD), lata	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna/ Afroame- rykanie, n (%)	Rasa azjaty- cka, n (%)	Inna rasa, n (%)	Choroba niedo- krwienna serca, n (%)	Palenie papiero- sów, n (%)	Choroba niedo- krienna serca w rodzinie, n (%)	Rozpo- znanie HeFH definityw- ne
RUTHERFORD-1								*		**	***
STA +/-EZE + EVO 420 mg Q4W	56	51,8 (13,0)	35 (62,5)	52 (92,9)	1 (1,8)	3 (5,4)	0 (0,0)	14 (25,0)	11 (19,6)	36 (64,3)	45 (80,4)
STA +/-EZE + PLA Q4W	56	49,3 (11,3)	24 (42,9)	48 (85,7)	0 (0,0)	3 (5,4)	5 (8,9)	10 (17,9)	8 (14,3)	33 (58,9)	41 (73,2)
RUTHERFORD-2				†							††
STA +/-EZE + EVO 140 mg Q2W	110	52,6 (12,3)	66 (60,0)	bd	bd	bd	bd	38 (34,5)	bd	bd	bd
STA +/-EZE + EVO 420 mg QM	110	51,9 (12,0)	64 (58,2)	bd	bd	bd	bd	39 (35,4)	bd	bd	bd
STA +/-EZE + PLA Q2W	54	51,1 (14,2)	29 (53,7)	bd	bd	bd	bd	16 (29,6)	bd	bd	bd
STA +/-EZE + PLA QM	55	46,8 (12,1)	31 (56,4)	bd	bd	bd	bd	10 (18,2)	bd	bd	bd
ENHANCE											
EZE+STA	357	46,1 (9,0)	191 (53,5)	bd	bd	bd	bd	bd	102 (28,6)	bd	bd
PLA+STA	363	45,7 (10,0)	179 (49,3)	bd	bd	bd	bd	bd	104 (28,7)	bd	bd

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy w danym wskazaniu. bd – brak danych.

* w oparciu o występowanie dławicy piersiowej, zawału serca, pomostowania aortalno-wieńcowego lub przezskórnej interwencji wieńcowej; ** Na podstawie stwierdzenia występowania choroby niedokrwiennej serca u krewnego pierwszego stopnia płci męskiej w wieku ≤55 lat lub żeńskiej ≤65 lat; *** reszta chorych miała rozpoznanie HeFH prawdopodobne; † 296 (89%) z 331 pacjentów było przedstawicielami rasy białej; †† wyniki subpopulacji u której wykonano badania genetyczne (N=195) wskazują na rozpoznanie HeF definitywne przed rozpoczęciem badania RUTHERFORD-2 u 85,6% osób (n=167).

Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (FH) – cz. 2.

Badanie	Liczebność populacji, N	Intensywne leczenie statynami, n (%)	Leczenie ezetymibem, n (%)	LDL-C ≥3,4, mmol/l, n (%)	LDL-C, mmol/l, średnia (SD)	Całkowity cholesterol, mmol/l, średnia (SD)	HDL-C, mmol/l, średnia (SD)	ApoB, g/l, średnia (SD)	Triglicerydy, mmol/l, mediana (SD)
RUTHERFORD		*	**	****	***				
EVO 420 mg Q4W	56	49 (87,5)	36 (64,3)	37 (66,1)	3,8 (1,0)	5,7 (1,1)	1,3 (0,3)	1,2 (0,3)	1,4 (0,7)
PLA Q4W	56	49 (87,5)	36 (64,3)	37 (66,1)	4,1 (1,2)	6,1 (1,3)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)	1,4 (0,8)
RUTHERFORD-2		†	††	δ, δδ	δδ				‡
STA +/-EZE + EVO 140 mg Q2W	110	bd	bd	40 (36,4)	4,2 (1,3)	bd	1,3 (0,4)	1,2 (0,3)	1,3 (1,0-1,8)
STA +/-EZE + EVO 420 mg QM	54	bd	bd	40 (36,4)	4,0 (1,1)	bd	1,3 (0,4)	1,1 (0,3)	1,3 (1,0-1,8)
STA +/-EZE + PLA Q2W	110	bd	bd	19 (35,2)	3,9 (0,9)	bd	1,4 (0,4)	1,1 (0,3)	1,1 (0,8-1,6)
STA +/-EZE + PLA QM	55	bd	bd	20 (36,4)	3,9 (1,1)	bd	1,3 (0,3)	1,1 (0,2)	1,2 (0,9-1,7)
ENHANCE		#	#						‡
EZE+STA	357	0 (0,0)	0 (0,0)	bd	8,3 (1,7)	10,4 (1,7)	1,2 (0,3)	2,5 (0,5)	1,8 (1,3-2,5)
PLA+STA	363	0 (0,0)	0 (0,0)	bd	8,2 (1,7)	10,4 (1,8)	1,2 (0,3)	2,5 (0,5)	1,8 (1,3-2,6)

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy w danym wskazaniu.

* zdefiniowane jako symwastatyna 80 mg raz dziennie (6,6%), atorwastatyna ≥40 mg raz dziennie (31,1%), rozuwastatyna ≥20 mg raz dziennie (40,7%) lub jakakolwiek inna statyna lub niższa dawka statyny w połączeniu z ezetymibem; ** czynnik stratyfikacyjny podczas randomizacji; *** obliczone według wzoru Friedewalda; † wszyscy pacjenci przyjmowali statyny, a 289 z 331 (87%) przyjmowało dawki o wysokiej aktywności – symwastatyna 80 mg raz dziennie, atorwastatyna ≥40 mg raz dziennie, rozuwastatyna ≥20 mg raz dziennie lub niższe dawki statyn w połączeniu z ezetymibem; †† 204 z 331 pacjentów (62%) przyjmowało ezetymib; δ LDL-C ≥4,1 mmol/l; δδ wyznaczone metodą złożoną – ustalone z wzoru Friedewalda lub z użyciem ultrawiarowania, jeśli obliczony poziom LDL-C był ≤1,0 mmol/l albo stężenie triglicerydów było ≥4,5 mmol/l; ‡ przedstawione jako mediana (rozstęp kwartylny); # 6-tygodniowy okres wstępny, podczas którego chorzy nie przyjmowali żadnych leków obniżających poziom lipidów we krwi.

Tab. 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (FH) – cz. 3.

Badanie	Liczebność populacji, N	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Cukrzyca, n (%)	Nadciśnienie, n (%)	Przeżyty zawał serca, n (%)	Wcześniejsze stosowanie statyn, n (%)	SBP, mmHg, średnia (SD)	DBP, mmHg, średnia (SD)
ENHANCE								
EZE+STA	357	27,4 (4,6)	8 (2,2)	67 (18,8)	14 (3,9)	286 (80,1)	125 (15)	78 (9)
PLA+STA	363	26,7 (4,4)	5 (1,4)	51 (14,0)	26 (7,2)	297 (81,8)	124 (15)	78 (10)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*); SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze (*diastolic blood pressure*).

4.2.1.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

W badaniach RUTHERFORD pierwszorzędowym punktem końcowym była % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych, natomiast w badaniu ENHANCE - zmiana średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych od wartości początkowych.

Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych (FH).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
RUTHERFORD-1	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu* 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana bezwzględna stężenia LDL-C zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 12 tygodniu stężenie ApoB w 12 tygodniu zmiana stosunku całkowitego cholesterolu do nie-HDL-C w 12 tygodniu zmiana stosunku ApoB/Apo1 w 12 tygodniu ocena bezpieczeństwa i tolerancji na leczenie (występowanie zdarzeń niepożądanych, ocena czynności życiowych, wyniki badań laboratoryjnych i występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi) częstotliwość zweryfikowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych zmiany bezwzględne i procentowe uzyskane na wszystkich wizytach dla wszystkich parametrów lipidowych (LDL-C, cholesterol całkowity, nie-HDL-C, ApoB, stosunek całkowity cholesterol/HDL-C, stosunek ApoB/Apo1, triglicerydy, Lp(a) i hsCRP)**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
RUTHERFORD-2	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu** średnia zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w tygodniach 10 i 12** 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana bezwzględna stężenia LDL-C odsetek pacjentów osiągających LDL-C <1,8 mmol/l zmiana stężeń innych lipidów, alipoprotein i wysoko czułego białka C-reaktywnego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane wzrost aktywności kinazy kreatynowej i enzymów wątrobowych obecność przeciwciał skierowanych przeciw ewolokumabowi ustalone zdarzenia sercowo-naczyniowe
ENHANCE	<ul style="list-style-type: none"> zmiana średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych od wartości początkowych 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, u których wystąpiła regresja średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych od wartości początkowych odsetek pacjentów z nowymi płytkami > 1,3 mm zmiana średniej maksymalnej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej od wartości początkowych zmiana średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej i tętnic udowych od wartości początkowych zmiana poziomu lipidów od wartości początkowych pomiary laboratoryjne poziomu aminotransferaz wątrobowych, funkcji nerek, wartości hematologicznych zdarzenia niepożądane

* LDL-C oznaczane przy użyciu metody ultrawierowania; ** eksploracyjne punkty końcowe; $\delta\delta$ LDL-C wyznaczone metodą złożoną – ustalone z wzoru Friedewalda lub z użyciem ultrawierowania, jeśli obliczone stężenie LDL-C było $\leq 1,0$ mmol/l albo stężenie triglicerydów było $\geq 4,5$ mmol/l.

4.2.1.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Badanie RUTHERFORD-1 ukończyło ok. 100% chorych randomizowanych do ramion badania włączonych do analizy. Badanie RUTHERFORD-2 ukończyło 98,8% chorych. Ponadto w badaniu RUTHERFORD-1 raportowano liczbę chorych, którzy przerwali leczenie – 3 osoby w grupie placebo (przyczyny: zdarzenia niepożądane, decyzja pacjenta i inne) i 2 osoby w grupie EVO 420 mg Q2W (przyczyny: zdarzenia niepożądane i decyzja pacjenta).

Odsetek chorych, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgonów przedstawiono w rozdziale 6. Przyczyny wykluczenia chorych z badań zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Chorzy, którzy nie ukończyli badania (FH), n (%).

Badanie, grupa	N*	Wycofanie zgody po rozpoczęciu leczenia	Nieprzestrzeganie protokołu, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Inne przyczyny	Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie
RUTHERFORD-1							
STA +/-EZE + EVO 420 mg Q4W	56	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	56 (100,00)
STA +/-EZE + PLA Q4W	56	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	56 (100,00)
RUTHERFORD-2							
						**	
STA +/-EZE + EVO 140 mg Q2W	110	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	110 (100,00)
STA +/-EZE + EVO 420 mg QM	110	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	108 (98,2)
STA +/-EZE + PLA Q2W	54	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	53 (98,1)
STA +/-EZE + PLA QM	55	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	54 (98,2)
ENHANCE							
EZE+STA	357	6 (1,7)	1 (0,3)	2 (0,6)	29 (8,1)	3 (0,8)	316 (88,5)
PLA+STA	363	26 (7,2)	2 (0,6)	2 (0,6)	34 (9,4)	0 (0,0)	299 (82,4)

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy w danym wskazaniu.

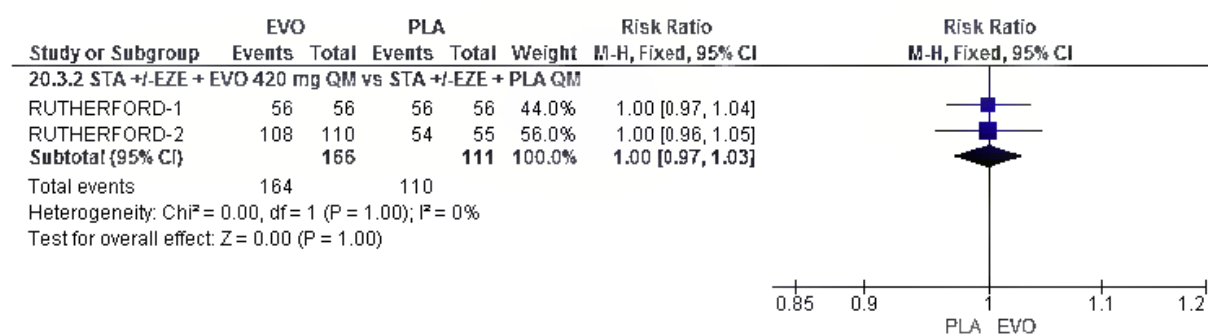
* liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; ** 4 pacjentów z grupy PLA Q2W (7% całej grupy) i 9 pacjentów z grupy EVO Q2W (8% całej grupy) zbyt wcześnie przeszło do przedłużonego badania otwartego (przed skompletowaniem wszystkich wyników z badania RUTHERFORD-2), ale dane od tych pacjentów zostały włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa i pacjenci zostali zakwalifikowani jako chorzy, którzy ukończyli badanie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, którzy ukończyli badanie podczas stosowania ewolokumabu przez 12 tyg. w porównaniu z placebo - patrz tabela poniżej.

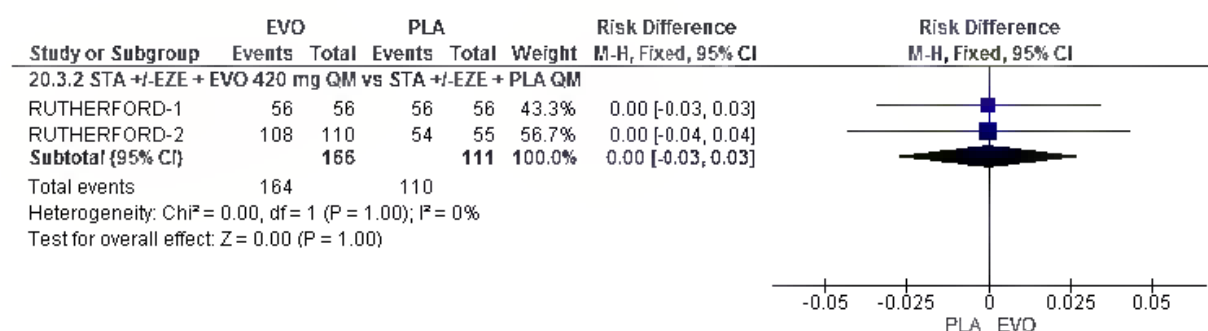
Tab. 17. EVO + STA +/-EZE vs PLA + STA +/- EZE- odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (FH).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	RR [95% CI] RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
RUTHERFORD-1	STA +/-EZE + EVO 420 mg Q4W	56	56 (100,00)	1,00 [0,97; 1,04]	ns	na
	STA +/-EZE + PLA Q4W	56	56 (100,00)	0,02 [-0,03; 0,06]		
RUTHERFORD-2	STA +/-EZE + EVO 140 mg Q2W	110	110 (100,00)	1,00 [0,90; 1,11]	ns	na
	STA +/-EZE + PLA Q2W	54	53 (98,1)	0,00 [-0,09; 0,09]		
	STA +/-EZE + EVO 420 mg QM	110	108 (98,2)	1,00 [0,90; 1,11]	ns	na
	STA +/-EZE + PLA QM	55	54 (98,2)	0,00 [-0,09; 0,09]		

Ryc. 7. STA +/-EZE + EVO vs STA +/-EZE + PLA - odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (FH; RR).



Ryc. 8. STA +/-EZE + EVO vs STA +/-EZE + PLA- odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (FH; RD).



W przypadku porównania EZE + STA vs PLA + STA odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (24 mies.) był istotnie statystycznie wyższy dla grupy ezetymibu - patrz tabela poniżej. 7,2% chorych z grupy placebo wycofało zgodę na leczenie zapewne z powodu niskiej jego skuteczności w porównaniu z ezetymibem.

Tab. 18. EZE vs PLA po nieskuteczności STA – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (FH).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	RR [95% CI] RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
ENHANCE	EZE+STA	357	316 (88,5)	1,07 [1,01; 1,14]	0,02	16 [9; 100]
	PLA+STA	363	299 (82,4)	0,06 [0,01; 0,11]	0,02	

4.2.2 Hipercholesterolemia

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 3 randomizowane badania kliniczne pozwalające ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w terapii hipercholesterolemii u pacjentów po zdarzeniach sercowo-naczyniowych i po nieskuteczności statyny (LDL-C \geq 160 mg/dl) – badania:

- DESCARTES (badanie III fazy),
- LAPLACE(TIMI)-1 (badanie II fazy),
- LAPLACE-2 (badanie III fazy).

We wszystkich badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w skojarzeniu ze statyną ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania placebo w skojarzeniu ze statyną [w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 chorzy mieli również możliwość stosowania ezetymibu: EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE]. Dodatkowo w badaniu DESCARTES wszyscy pacjenci stosowali dietę obniżającą poziom cholesterolu (w badaniu uczestniczyła także grupa, która w ramach terapii stosowała jedynie dietę). Populacja pacjentów w powyższych badaniach jest szersza od populacji docelowej pod względem stężenia LDL-C i historii zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak zdecydowana większość pacjentów włączonych do analizy przyjmowała statyny w dawkach o wysokiej lub średniej intensywności działania, co jest zgodne ze wnioskowanym wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z charakterystyką populacji (patrz rozdz. 4.2.2.4) od 7% do 32% chorych we włączonych badaniach (ramiona włączone do analizy) miało również chorobę niedokrwienną serca. W najliczniejszym badaniu LAPLACE-2 dodatkowo u ponad 10% pacjentów stwierdzono chorobę tętnic obwodowych lub naczyń mózgowych.

4.2.2.1 Metodyka badań pierwotnych

Do przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu hipercholesterolemii u pacjentów po zdarzeniach sercowo-naczyniowych.

Wszystkie włączone do analizy badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu chorych z hipercholesterolemią

były badaniami randomizowanymi i zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Oba badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy.

Okres obserwacji w badaniu DESCARTES wynosił 52 tygodnie, a w badaniach LAPLACE(TIMI)-1 i LAPLACE-2 po 12 tygodni.

Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z hipercholesterolemią. We wszystkich badaniach skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano u chorych po nieskuteczności statyn.

W badaniu DESCARTES pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania na podstawie stężenia LDL-C, wcześniejszej terapii statynami i ryzyka sercowo-naczyniowego zostali przydzieleni do jednej z czterech terapii stosowanych w fazie wstępnej, otwartej:

- dieta,
- dieta i atorwastatyna 10 mg dziennie,
- dieta i atorwastatyna 80 mg dziennie,
- dieta, atorwastatyna 80 mg dziennie i ezetymib 10 mg dziennie.

Pacjenci z ustabilizowanym poziomem LDL-C po 4 tygodniach fazy otwartej zostawali włączeni do fazy właściwej badania. Pozostali pacjenci przechodzili do fazy wstępnej o wyższej intensywności działania. Proces powtórzono miesiąc później u pacjentów, którzy nadal nie osiągnęli odpowiednich poziomów LDL-C. W fazie właściwej badania pacjenci z każdej grupy fazy otwartej byli randomizowani do jednego z dwóch ramion: ewolokumab 420 mg co 4 tygodnie lub placebo podskórnie co 4 tygodnie.

W badaniu LAPLACE(TIMI)-1 pacjentów przyjmujących statynę (z lub bez ezetymibu) dzielono pod względem stężenia LDL-C (<3,4 mmol/l i ≥3,4 mmol/l) oraz przyjmowania ezetymibu. Następnie byli oni randomizowani warstwowo do jednego z ośmiu ramion:

- placebo (podskórnie co 2 tygodnie);
- ewolokumab (70 mg podskórnie co 2 tygodnie);
- ewolokumab (105 mg podskórnie co 2 tygodnie);
- ewolokumab (140 mg podskórnie co 2 tygodnie);
- placebo (podskórnie co 4 tygodnie);
- ewolokumab (70 mg podskórnie co 2 tygodnie);
- ewolokumab (105 mg podskórni, co 2 tygodnie);
- ewolokumab (140 mg podskórnie co 2 tygodnie).

W badaniu LAPLACE-2 pacjenci byli randomizowani do stosowania jednej ze statyn w fazie otwartej (celem stabilizacji poziomu lipidów), poprzedzającej fazę właściwą badania. Przyjmowane dawki statyn podzielono po względem intensywności działania na statyny o wysokiej intensywności: rozuwastatynę (40 mg) i atorwastatynę (80 mg) oraz statyny o średniej intensywności: rozuwastatynę (5 mg), symwastatynę (40 mg) i

atorwastatynę (10 mg). Po 4 tygodniach fazy wstępnej pacjenci przyjmujący rozuwastatynę lub symwastatynę byli randomizowani do jednej z czterech grup:

- ewolokumab (140 mg podskórnie, co 2 tygodnie);
- placebo (podskórnie, co 2 tygodnie);
- ewolokumab (420 mg podskórnie, co miesiąc);
- placebo (podskórnie, co miesiąc).

Pacjenci przyjmujący atorwastatynę po fazie wstępnej badania byli randomizowani do jednej z sześciu grup:

- ewolokumab (140 mg podskórnie, co 2 tygodnie) i placebo (doustnie, codziennie);
- placebo (podskórnie, co 2 tygodnie) i placebo (doustnie, codziennie);
- placebo (podskórnie, co 2 tygodnie) i ezetymib (doustnie, codziennie);
- ewolokumab (420 mg podskórnie, co miesiąc) i placebo (doustnie, codziennie);
- placebo (podskórnie, co miesiąc) i placebo (doustnie, codziennie);
- placebo (podskórnie, co 2 tygodnie) i ezetymib (doustnie, codziennie).

Placebo i ezetymib stosowane doustnie były podawane w formie tabletek 10 mg.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 4.2.2.4.

Zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo we wszystkich badaniach włączonych do analizy oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W analizowanych badaniach nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna - pomimo braku opisu można założyć dla badań porównujących interwencję z grupą placebo hipotezę typu *superiority*.

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 19. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane (SP).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
DESCARTES	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	88 ośrodków w 9 krajach	901	4-12 tygodni okresu wstępnego i 52 tygodnie fazy właściwej*	pacjenci z hiperlipidemią i LDL-C ≥ 75 mg/dl i poziomem triglicerydów ≤ 400 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • <i>dieta + PLA</i> • <i>dieta + EVO</i> • <i>dieta + ATO 10 mg QD + EVO 420 mg Q4W</i> • <i>dieta + ATO 10 mg QD + PLA</i> • <i>dieta + ATO 80 mg QD + EVO 420 mg Q4W</i> • <i>dieta + ATO 80 mg QD + PLA</i> • <i>dieta + ATO 80 mg QD + EZE + EVO 420 mg Q4W</i> • <i>dieta + ATO 80 mg QD + EZE + PLA</i>
LAPLACE (TIMI)-1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	78 ośrodków w 5 krajach	631	12 tygodni	pacjenci z historią hipercholesterolemii i LDL-C $\geq 2,2$ mmol/l mimo leczenia statynami (stabilna dawka, ≥ 4 tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>STA + PLA Q2W +/- EZE</i> • <i>STA + EVO 70 mg Q2W +/- EZE</i> • <i>STA + EVO 105 mg Q2W +/- EZE</i> • <i>STA + EVO 140 mg Q2W +/- EZE</i> • <i>STA + PLA Q4W +/- EZE</i> • <i>STA + EVO 280 mg Q4W +/- EZE</i> • <i>STA + EVO 350 mg Q4W +/- EZE</i> • <i>STA + EVO 420 mg Q4W +/- EZE</i>
LAPLACE-2	międzynarodowe,	równoległe	198	2067	4 tygodnie fazy	pacjenci z	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ATO 80 mg QD + PLA Q2W + PLA QD</i>

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby		ośrodków w 17 krajach		wstępnej i 12 tygodni fazy właściwej*	hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią oraz z odpowiednio wysokim poziomem LDL-C** i poziomem triglicerydów (≤ 400 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> • ATO 80 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD • ATO 80 mg QD + PLA QM+ PLA QD • ATO 80 mg QD + PLA Q2W + EZE • ATO 80 mg QD + PLA QM + EZE • ATO 80 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD • ATO 80 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD • ATO 10 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD • ATO 10 mg QD + PLA QM+ PLA QD • ATO 10 mg QD + PLA Q2W + EZE • ATO 10 mg QD + PLA QM + EZE • ATO 10 mg QD + EVO 140 mg Q2W + PLA QD • ATO 10 mg QD + EVO 420 mg QM + PLA QD • SIM 40 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD • SIM 40 mg QD + PLA QM+ PLA QD • SIM 40 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD • SIM 40 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD • ROZ 5 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
							<ul style="list-style-type: none"> • ROZ 5 mg QD + PLA QM+ PLA QD • ROZ 5 mg QD + EVO 140 mg + PLA QD • ROZ 5 mg QD + EVO 420 mg Q4W + PLA QD • ROZ 40 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD • ROZ 40 mg QD + PLA QM+ PLA QD • ROZ 40 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD • ROZ 40 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD

Kursywą zaznaczono interwencje, które nie wchodziły w skład analizy z powodu braku właściwego komparatora lub z powodu niezgodności stosowanej dawki ewolokumabu z Charakterystyką Produktu Leczniczego;

* podczas okresu wstępnego pacjenci nie przyjmowali ewolokumabu i placebo, a jedynie terapię towarzyszącą bez zaślepienia; ** pacjenci nie przyjmujący statyn przy włączaniu do badania – LDL-C ≥ 150 mg/dl, pacjenci przyjmujący statyny o działaniu nieintensywnym – LDL-C ≥ 100 mg/dl, pacjenci przyjmujący statyny o działaniu intensywnym lub jakiegokolwiek statyny w połączeniu z ezetymibem – LDL-C ≥ 80 mg/dl;

ATO – atorwastatyna; EVO – ewolokumab; EZE – ezetymib; STA – statyna; PLA – placebo; ROZ – rozuwastatyna; SIM – symwastatyna; Q4W – co 4 tygodnie; Q2W – co 2 tygodnie; QM – co miesiąc.

Tab. 20. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania (SP) – c.d.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
DESCARTES	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen	tak*	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak
LAPLACE (TIMI)-1	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen	tak*	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak
LAPLACE-2	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen	tak*	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); FAS – pełna analiza (ang. *full analysis set*)

* skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

4.2.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²¹ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się bardzo wysoką jakością w porównaniu EVO vs PLA. Jakość trzech badań oceniono na 5 pkt.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 21. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (SP).

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
DESCARTES	2	2	1	5	IIA
LAPLACE(TIMI)-1	2	2	1	5	IIA
LAPLACE-2	2	2	1	5	IIA

4.2.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kluczowych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Tab. 22. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne (SP).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DESCARTES	<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-75 lat • stężenie LDL-C na czczo ≥ 75 mg/dl (przed okresem wstępnym i po nim) • stężenie LDL-C na czczo < 100 mg/dl u pacjentów z chorobą wieńcową lub ryzykiem jej odpowiadającym • stężenie LDL-C na czczo < 130 mg/dl u pozostałych pacjentów • LUB w grupie ATO 80 mg QD + EZE 10 mg QD stężenie LDL-C na czczo ≥ 75 mg/dl po okresie wstępnego • stężenie triglicerydów ≤ 400 mg/dl (przed okresem wstępnym i po nim) 	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza choroby wieńcowej (lub jej odpowiednika) przy braku terapii statynami i LDL-C w badaniu wstępnym ≤ 99 mg/dl • niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 30\%$ • niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe lub udar (3 miesiące przed randomizacją) • niedawno przebyty lub planowany zabieg rewaskularyzacji lub planowana operacja serca • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe > 160 mm Hg lub rozkurczowe > 100 mm Hg) • cukrzyca typu 1 lub niedawno zdiagnozowana albo niedostatecznie kontrolowana (HbA1c $> 8,5\%$) cukrzyca typu 2 • nadczynność lub niedoczynność tarczycy średnio ciężkie do ciężkich zaburzenia czynności nerek • czynna choroba wątroby lub zaburzenia czynności wątroby • leczenie w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania: cyklosporyną, sterydami systemowymi, pochodnymi witaminy A i retinolu w schorzeniach dermatologicznych • nadczynność i niedoczynność tarczycy (TSH poniżej dolnej granicy normy lub powyżej 1,5·górną granicę normy) • umiarkowane do ciężkich zaburzeń nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 30 ml/ min./1,73m² w dwóch pomiarach z co najmniej 1-tygodniowym odstępem) • znane czynne zakażenie lub silne zaburzenia układu krwiotwórczego, nerek,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
LAPLACE(TIMI)-1	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-80 lat • historia hipercholesterolemii • stężenie LDL-C $\geq 2,2$ mmol/l pomimo przyjmowania stabilnej dawki statyny (z lub bez ezetymibu) przez co najmniej 4 tygodnie 	<p>układu pokarmowego lub hormonalnego</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna 3 miesiące przed randomizacją • terapia antykoagulantami (aktualnie) z użyciem antagonistów witaminy K, heparyny, bezpośredniego inhibitora trombiny lub inhibitora czynnika Xa • zawodność jako uczestnika badania w oparciu o badanie (np. nadużywanie alkoholu, narkotyków, psychozy) • kobiety w okresie rozrodczym nie będące skłonne korzystać z co najmniej 1 skutecznej metody antykoncepcji oraz kobiety w ciąży/karmiące (podczas badania i 15 tygodni po jego zakończeniu) • historia choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak, szyjki macicy, raka in-situ piersi lub przewodowego lub pierwszego etapu raka prostaty) • uczestnictwo w badaniu ewolokumabu lub innego inhibitora PCSK9 <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 30\%$ • poważna arytmia serca (częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków z kursu szybkiego komór, częstoskurcz nadkomorowy) w przeciągu 3 miesięcy niedostatecznie kontrolowana terapeutykami • zawał serca / niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych przeszczepu, udar, zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna w ciągu trzech miesięcy przed włączeniem do badania • planowana operacja lub przezskórna interwencja wieńcowa • ciśnienie skurczowe > 160 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mmHg

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
LAPLACE-2	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat intensywna dawka statyn* + LCL-C na czczo ≥ 80 mg/dl LUB nieintensywna dawka statyn + LCL-C na czczo ≥ 100 mg/dl LUB brak leczenia statynami + LCL-C na czczo ≥ 150 mg/dl stężenie triglicerydów na czczo ≤ 400 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowana lub źle kontrolowana cukrzyca typu II (HbA1c $\geq 8,5\%$) aktualnie prowadzona terapia przeciwzakrzepowa (leki przeciwplatekcyjne, tj. aspiryna i kłopidogrel są dozwolone) przyjmowanie niacyny (>200 mg/dzień), drożdży czerwonego ryżu, kwasu omega-3 (>1000 mg/dobę) i fibratów w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania przyjmowanie cyklosporyny ogólnoustrojowej, steroidów systemowych lub izotretynoiny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania przebyte w ciągu 3 miesięcy zakażenia, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego lub hormonalnego, zaburzenia metaboliczne lub hematologiczne przebyte w ciągu ostatnich 5 lat nowotwory (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak, szyjki macicy, raka in-situ piersi lub przewodowego lub pierwszego etapu raka prostaty) kobiety w okresie rozrodczym nie korzystające ze skutecznej metody antykoncepcji oraz kobiety w ciąży/karmiące uczestnictwo w badaniu ewolokumabu lub innego inhibitora PCSK9 niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $<30\%$ poważna arytmia serca w przeciągu 3 miesięcy zawał serca / niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych przeszczepu, udar, zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none">• planowana operacja lub przezskórna interwencja wieńcowa• ciśnienie skurczowe > 160 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mm Hg• cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowane lub źle kontrolowana cukrzyca typu II (HbA1c \geq 8, 5%)• przyjmowanie niacyny (>200 mg/dzień), żywic wiążących kwasy żółciowe, drożdży czerwonego ryżu, kwasu omega-3 (>1000 mg/dobę) i fibratów lub ich pochodnych w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania• przyjmowanie cyklosporyny, steroidów systemowych lub pochodnych witaminy A (witamina A w formie multiwitamin była dozwolona) albo retinolu w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania• przyjmowanie inhibitorów CETP w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania• TSH poniżej dolnej granicy normy lub powyżej 1,5•górna granica normy• wskaźnik filtracji kłębuszkowej <30 ml/min/1,73m²• czynne zakażenie lub silne zaburzenia układu krwiotwórczego, nerek, układu pokarmowego lub hormonalnego• zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna• historia nietolerancji statyn lub potrzeba przyjmowania najwyższych dawek statyn• historia dziedzicznych zaburzeń mięśniowych u pacjenta lub w jego rodzinie• ciąża lub karmienie piersią• wcześniejsze przyjmowanie ewolokumabu lub innego inhibitora PCSK9

CETP – proteina przenosząca estry cholesterolu (ang. *cholesterylester transfer protein*); HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*); PCSK9 - konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein-convertase subtilisin kexin 9*); TSH - tyreotropina, hormon tyreotropowy (ang. *thyroid-stimulating hormone*).

* symwastatyna 80 mg/dzień, atorwastatyna \geq 40 mg/dzień, rozuwastatyna \geq 20 mg/dzień lub jakakolwiek statyna w skojarzeniu z ezetymibem

4.2.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych randomizowanych do poszczególnych badań.

Do badań uwzględnionych w analizie włączono dorosłych chorych z hipercholesterolemią, leczonych statynami.

Charakterystykę populacji przedstawiono jedynie na podstawie danych z tych ramion badania, które zostały włączone do analizy w danym wskazaniu.

Średni wiek chorych 57,4 lata w badaniu DESCARTES, 62,6 lat w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 i 59,8 lat w badaniu LAPLACE-2. Kobiety w badaniach stanowiły 53,9% populacji w badaniu DESCARTES, 54,9% w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 i 45,8% w badaniu LAPLACE-2. Przedstawiciele rasy białej stanowili 86,0% populacji w badaniu DESCARTES, 90,5% w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 i 94,0% w badaniu LAPLACE-2. Początkowa wartość stężenia LDL-C u chorych włączonych do analizowanych badań wynosiła 100 mg/dl w badaniu DESCARTES, 3,1 mmol/l (ok. 122 mg/dl) w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 i ok. 109 mg/dl w badaniu LAPLACE-2. 7,3% pacjentów w badaniu DESCARTES, 32,1% w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 i 22,0% w badaniu LAPLACE-2 miało chorobę niedokrwienną serca. Charakterystyki pacjentów włączonych do analizowanych badań są do siebie dość zbliżone. Największe różnice zaobserwowano w udziale procentowym kobiet w badaniach i w częstości występowania choroby niedokrwiennej serca.

Proces randomizacji w poszczególnych badaniach był skuteczny i nie obserwowano istotnych różnic w charakterystyce chorych randomizowanych do różnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 23. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (SP), cz. 1.

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, średnia (SD), lata	Kobiety, n (%)	BMI (SD), kg/m ²	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna/Afroame-rykanie, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Inna rasa, n (%)	Choroba niedo-krwienna serca, n (%)
DESCARTES									
ATO 10 mg QD + PLA Q4W*	129	57,0 (10,6)	70 (54,3)	30,2 (6,4)	112 (86,8)	8 (6,2)	6 (4,7)	3 (2,3)	2 (1,6)
ATO 10 mg QD + EVO 420 mg Q4W*	254	57,2 (10,3)	145 (57,1)	29,6 (6,0)	217 (85,4)	18 (7,1)	15 (5,9)	4 (1,6)	8 (3,1)
ATO 80 mg QD + PLA Q4W*	73	58,4 (8,7)	40 (54,8)	31,6 (5,9)	65 (89,0)	5 (6,8)	1 (1,4)	2 (2,7)	11 (15,1)
ATO 80 mg QD + EVO 420 mg Q4W*	145	57,8 (9,4)	69 (47,6)	30,3 (5,7)	123 (84,8)	12 (8,3)	5 (3,4)	5 (3,4)	23 (15,9)
LAPLACE(TIMI)-1									
		**		**					
STA + PLA Q2W +/- EZE	78	61 (55,0-67,0)	42 (53,8)	30,1 (26,7-33,9)	72 (92)	bd	bd	bd	22 (28,2)
STA + EVO 140 mg Q2W +/- EZE	78	63,5 (56,0-69,0)	45 (57,7)	29,4 (26,8-34,3)	67 (86)	bd	bd	bd	31 (39,7)
STA + PLA Q4W +/- EZE	79	63,0 (56,0-67,0)	42 (53,2)	29,2 (26,6-33,1)	76 (96)	bd	bd	bd	20 (25,3)
STA + EVO 420 mg Q4W +/- EZE	80	63,0 (57,0-68,5)	44 (55,0)	28,8 (24,7-32,0)	70 (88)	bd	bd	bd	28 (35,0)
LAPLACE-2									
ATO 10 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD	56	58,3 (10,5)	24 (42,9)	bd	52 (92,9)	3 (5,4)	bd	1 (1,8)	11 (19,6)
ATO 10 mg QD + PLA QM+ PLA QD	55	62,2 (10,4)	28 (50,9)	bd	55 (100)	0 (0,0)	bd	0 (0,0)	20 (36,4)
ATO 10 mg QD + PLA Q2W + EZE	56	61,0 (9,0)	29 (51,8)	bd	53 (94,6)	1 (1,8)	bd	2 (3,6)	7 (12,5)
ATO 10 mg QD + PLA QM + EZE	55	60,6 (9,2)	28 (50,9)	bd	52 (94,5)	2 (3,6)	bd	1 (1,8)	12 (21,8)
ATO 10 mg QD + EVO 140 mg Q2W + PLA QD	110	58,3 (8,4)	56 (50,9)	bd	97 (88,2)	9 (8,2)	bd	4 (3,6)	18 (16,4)
ATO 10 mg QD + EVO 420 mg QM + PLA QD	110	59,6 (11,1)	44 (40,0)	bd	101 (91,8)	4 (3,6)	bd	5 (4,5)	22 (20,0)
ATO 80 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD	55	57,1 (9,9)	22 (40,0)	bd	51 (92,7)	1 (1,8)	bd	3 (5,5)	11 (20,0)
ATO 80 mg QD + PLA QM+ PLA QD	55	58,8 (11,5)	24 (43,6)	bd	52 (94,5)	2 (3,6)	bd	1 (1,8)	14 (25,5)
ATO 80 mg QD + PLA Q2W + EZE	56	60,5 (10,2)	24 (42,9)	bd	53 (94,6)	3 (5,4)	bd	0 (0,0)	12 (21,4)
ATO 80 mg QD + PLA QM + EZE	54	61,1 (8,9)	28 (51,9)	bd	46 (85,2)	4 (7,4)	bd	4 (7,4)	7 (13,0)

Badanie	Licz- ność populacji, N	Wiek, średnia (SD), lata	Kobiety, n (%)	BMI (SD), kg/m ²	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna/ Afroame- rykanie, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Inna rasa, n (%)	Choroba niedo- krwienna serca, n (%)
ATO 80 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD	109	59,7 (10,2)	43 (39,4)	bd	104 (95,4)	3 (2,8)	bd	2 (1,8)	31 (28,4)
ATO 80 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD	110	60,1 (10,2)	48 (43,6)	bd	105 (95,5)	4 (3,6)	bd	1 (0,9)	36 (32,7)
SIM 40 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD	56	61,9 (9,7)	32 (57,1)	bd	49 (87,5)	3 (5,4)	bd	4 (7,1)	16 (28,6)
SIM 40 mg QD + PLA QM+ PLA QD	55	61,5 (10,3)	28 (50,9)	bd	54 (98,2)	1 (1,8)	bd	0 (0,0)	10 (18,2)
SIM 40 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD	112	59,7 (9,2)	45 (40,2)	bd	106 (94,6)	4 (3,6)	bd	2 (1,8)	25 (31,3)
SIM 40 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD	115	61,5 (9,6)	59 (51,3)	bd	110 (95,7)	5 (4,3)	bd	0 (0,0)	26 (22,6)
ROZ 5 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD	58	61,2 (9,1)	35 (60,3)	bd	56 (96,6)	2 (3,4)	bd	0 (0,0)	15 (25,9)
ROZ 5 mg QD + PLA QM+ PLA QD	57	59,6 (9,2)	27 (47,4)	bd	56 (98,2)	1 (1,8)	bd	0 (0,0)	9 (15,8)
ROZ 5 mg QD + EVO 140 mg + PLA QD	113	58,9 (11,2)	51 (45,1)	bd	103 (91,2)	7 (6,2)	bd	3 (2,7)	18 (15,9)
ROZ 5 mg QD + EVO 420 mg Q4W + PLA QD	115	59,3 (10,5)	51 (44,3)	bd	107 (93,0)	5 (4,3)	bd	3 (2,6)	26 (22,6)
ROZ 40 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD	56	60,2 (8,7)	21 (37,5)	bd	55 (98,2)	0 (0,0)	bd	1 (1,8)	9 (16,1)
ROZ 40 mg QD + PLA QM+ PLA QD	55	58,1 (11,4)	26 (47,3)	bd	51 (92,7)	3 (5,5)	bd	1 (1,8)	8 (14,5)
ROZ 40 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD	111	59,5 (9,2)	43 (38,7)	bd	105 (94,6)	5 (4,5)	bd	1 (0,9)	27 (24,3)
ROZ 40 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD	112	59,6 (9,0)	52 (46,4)	bd	109 (97,3)	3 (2,7)	bd	0 (0,0)	27 (24,1)

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy w danym wskazaniu.

* + dieta; ** IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*).

Tab. 24. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (SP) – cz. 2.

Badanie	Liczebność populacji, N	Palenie papierosów, n (%)	Cukrzyca typu 2, n (%)	LDL-C, mg/dl, średnia (SD)	Całkowity cholesterol, mg/dl, średnia (SD)	Nie-HDL-C, mmol/l, średnia (SD)	ApoB, g/l, średnia (SD)	Triglicerydy, mmol/l, mediana (IQR)
DESCARTES				**				
ATO 10 mg QD + PLA Q4W*	129	16 (12,4)	10 (7,8)	98,4 (14,5)	3,3 (0,8)	134,3 (21,9)	0,6 (0,2)	108,8 (80,5-147,0)
ATO 10 mg QD + EVO 420 mg Q4W*	254	29 (11,4)	17 (6,7)	101,3 (15,1)	3,3 (0,8)	117,3 (17,2)	0,5 (0,1)	105,0 (81,5-137,5)
ATO 80 mg QD + PLA Q4W*	73	11 (15,1)	14 (19,2)	96,2 (13,3)	3,4 (0,9)	120,6 (18,2)	0,5 (0,1)	104,5 (82,5-136,5)
ATO 80 mg QD + EVO 420 mg Q4W*	145	20 (13,8)	19 (13,1)	94,6 (12,9)	3,5 (0,9)	117,0 (19,1)	0,6 (0,1)	110,0 (86,0-152,5)
LAPLACE(TIMI)-1				**				
STA + PLA Q2W+/- EZE	78	19 (24,4)	9 (11,5)	3,2(0,7)	5,2(0,8)	3,8(0,8)	3,2(0,7)	1,0 (0,2)
STA + EVO 140 mg Q2W +/- EZE	78	11 (14,1)	15 (19,2)	3,1 (0,6)	5,1 (0,7)	3,8 (0,7)	3,1 (0,6)	1,0 (0,2)
STA + PLA Q4W+/- EZE	79	19 (24,1)	9 (11,4)	3,2 (0,8)	5,3 (0,9)	3,9 (0,9)	3,2 (0,8)	1,0 (0,2)
STA + EVO 420 mg Q4W +/- EZE	80	11 (13,8)	19 (23,8)	3,1 (0,7)	5,2 (0,9)	3,7 (0,8)	3,1 (0,7)	1,0 (0,2)
LAPLACE-2				***				
ATO 10 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD	56	bd	9 (16,1)	123,0 (46,6)	203,2 (48,2)	149,1 (46,9)	95,3 (26,0)	112,0 (83,0;176,0)
ATO 10 mg QD + PLA QM+ PLA QD	55	bd	7 (12,7)	123,7 (47,9)	205,6 (51,6)	147,7 (51,4)	95,3 (29,6)	108,0 (83,0;145,0)
ATO 10 mg QD + PLA Q2W + EZE	56	bd	6 (10,7)	126,8 (49,6)	207,9 (55,2)	153,8 (53,2)	101,3 (31,2)	129,5 (94,0;151,5)
ATO 10 mg QD + PLA QM + EZE	55	bd	11 (20,0)	119,3 (28,1)	201,0 (37,7)	148,3 (36,8)	94,6 (20,4)	119,0 (87,0;168,0)
ATO 10 mg QD + EVO 140 mg Q2W + PLA QD	110	bd	23 (20,9)	124,2 (43,4)	208,3 (48,0)	152,3 (45,6)	99,7 (26,4)	135,0 (99,0; 189,0)
ATO 10 mg QD + EVO 420 mg QM + PLA QD	110	bd	15 (13,6)	126,1 (50,4)	210,4 (50,8)	154,3 (53,1)	97,3 (28,9)	119,0 (84,0; 161,0)
ATO 80 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD	55	bd	7 (12,7)	100,3 (36,2)	174,9 (39,8)	124,2 (39,3)	81,1 (22,1)	104,0 (82,0;142,0)
ATO 80 mg QD + PLA QM+ PLA QD	55	bd	10 (18,2)	94,7 (31,9)	167,4 (36,1)	116,5 (35,7)	80,1 (21,4)	104,0 (76,0;124,0)
ATO 80 mg QD + PLA Q2W + EZE	56	bd	10 (17,9)	98,7 (34,0)	173,5 (35,6)	124,8 (35,4)	85,3 (23,1)	133,0 (89,0;155,0)
ATO 80 mg QD + PLA QM + EZE	54	bd	17 (31,5)	92,3 (19,3)	170,0 (26,7)	118,4 (25,5)	78,7 (16,9)	109,0 (80,0; 171,0)
ATO 80 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD	109	bd	16 (14,7)	94,2 (34,8)	168,7 (41,9)	120,2 (42,3)	79,9 (25,1)	104,0 (81,0;163,0)

Badanie	Liczebność populacji, N	Palenie papierosów, n (%)	Cukrzyca typu 2, n (%)	LDL-C, mg/dl, średnia (SD)	Całkowity cholesterol, mg/dl, średnia (SD)	Nie-HDL-C, mmol/l, średnia (SD)	ApoB, g/l, średnia (SD)	Triglicerydy, mmol/l, mediana (IQR)
ATO 80 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD	110	bd	18 (16,4)	93,8 (32,3)	168,0 (39,4)	117,2 (36,3)	77,9 (21,5)	106,5 (79,0;137,0)
SIM 40 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD	56	bd	10 (17,9)	110,3 (28,0)	193,5 (28,9)	138,4 (29,3)	91,6 (18,4)	112,5 (89,0;148,0)
SIM 40 mg QD + PLA QM+ PLA QD	55	bd	11 (20,0)	108,6 (30,9)	195,7 (38,2)	135,7 (38,4)	89,8 (20,7)	134,0 (86,0;184,0)
SIM 40 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD	112	bd	20 (17,9)	114,9 (34,5)	196,5 (41,0)	146,8 (41,8)	94,2 (24,0)	116,0 (90,0; 168,0)
SIM 40 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD	115	bd	15 (13,0)	123,7 (48,5)	208,5 (52,0)	151,2 (51,5)	96,5 (27,5)	121,0 (93,0; 161,0)
ROZ 5 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD	58	bd	3 (5,2)	115,6 (39,8)	193,2 (40,3)	141,1 (41,6)	93,1 (27,3)	112,5 (89,0;148,0)
ROZ 5 mg QD + PLA QM+ PLA QD	57	bd	9 (15,8)	119,9 (39,1)	203,8 (44,7)	148,3 (43,3)	95,9 (25,2)	134,0 (86,0;184,0)
ROZ 5 mg QD + EVO 140 mg + PLA QD	113	bd	26 (23,0)	118,7 (40,9)	201,1 (42,3)	146,6 (43,2)	95,4 (27,0)	116,0 (90,0; 168,0)
ROZ 5 mg QD + EVO 420 mg Q4W + PLA QD	115	bd	12 (10,4)	122,9 (42,0)	206,0 (46,2)	152,0 (46,4)	97,2 (26,9)	121,0 (93,0; 161,0)
ROZ 40 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD	56	bd	2 (3,6)	77,4 (20,9)	156,7 (27,2)	103,9 (25,7)	71,0 (16,6)	128,0 (91,5;162,0)
ROZ 40 mg QD + PLA QM+ PLA QD	55	bd	6 (10,9)	102,9 (49,3)	184,8 (53,7)	128,7 (53,4)	84,8 (29,7)	116,0 (78,0;160,0)
ROZ 40 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD	111	bd	18 (16,2)	88,5 (31,5)	166,8 (37,4)	113,5 (36,0)	77,4 (22,3)	102,0 (79,0;151,0)
ROZ 40 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD	112	bd	12 (10,7)	88,5 (31,3)	168,1 (35,9)	114,3 (34,7)	78,7 (23,1)	119,5 (87,0; 149,5)

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy w danym wskazaniu.

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*);

* + dieta; ** uzyskane metodą ultrawiorowania; *** metoda złożona – stężenie LDL-C było obliczane albo uzyskiwane metodą ultrawiorowania, jeśli obliczone LDL-C wynosiło <40 mg/dl lub poziom triglicerydów wynosił >400 mg/dl.

4.2.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania w danym wskazaniu.

Tab. 25. Zestawienie punktów końcowych (SP).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DESCARTES	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 52 tygodniu* 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana bezwzględna stężenia LDL-C w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu • odsetek pacjentów z LDL-C <70 mg/dl w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia całkowitego cholesterolu uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia HDL-C uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia VLDL-C uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia ApoB uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do HDL-C uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stosunku stężenia ApoB do Apo1 uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia lipoproteiny (a) uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia triglicerydów uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia Apo1 uzyskana w 52 tygodniu** • występowanie potwierdzonych zdarzeń niepożądanych*** • bezwzględna i procentowe zmiany parametrów lipidowych przy poszczególnych wizytach** • wartość bezwzględna i zmiana HbA1c*** • zmiana stężenia hs-CRP***

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
LAPLACE(TIMI)-1#	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu* 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana bezwzględna stężenia LDL-C w 12 tygodniu zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 12 tygodniu zmiana procentowa stężenia ApoB w 12 tygodniu zmiana procentowa stosunku stężenia ApoB do Apo1 w 12 tygodniu zmiany procentowe i bezwzględne stężeń: LDL-C, nie-HDL-C i ApoB oraz stosunku stężenia ApoB do Apo1 przy każdej wizycie odsetek pacjentów z LDL-C <1,8 mmol/l, nie-HDL-C <2,6 mmol/l i ApoB <0,8 g/l występowanie zdarzeń niepożądanych występowanie potwierdzonych zdarzeń sercowo-naczyniowych** zmiany procentowe i bezwzględne stężeń: triglicerydów, Apo1 i HDL-C przy każdej wizycie***
LAPLACE-2*	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmian procentowych stężenia LDL-C uzyskanych w 10 i 12 tygodniu zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu 	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiany bezwzględnej stężenia LDL-C uzyskana w 10 i 12 tygodniu i w 12 tygodniu średnia zmian stężenia innych parametrów lipidowych (nie-HDL-C, ApoB, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, Lp(a), TG, HDL-C i VLDL-C) w 10 i 12 tygodniu i w 12 tygodniu odsetek pacjentów z LDL-C <70 mg/dl występowanie zdarzeń niepożądanych występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych obecność przeciwciał skierowanych przeciw ewolokumabowi wyniki badań laboratoryjnych dotyczących bezpieczeństwa (poziomy transaminazy, bilirubiny i kinazy kreatynowej) ustalone zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, hospitalizacja spowodowana niestabilną dławicą piersiową, rewaskularyzacja wieńcowa, udar, hospitalizacja z powodu niewydolności serca) zaburzenia neuropoznawcze#

* poziom LDL-C był mierzony z użyciem techniki ultrawiwowania; ** trzeciorzędowy punkt końcowy; *** eksploracyjne punkty końcowe; # nie zostały sprecyzowane jako zdarzenia niepożądane w protokole badania, ale były dokumentowane, jeśli pacjenci zgłaszali je podczas wizyt klinicznych (bez formalnych ocen funkcji poznawczych); #poziom LDL-C uzyskiwano metodą złożoną: był on obliczony albo mierzony z użyciem techniki ultrawiwowania, jeśli obliczone stężenie LDL-C wynosiło <40 mg/dl lub poziom triglicerydów wynosił >400 mg/dl.

4.2.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

W badaniu DESCARTES raportowano liczbę chorych, którzy ukończyli 52 tygodnie leczenia (nie przegrali leczenia) 800 (88,4 %) z 901 chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniu LAPLACE(TIMI)-1 raportowano natomiast liczbę chorych, którzy nie przyjęli ostatniej dawki leku i liczbę chorych, u których nie przeprowadzono badania LDL-C w 12 tygodniu badania. Łącznie 603 (65,6%) pacjentów przyjęło ostatnią dawkę leku i uczestniczyło w badaniu stężenia LDL-C w 12 tygodniu badania. Żaden pacjent nie wycofał zgody po randomizacji ani nie został utracony z obserwacji.

W badaniu LAPLACE-2 z 1896 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku 1826 pacjentów (96,3%) ukończyło 12 tygodni badania.

W poniższym porównaniu uwzględniono chorych, którzy rozpoczęli fazy właściwe badań i przegrali leczenie (ezetymibem lub placebo stosowanym doustnie lub ewolokumabem lub placebo stosowanym doustnie).

Tab. 26. Chorzy, którzy przerwali leczenie, n (%).

Badanie, grupa	N	Wycofanie	Wycofanie pełnej zgody	Decyzja lekarza	Zdarzenia niepożądane	Utrata z obserwacji	Decyzja sponsora	Śmierć	Inne przyczyny	Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie
DESCARTES										
ATO 10 mg QD + PLA Q4W*	129	4 (3,1)	3 (2,3)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)	117 (90,7)
ATO 10 mg QD + EVO 420 mg Q4W*	254	9 (3,5)	4 (1,6)	0 (0,0)	7 (2,8)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	225 (88,6)
ATO 80 mg QD + PLA Q4W*	73	2 (2,7)	1 (1,4)	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	67 (91,8)
ATO 80 mg QD + EVO 420 mg Q4W*	145	9 (6,2)	2 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	127 (87,6)
LAPLACE(TIMI)-1		**		**				**		
STA + PLA Q2W+/- EZE	78	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	78 (100)
STA + EVO 140 mg Q2W +/- EZE	78	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)	76 (97,4)
STA + PLA Q4W+/- EZE	79	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	78 (98,7)
STA + EVO 420 mg Q4W +/- EZE	80	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,0)	76 (95,0)
LAPLACE-2										
ATO 10 mg QD + PLA Q2D +PLA QD	56	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	50 (89,3)
ATO 10 mg QD + PLA QM + PLA QD	54	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	49 (90,7)
ATO 10 mg QD + PLA Q2D + EZE	56	11 (19,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	42 (75,0)
ATO 10 mg QD + PLA QM + EZE	55	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	53 (96,4)
ATO 10 mg QD + EVO 140 mg Q2W + PLA QD	110	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	104 (94,5)
ATO 10 mg QD + EVO 420 mg QM + PLA QD	110	3 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,7)	100 (90,9)
ATO 80 mg QD + PLA Q2D +PLA QD	55	7 (12,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,5)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	43 (78,2)
ATO 80 mg QD + PLA QM + PLA QD	55	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,5)	50 (90,9)
ATO 80 mg QD + PLA Q2D + EZE	56	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	3 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	51 (91,1)
ATO 80 mg QD + PLA QM + EZE	54	6 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	47 (87,0)
ATO 80 mg QD + EVO 140 mg Q2W + PLA QD	109	3 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	97 (88,9)

Badanie, grupa	N	Wycofanie	Wycofanie pełnej zgody	Decyzja lekarza	Zdarzenia niepożądane	Utrata z obserwacji	Decyzja sponsora	Śmierć	Inne przyczyny	Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie
ATO 80 mg QD + EVO 420 mg QM + PLA QD	110	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	3 (2,7)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)	4 (3,6)	100 (90,9)
ROZ 5 mg QD + PLA Q2D	58	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	55 (94,8)
ROZ 5 mg QD + PLA QM	57	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	56 (98,2)
ROZ 5 mg QD + EVO 140 mg Q2W	113	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	105 (92,8)
ROZ 5 mg QD + EVO 420 mg QM	115	3 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	109 (94,8)
ROZ 40 mg QD + PLA Q2D	56	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	54 (96,4)
ROZ 40 mg QD + PLA QM	56	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	54 (96,4)
ROZ 40 mg QD + EVO 140 mg Q2W	111	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	108 (97,3)
ROZ 40 mg QD + EVO 420 mg QM	112	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	109 (97,3)
SIM 40 mg QD + PLA Q2D	56	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	53 (94,6)
SIM 40 mg QD + PLA QM	55	2 (3,6)	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	51 (92,7)
SIM 40 mg QD + EVO 140 mg Q2W	112	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	109 (97,3)
SIM 40 mg QD + EVO 420 mg QM	115	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	112 (97,4)

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy.

* + dieta.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, którzy ukończyli leczenie podczas stosowania ewolokumabu przez 12 tyg. (badania LAPLACE(TIMI)-1 i LAPLACE-2) lub przez 52 tyg. (badanie DESCARTES) w porównaniu z placebo – patrz tabela poniżej.

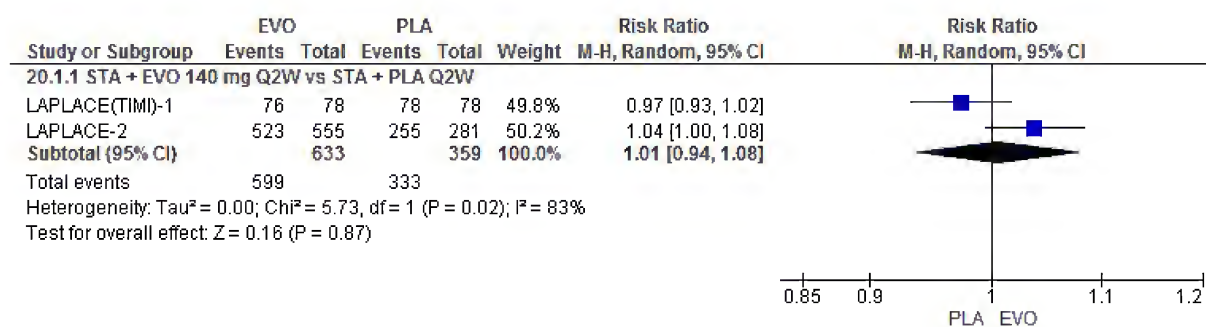
Tab. 27. STA + EVO vs STA + PLA– odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie (SP).

Okres, tyg.	Okres, tyg.	Interwencja	N	n (%)	RR [95% CI] RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
LAPLACE (TIMI)-1	12	STA + EVO 140 mg Q2W	78	76 (97,4)	0,97 [0,93; 1,02]	ns	na
		STA + PLA Q2W	78	78 (100,0)	-0,03 [-0,07; 0,02]	ns	na
		STA + EVO 420 mg Q4W	80	76 (95,0)	0,96 [0,91; 1,02]	ns	na
		STA + PLA Q4W	79	78 (98,7)	-0,04 [-0,09; 0,02]	ns	na
LAPLACE-2*	12	STA + EVO 140 mg Q2W	555	523 (94,2)	1,04 [1,00; 1,08]	ns	na
		STA + PLA Q2W	281	255 (90,7)	0,03 [-0,00; 0,07]	ns	na
		STA + EVO 420 mg QM	562	530 (94,3)	1,00 [0,97; 1,94]	ns	na
		STA + PLA QM	277	260 (93,9)	0,00 [-0,03; 0,04]	ns	na
DESCARTES* *	52	STA + EVO 420 mg Q4W	399	354 (88,7)	0,97 [0,92; 1,03]	ns	na
		STA + PLA Q4W	202	184 (91,1)	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na

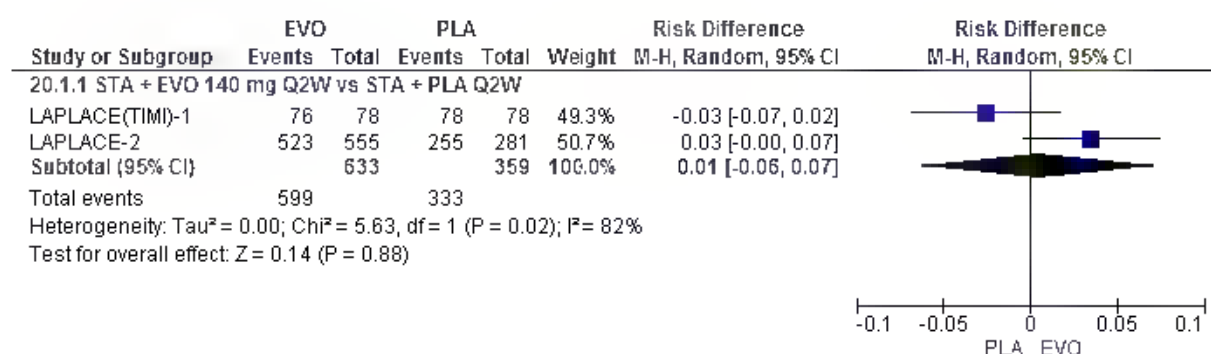
* Pacjenci przyjmowali ATO 10 mg QD, ATO 80 mg QD, ROZ 5 mg QD, ROZ 40 mg QD lub SIM 40 mg QD. Pacjenci przyjmujący ATO 10 mg QD i ATO 80 mg QD otrzymywali również PLA QD;

** Pacjenci przyjmowali ATO 10 mg lub ATO 80 mg. Wszyscy pacjenci dodatkowo stosowali dietę.

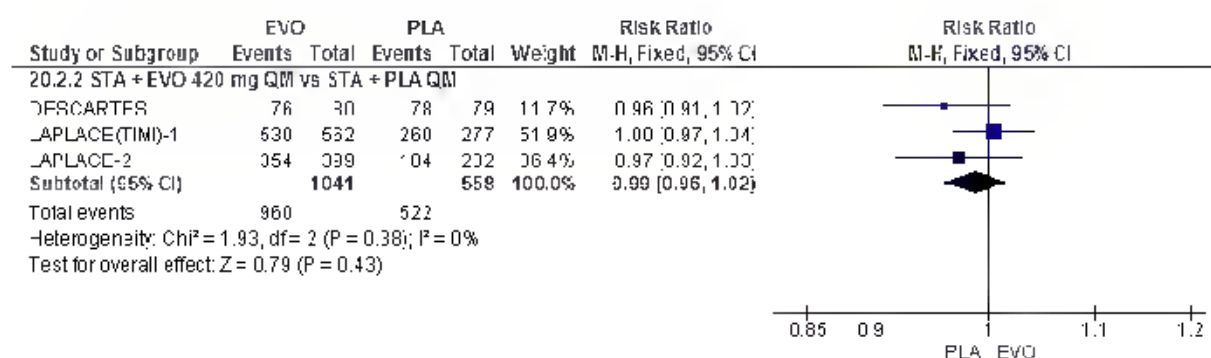
Ryc. 9. STA + EVO vs STA + PLA – odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie, cz. 1 (SP; RR).



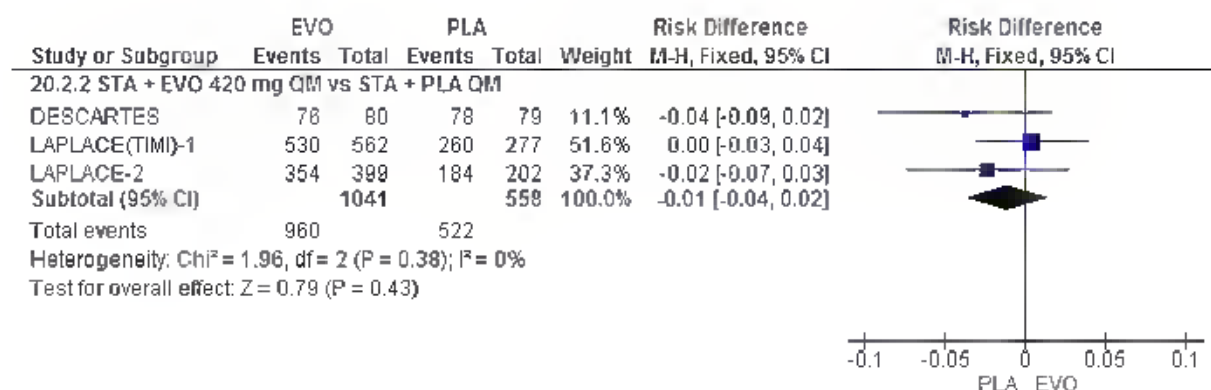
Ryc. 10. STA + EVO vs STA + PLA- odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie, cz. 1 (SP; RD).



Ryc. 11. STA + EVO vs STA + PLA - odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie, cz. 2 (SP; RR).



Ryc. 12. STA + EVO vs STA + PLA- odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie, cz. 2 (SP; RD).



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, którzy ukończyli leczenie podczas stosowania ewolokumabu przez 12 tyg. w porównaniu z ezetyimibem - patrz tabela poniżej.

Tab. 28. STA + EVO vs STA + EZE– odsetek chorych, którzy ukończyli 12 tygodni leczenia (SP).

Okres, tyg.	Interwencja	N	n (%)	RR [95% CI] RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
LAPLACE-2	STA + EVO 140 mg Q2W + PLA QD	219	201 (91,8)	1,11 [1,01; 1,21]	0,03	na
	STA + PLA Q2W + EZE	112	93 (83,0)	0,09 [0,01; 0,17]	0,03	na
	STA + EVO 420 mg QM + PLA QD	220	200 (90,1)	0,99 [0,92; 1,06]	ns	na
	STA + PLA QM + EZE	109	100 (91,7)	-0,01 [-0,07; 0,06]	ns	na

4.2.3 Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w terapii hipercholesterolemii u pacjentów po stwierdzeniu nietolerancji statyn w porównaniu z ezetymibem:

- GAUSS-1 (badanie II fazy),
- GAUSS-2 (badanie III fazy).

4.2.3.1 Metodyka badań pierwotnych

Oba włączone do analizy badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu chorych z hipercholesterolemią były badaniami randomizowanymi i zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Analizowane badania miały charakter wielośrodkowy i międzynarodowy. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 12 tygodni.

Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z hipercholesterolemią ze stwierdzoną nietolerancją co najmniej 1 statyny (GAUSS-1) lub co najmniej 2 statyn (GAUSS-2) – patrz tabela poniżej.

W obu badaniach dopuszczalne było stosowanie niewielkich dawek statyn i innych leków hipolipemizujących (poza ezetymibem) w dawkach stosowanych przed badaniem przez czas trwania terapii.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 4.2.2.4.

Zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo we wszystkich badaniach włączonych do analizy oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniu GAUSS-1 nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna - pomimo braku opisu można założyć hipotezę typu *superiority*.

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 29. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane (SI + SP).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
GAUSS-1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	33 ośrodki w Ameryce Płn., Australii i Europie	236	12 tygodni	pacjenci z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn*	<ul style="list-style-type: none"> • EVO 280 mg Q4W • EVO 350 mg Q4W • EVO 420 mg Q4W • EVO 420 mg Q4W + EZE • PLA Q4W + EZE
GAUSS-2	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	50 ośrodków w Ameryce Płn., Europie, Azji, Afryce i Australii	307	12 tygodni	pacjenci z hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią ze stwierdzoną nietolerancją statyn**	<ul style="list-style-type: none"> • EVO 140 mg Q2W + PLA QD • PLA Q2W + EZE • EVO 420 mg QM + PLA QD • PLA QM + EZE

Kursywą zaznaczono interwencje, które nie wchodzą w skład niniejszej analizy z powodu braku właściwego komparatora lub z powodu niezgodności stosowanej dawki ewolokumabu z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

* niezdolność do tolerowania 1 statyny w jakiegokolwiek dawce lub zwiększenia dawki statyny powyżej tygodniowych dawek maksymalnych: rozuwastatyna 35 mg, atorwastatyna 70 mg, symwastatyna, 140 mg, prawastatyna 140 mg, lowastatyna 140 mg, lub fluwastatyna 280 mg z powodu silnych bóli mięśniowych (ból, bolesność, osłabienie lub skurcze) lub miopatii (ból mięśni i podwyższona kinaza keratynowa) w powiązaniu z ustaniem lub zmniejszeniem dolegliwości po odstawieniu statyny;

** pacjenci nie przyjmujący statyn lub przyjmujący ich niewielkie dawki, którzy nie osiągnęli celu leczenia wg *National Cholesterol Education Program*, którzy wykazali nietolerancję w stosunku do 2 statyn, zdefiniowaną jako niezdolność do tolerowania jakiegokolwiek dawki statyny lub zwiększenia jej dawki powyżej zawartej w tabletkach o najmniejszej intensywności działania, z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami, które zmniejszyły się lub ustąpiły po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki statyn.

Tab. 30. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania (SI + SP) – c.d.

Badanie	Szczegó- łowy protokół	Metody staty- styczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
GAUSS-1	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen	tak*	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak
GAUSS-2	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen	tak*	H: <i>superiority</i>	tak

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*);
* skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

4.2.3.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²¹ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się umiarkowanie wysoką lub bardzo wysoką jakością. Jakość badania GAUSS-1 oceniono na 3 punkty z powodu braku zaślepienia ramienia ezetymibu, a jakość badania GAUSS-2 na 5 punktów.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 31. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (SI + SP).

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
GAUSS-1	2*	0**	1	3	IIA
GAUSS-2	2***	2	1	5	IIA

* randomizacja warstwowa – stratyfikacja względem stężenia LDL-C (<130 mg/dl lub ≥130 mg/dl) i przyjmowania statyn na początku badania (tak lub nie);

** podawanie ezetymibu nie było zaślepienie;

*** randomizacja warstwowa – stratyfikacja względem stężenia LDL-C (<180 mg/dl lub ≥180 mg/dl) i przyjmowania statyn na początku badania (tak lub nie).

4.2.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Tab. 32. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne (SI + SP).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
GAUSS-1	<ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-75 lat hipercholesterolemia (LDL-C ≥ 100 – pacjenci z chorobą wieńcową lub jej odpowiednikiem odnośnie ryzyka sercowo-naczyniowego; LDL-C 130 mg/dl – pacjenci bez choroby wieńcowej i z co najmniej 32 czynnikami ryzyka; LDL-C ≥ 160 mg/dl – pacjenci bez choroby wieńcowej i z 0 lub 1 czynnikiem ryzyka) nietolerancja statyn* stężenie triglicerydów ≤ 400 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 30\%$ niekontrolowane poważne zaburzenia rytmu serca lub nadciśnienie tętnicze poważne zdarzenie sercowo, naczyniowo-mózgowe, płucne lub żylnie w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowane lub źle kontrolowana cukrzyca typu II choroby tarczycy dysfunkcja nerek zdefiniowana jako szybkość przesączania kłębuszkowego mniejsza niż 30 ml/min/1,73 m² aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa wyższa niż dwukrotność górnej granicy normy poziom kinazy keratynowej powyżej trójkrotności górnej granicy normy stosowanie kortykosteroidów systemowych lub cyklosporyny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania stosowanie ezetymibu w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania
GAUSS-2	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat brak przyjmowania statyn lub przyjmowanie ich niewielkiej dawki (tygodniowo: ≤ 70mg atorwastatyny, ≤ 140mg symwastatyny, prawastatyny, albo lowastatyny ≤ 35 mg rozuwastatyny lub ≤ 280mg fluwastatyny) 	<ul style="list-style-type: none"> niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 30\%$ poważna arytmia serca (częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków z kursu szybkiego komór, częstoskurcz nadkomorowy) w przebiegu 3 miesięcy niedostatecznie kontrolowana terapeutycznie zawał serca / niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych przeszczepu, udar, zakrzepica żył głęboko-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie LDL-C <100 mg/dl (pacjenci z chorobą wieńcową lub jej odpowiednikiem) lub <130 mg/dl (pacjenci bez choroby wieńcowej, lecz z ≥ 2 czynnikami ryzyka) lub <160 mg/dl (pacjenci bez choroby wieńcowej i z 1 czynnikiem ryzyka) lub <190 mg/dl (pacjenci bez choroby wieńcowej i czynników ryzyka) • nietolerancja w stosunku do ≥ 2 statyn, zdefiniowana jako niezdolność do tolerowania jakiegokolwiek dawki statyny lub zwiększenia jej dawki powyżej zawartej w tabletkach o najmniejszej intensywności działania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami, które zmniejszyły się lub ustąpiły po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki statyn • stabilne dawki leków hipolipemizujących, tj. statyny, żywice wiążące kwas żółciowy lub stanole przez ≥ 4 tygodnie przed badaniem poziomu LDL-C • brak leczenia ezetymibem przez ≥ 4 tygodnie przed pomiarem poziomu LDL-C • stężenie triglicerydów ≤ 400 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • kich/zatorowość płucna w ciągu trzech miesięcy przed włączeniem do badania • planowana operacja lub przezskórna interwencja wieńcowa • ciśnienie skurczowe > 160 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mm Hg • cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowane lub źle kontrolowana cukrzyca typu II (HbA1c $\geq 8, 5\%$) • aktualnie prowadzona terapia przeciwzakrzepowa (leki przeciw płytkowe, tj. aspiryna i klopidogrel są dozwolone) • przyjmowanie niacyny (>200 mg/dzień), drożdży czerwonego ryżu, kwasu omega-3 (>1000 mg/dobę) i fibratów w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania • przyjmowanie cyklosporyny ogólnoustrojowej, steroidów systemowych lub izotretynoiny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania • wyniki badań laboratoryjnych: TSH < DGN lub > 1,5 × GGN, eGFR < 30 mL/min/1,73m², CK > 3 × GGN, AST lub ALT > 2 × GGN • zakażenia, poważne zaburzenia hematologiczne, pokarmowe, nerek, metaboliczne, gospodarki hormonalnej, zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna • ciąża, karmienie piersią, lub niewystarczająca antykoncepcja w okresie przed menopauzą u kobiet • wcześniejsze leczenie ewolokumabem lub innym przeciwciałem anti-PCSK9 • niezdolność do świadomej zgody lub w celu udziału wizyt kontrolnych • zawodność jako uczestnik badań na podstawie wiedzy badacza • uczestnictwo w innym badaniu leku badanego urzędnictwa aktualnie lub < 30 d od zakończenia innego badania

DGN – dolna granica normy; GGN – górna granica normy; NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*); PCSK9 - konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. proproteinconvertase subtilisin kexin 9);

*niezdolność do tolerowania przynajmniej 1 statyny w jakiegokolwiek dawce lub zwiększonych dawek statyn, czyli powyżej tygodniowych dawek maksymalnych określonych jako: rozuwastatyny, 35 mg; atorwastatyny, 70 mg; symwastatyny, 140 mg; prawastatyny, 140 mg; lowastatyny, 140 mg; lub fluwastatyny, 280 mg z powodu silnych bóli mięśniowych (ból, bolesność, osłabienie lub skurcze) lub miopatii (ból mięśni i podwyższona kinaza keratynowa) w powiązaniu z ustaniem dolegliwości po odstawieniu statyny; pacjenci mogli przyjmować statyny w dawce mniejszej niż tygodniowe maksyma (powyżej), żywice wiążące kwas żółciowy lub stanole/sterole.

4.2.3.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych randomizowanych do poszczególnych badań.

Do badań uwzględnionych w analizie włączono dorosłych chorych z hipercholesterolemią i stwierdzoną nietolerancją co najmniej 1 lub 2 statyn.

Charakterystykę populacji przedstawiono jedynie na podstawie danych z tych ramion badań, które zostały włączone do analizy w danym wskazaniu.

Średni wiek chorych wynosił 61 lat w badaniu GAUSS-1 i 61,7 lat w badaniu GAUSS-2. Kobiety w badaniu GAUSS-1 stanowiły 58% populacji, a w badaniu GAUSS 2 45,9%. W obu badaniach ok. 90% populacji stanowili przedstawiciele rasy białej.

Początkowa wartość stężenia LDL-C u chorych włączonych do obu badań wynosiła średnio 193 mg/dl. 40% pacjentów w badaniu GAUSS-1 i 56,4% pacjentów w badaniu GAUSS-2 miało chorobę niedokrwienną serca. Charakterystyki chorych włączonych do badań GAUSS-1 i GAUSS-2 są do siebie zbliżone.

U wszystkich pacjentów włączonych do badania GAUSS-2 stwierdzono nietolerancję co najmniej 2 statyn (kryterium włączenia do badania). W badaniu GAUSS-1 stwierdzono ją u 75% pacjentów (kryterium włączenia do badania była nietolerancja co najmniej 1 statyny).

Proces randomizacji w poszczególnych badaniach był skuteczny i nie obserwowano istotnych różnic w charakterystyce chorych randomizowanych do różnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 33. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (SI + SP), cz. 1.

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, średnia (SD), lata	Kobiety, n (%)	Nietolerancja 1 statyny, n (%)	Nietolerancja 2 statyn, n (%)	Nietolerancja 3 statyn, n (%)	Nietolerancja ≥4 statyn, n (%)	Biała rasa, n (%)	Czarna rasa, n (%)	Wysokie ryzyko (%)*
GAUSS-1										
EVO 420 mg Q4W	32	60,0 (8,6)	20 (62,5)	9 (28,1)	11 (34,4)	10 (31,3)	2 (6,3)	30 (93,8)	1 (3,1)	11 (34,4)
PLA Q4W + EZE	33	62,4 (6,6)	18 (56,3)	7 (21,9)	14 (43,8)	8 (25,0)	3 (9,4)	28 (87,5)	2 (6,3)	15 (46,9)
GAUSS-2										
EVO 140 mg Q2W + PLA QD	103	61 (10)	46 (44,7)	0 (0,0)	46 (44,7)	37 (35,9)	20 (19,4)	94 (91,3)	3 (2,9)	51 (49,5)
PLA Q2W + EZE	51	62 (10)	27 (52,9)	0 (0,0)	25 (49,0)	13 (25,5)	13 (25,5)	49 (96,1)	0 (0,0)	32 (62,7)
EVO 420 mg QM + PLA QD	102	63 (10)	46 (45,1)	0 (0,0)	50 (49,0)	32 (31,4)	20 (19,6)	98 (96,1)	3 (2,9)	58 (56,9)
PLA QM + EZE	51	60 (9)	22 (43,1)	0 (0,0)	17 (33,3)	22 (43,1)	12 (23,5)	46 (90,2)	1 (2,0)	32 (62,7)

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy w danym wskazaniu. * ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej wg *National Cholesterol Education Program*

Tab. 34. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (SI + SP), cz. 2.

Badanie	Liczebność populacji, N	LDL-C, mg/dl, średnia (SD)	Całkowity cholesterol, mg/dl, średnia (SD)	HDL-C, mg/dl, średnia (SD)	Lipoproteina (a), nmol/l, średnia (Q1, Q3)	ApoB, g/l, średnia (SD)	Triglicerydy, mmol/l, mediana (IQR)
GAUSS-1		*					
EVO 420 mg Q4W	32	203,5 (60,3)	292 (57,9)	51,4 (18,7)	26,0 (9,0; 100,5)	150,8 (34,1)	190,7 (79,3)
PLA Q4W + EZE	33	182,9 (36,4)	274,5 (38,9)	60,8 (18,8)	58,5 (5,5; 140,5)	138 (21,7)	163,9 (65,7)
GAUSS-2		**					
EVO 140 mg Q2W + PLA QD	103	192 (57)	bd	51(16)	39 (10; 101)	140 (32)	1,0 (0,2)
PLA Q2W + EZE	51	195 (64)	bd	52 (18)	57 (22; 205)	140 (37)	1,0 (0,2)
EVO 420 mg QM + PLA QD	102	192 (61)	bd	54 (16)	31 (9; 80)	133 (32)	1,0 (0,2)
PLA QM + EZE	51	195 (52)	bd	48 (11)	26 (7; 181)	140 (31)	1,0 (0,2)

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy w danym wskazaniu. * uzyskane metodą ultrawiwrowania; **metoda złożona – poziom LDL-C był obliczony albo uzyskany metodą ultrawiwrowania, jeśli obliczone LDL-C wyniosło <40 mg/dl lub poziom triglicerydów wynosił >400 mg/dl.

4.2.3.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania w danym wskazaniu.

Tab. 35. Zestawienie punktów końcowych (SI + SP).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
GAUSS-1	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu* 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana bezwzględna stężenia LDL-C w 12 tygodniu zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 12 tygodniu zmiana procentowa stężenia ApoB w 12 tygodniu zmiana procentowa stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do HDL-C w 12 tygodniu zmiana procentowa stosunku stężenia ApoB do Apo1 w 12 tygodniu zmiany procentowe dodatkowych parametrów lipidowych, np. stężenia lipoproteiny (a) mierzone przy każdej wizycie** potwierdzone zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci (ogółem i sercowo-naczyniowe)** zdarzenia związane z chorobą niedokrwienną serca (zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzacja wieńcowa)** hospitalizacji z powodu niewydolności serca* zdarzenia niepożądane dotyczące naczyń mózgowych (przemijający atak niedokrwienny i udar mózgu)** rewaskularyzacja niewieńcowa** zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wyniki badań laboratoryjnych dotyczących bezpieczeństwa terapii ocena czynności życiowych parametry elektrokardiograficzne obecność przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi (wiążących i neutralizujących)

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
GAUSS-2	<ul style="list-style-type: none"> • średnia zmian procentowych stężenia LDL-C uzyskanych w 10 i 12 tygodniu*** • zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu*** 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana bezwzględna stężenia LDL-C w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 • odsetek pacjentów z LDL-C <70 mg/dl w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 • zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 • zmiana procentowa stężenia ApoB w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 • zmiana procentowa stosunku stężenia ApoB do Apo1 w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 • zmiana procentowa stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do HDL-C w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 • zmiana procentowa stężenia triglicerydów w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 • zmiana procentowa stężenia VLDL-C w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • ciężkie zdarzenia niepożądane • zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej i enzymów wątrobowych • obecność przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi

* poziom LDL-C był mierzony techniką ultrawiwiania; ** eksploracyjne punkty końcowe; *** poziom LDL-C był uzyskiwany metodą złożoną – obliczony albo uzyskany metodą ultrawiwiania, jeśli obliczone stężenie LDL-C wynosiło <40 mg/dl lub poziom triglicerydów wynosił >400 mg/dl.

4.2.3.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Badanie GAUSS-1 ukończyło 155 ze 157 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (ok. 98,7% chorych), a badanie GAUSS-2 94,5% chorych. Liczono chorych, którzy rozpoczęli fazy właściwe badań i przerwali leczenie (ezetymibem lub placebo stosowanym doustnie lub ewolokumabem lub placebo stosowanym doustnie).

Odsetek chorych, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgonów przedstawiono w rozdziale 6.

Przyczyny wykluczenia chorych z badań zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 36. Chorzy, którzy nie ukończyli badania (SI + SP), n (%).

Badanie, grupa	N	Wycofanie zgody przez pacjenta	Decyzja sponsora	Utrata z obserwacji	Inne przyczyny	Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie
GAUSS-1						
EVO 420 mg Q4W	32	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31 (96,9)
PLA Q4W + EZE	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	32 (100,0)
GAUSS-2						
EVO 140 mg Q2W + PLA QD oraz EVO 420 mg QM + PLA QD	205	1 (0,5)	8 (3,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	195 (93,5)
PLA Q2W + EZE oraz PLA QM + EZE	102	2 (2,0)	5 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	95 (95,4)

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy w danym wskazaniu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, którzy ukończyli badanie podczas stosowania ewolokumabu przez 12 tyg. w porównaniu z ezetymibem – patrz tabela poniżej.

Tab. 37. EVO vs EZE – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (SI + SP).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	RR [95% CI] RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
GAUSS-1	EVO 420 mg Q4W	32	31 (96,9)	0,97 [0,89; 1,06]	ns	na
	PLA Q4W + EZE	32	32 (100,0)	-0,03 [-0,11; 0,05]		
GAUSS -2	EVO 140 mg Q2W + PLA QD oraz	205	195 (93,5)	1,02 [0,96; 1,09] 0,02 [-0,04; 0,08]	ns	na
	EVO 420 mg QM + PLA QD					
	PLA Q2W + EZE oraz PLA QM + EZE	102	95 (95,4)			

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę skuteczności ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg Q4W w leczeniu dorosłych chorych z:

1. hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (rozdz. 5.1) w porównaniu do kontynuacji dotychczasowego leczenia statynami (FH; rozdz. 5.1.1) i ezetymibu (rozdz. 5.1.2);
2. hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP; rozdz.5.2) w porównaniu do kontynuacji dotychczasowego leczenia statynami (rozdz. 5.2.1) i ezetymibu (rozdz. 5.2.2);
3. hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP; rozdz. 5.3) w porównaniu do ezetymibu (rozdz. 5.3.1).

Zgodnie z polskimi warunkami, w przypadku FH oraz SP kontynuacja leczenia statynami stanowi główny komparator, a ezetymib komparator dodatkowy (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*¹).

Zgodnie z ChPL dawki ewolokumabu 140 mg Q2W oraz 420 mg Q4W są równoważne. Pomimo braku uwzględnienia we wniosku refundacyjnym, w celu pełnej analizy dostępnych danych klinicznych, w analizie dodatkowo uwzględniono dawkę ewolokumabu 420 mg Q4W.

W analizie skuteczności uwzględniono:

- zmiany (procentowe i bezwzględne) parametrów lipidowych względem wartości początkowych:
 - LDL-C (pierwszorzędowy punkt końcowy),
 - TC, HDL-C, nie-HDL-C, TC/HDL-C, VLDL-C, ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1, TG, Lp(a), wolnego PCSK9;
- odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowy poziom LDL-C (<70 mg/dl i <100 mg/dl).

Wyniki badań przedstawiono po 10-12 (średnia z 10 i 12 tygodnia) i 12 tygodniach obserwacji.

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*).

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach (rozdz.5) i na wykresach *forest plot* (rozdz.11.6). Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

5.1 Hipercholesterolemia rodzinna

5.1.1 Ewolokumab vs placebo – porównanie bezpośrednie

5.1.1.1 Zmiana poziomu LDL-C

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg Q4W powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji w porównaniu do placebo – patrz tabele poniżej.

Wyniki badań analizowanych niezależnie oraz wyniki metaanaliz były spójne (statystyka $I^2=0$).

Tab. 38. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH – % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) względem wartości początkowej po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2*	140 mg Q2W	-61,2 (17,7)/110	-1,1 (18,0)/55	-60,10 [-65,93; -54,27]	<0,00001	-60,2 [-65,8; -54,5]	<0,0001
RUTHERFORD-2*	420 mg Q4W	-63,3 (18,2)/110	2,3 (18,2)/55	-65,60 [-71,49; -59,71]	<0,00001	-65,6 [-71,3; -59,8]	<0,0001
Zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) względem wartości początkowej po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* stężenie LDL-C obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwrowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C ≤ 1,0 mmol/l lub poziomu triglicerydów ≥ 4,5 mmol/l; ██████████

Tab. 39. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] Publikacja	p Publikacja
Zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2*	140 mg Q2W	-61,3 (18,7)/110	-2,0 (18,4)/54	-59,30 [-65,32; -53,28]	<0,00001	-59,2 [-65,1; -53,4]	<0,0001
RUTHERFORD-1**	420 mg Q4W	-55,2 (21,7)/56	1,1 (21,7)/56	-56,30 [-64,34; -48,26]	<0,00001	-56,4 [-64,0; -48,8]	<0,001
RUTHERFORD-2*	420 mg Q4W	-55,7 (23,5)/110	5,5 (24,6)/55	-61,20 [-69,05; -53,35]	<0,00001	-61,3 [-69,0; -53,6]	<0,0001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	-58,81 [-64,42; -53,19]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mmol/l							

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] Publikacja	p Publikacja
RUTHERFORD-2*	140 mg Q2W	-2,6 (0,5)/110	-0,2 (0,7)/54	-2,40 [-2,61; -2,19]	<0,00001	-2,4 [-2,7; -2,1]	<0,0001
RUTHERFORD-1**	420 mg Q4W	-2,1 (0,7)/56	0,1 (0,7)/56	-2,20 [-2,46; -1,94]	<0,00001	-2,2 [-2,6; -1,8]	<0,001
RUTHERFORD-2*	420 mg Q4W	-2,3 (1,1)/110	0,1 (1,1)/55	-2,40 [-2,76; -2,04]	<0,00001	-2,4 [-2,7; -2,0]	<0,0001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	-2,27 [-2,48; -2,06]	<0,00001	na	na

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwiania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C ≤ 1,0 mmol/l lub poziomu triglicerydów ≥ 4,5 mmol/l; **stężenie LDL-C mierzone przy pomocy techniki ultrawiwiania.

5.1.1.1.1 Subpopulacje chorych z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo terapii statynami (FH)

W badaniu RUTHERFORD-1 ewolokumab w dawce 420 mg Q4W dodany do ezetymibu i statyny oraz statyny po 12 tygodniach obserwacji powodował większą w porównaniu do placebo redukcję poziomu LDL-C względem wartości początkowych o odpowiednio 54,5% i 59,7% – patrz tabela poniżej.

Tab. 40. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w zależności od rodzaju terapii dodanej w badaniu RUTHERFORD-1.

Porównanie	Zmiana poziomu LDL-C
EVO 420 mg Q4W + EZE + STA vs PLA + EZE + STA	-54,5%*
EVO 420 mg Q4W + STA vs PLA + STA	-59,7%*

* stężenie LDL-C mierzone przy użyciu techniki ultrawiwrowania.

W badaniu RUTHERFORD-2, w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl przyjmujących statynę jako terapię dodaną, różnica efektu w przypadku redukcji poziomu LDL-C względem wartości początkowych (metoda obliczeniowa) pomiędzy grupą ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz grupą placebo po 12 tygodniach obserwacji wyniosła [REDACTED]

[REDACTED], natomiast w subpopulacji pacjentów przyjmujących statynę i ezetymib jako terapię dodaną różnica efektu wyniosła [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 41. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl w zależności od rodzaju terapii dodanej w badaniu RUTHERFORD-2 (dane nieopublikowane).

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.1.1.2 Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C

Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (~70 mg/dl) po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W i 420 mg Q4W w porównaniu do grupy placebo. Taką samą zależność obserwowano po 12 tygodniach terapii w badaniu RUTHERFORD-1 dla ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W dla docelowego poziomu LDL-C < 2,6 mmol/l (~100 mg/dl) – patrz tabele poniżej.

Wyniki badań analizowanych niezależnie oraz wyniki metaanaliz były spójne (statystyka I²=0).

Tab. 42. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (~70 mg/dl) po 10-12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%) [*]	PLA, n/N (%) [*]	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
RUTHERFORD-2**	140 mg Q2W	74/110 (67)	1/54 (2)	36,33 [5,19; 254,34]	0,0003	0,65 [0,56; 0,75]	<0,00001	2 [2; 2]
RUTHERFORD-2**	420 mg Q4W	88/110 (80)	1/55 (2)	44,00 [6,30; 307,51]	0,0001	0,78 [0,70; 0,86]	<0,00001	2 [2; 2]

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* założono liczebność populacji ITT;

** stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C ≤ 1,0 mmol/l lub poziomu triglicerydów ≥ 4,5 mmol/l.

Tab. 43. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (~70 mg/dl) po 12 tygodniach obserwacji								
RUTHERFORD-2*	140 mg Q2W	71/104 (68)	1/54 (2)*	36,87 [5,27; 258,12]	0,0003	0,66 [0,57; 0,76]	<0,00001	2 [2; 2]
RUTHERFORD-1**	420 mg Q4W	36/56 (65)*	0/56 (0)*	73,00 [4,59; 1160,88]	0,002	0,64 [0,52; 0,77]	<0,00001	2 [2; 2]
RUTHERFORD-2*	420 mg Q4W	65/103 (63)	1/55 (2)*	34,71 [4,95; 243,39]	0,0004	0,61 [0,51; 0,71]	<0,00001	2 [2; 2]
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	101/159 (64)	1/111 (1)	45,32 [9,43; 217,85]	<0,00001	0,63 [0,55; 0,71]	<0,00001	2 [2; 2]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 2,6 mmol/l (~100 mg/dl) po 12 tygodniach obserwacji								
RUTHERFORD-1**	420 mg Q4W	50/56 (89)*	1/56 (2)*	50,00 [7,15; 349,51]	<0,0001	0,88 [0,79; 0,96]	<0,00001	2 [2; 2]

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* założono liczebność populacji ITT;

* stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C ≤ 1,0 mmol/l lub poziomu triglicerydów ≥ 4,5 mmol/l; ** stężenie LDL-C mierzone przy użyciu techniki ultrawiwowania.

5.1.1.2 Inne parametry lipidowe

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg Q4W powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, TG i Lp(a) oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C i ApoA1 względem wartości początkowych po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji, jak również istotnie statystycznie większą redukcję poziomu TC i VLDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji dla ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W w porównaniu do placebo – patrz tabele poniżej. Jedynie w przypadku ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W po 12 tygodniach obserwacji dla zmiany poziomu ApoA1 wynik WMD nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Ponadto, redukcja poziomu wolnego PCSK9 po 12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie ewolokumabu 140 mg Q2W i 420 mg Q4W w porównaniu do placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Wyniki badań analizowanych niezależnie oraz wyniki metaanaliz były spójne (statystyka $I^2=0$, przy czym dla TG $I^2=16\%$) z wyjątkiem zmiany poziomu wolnego PCSK9 względem wartości początkowych (statystyka $I^2>90\%$), którą analizowano osobno w poszczególnych badaniach.

Tab. 44. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu HDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	7,9 (12,8)/110	-0,5 (12,7)/55	8,40 [4,25; 12,55]	<0,0001	8,4 [4,4; 12,4]	<0,0001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	6,6 (13,9)/110	-2,9 (14,0)/55	9,50 [4,98; 14,02]	<0,0001	9,5 [5,1; 13,9]	<0,0001
Zmiana poziomu nie-HDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-55,8 (17,1)/110	0,2 (16,9)/55	-56,00 [-61,53; -50,47]	<0,00001	-56,0 [-61,4; -50,6]	<0,0001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-57,3 (16,6)/110	2,7 (16,6)/55	-60,00 [-65,37; -54,63]	<0,00001	-60,0 [-65,2; -54,8]	<0,0001
Zmiana poziomu TC/HDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-45,7 (15,0)/110	0,9 (15,0)/55	-46,60 [-51,49; -41,71]	<0,00001	-46,6 [-51,4; -41,8]	<0,0001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-45,0 (15,5)/110	-4,1 (47,3)/55	-40,90 [-53,73; -28,07]	<0,00001	-49,2 [-54,2; -44,1]	<0,0001
Zmiana poziomu ApoB względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-49,6 (15,5)/110	-0,2 (15,7)/55	-49,40 [-54,49; -44,31]	<0,00001	-49,4 [-54,3; -44,5]	<0,0001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-52,8 (14,4)/110	2,2 (14,8)/55	-55,00 [-59,75; -50,25]	<0,00001	-55,0 [-59,6; -50,4]	<0,0001
Zmiana poziomu ApoA1 względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	7,1 (14,4)/110	-0,3 (14,2)/55	7,40 [2,75; 12,05]	0,002	7,4 [2,9; 12,0]	0,0015
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	6,5 (13,4)/110	1,6 (14,0)/55	4,90 [0,43; 9,37]	0,03	4,9 [0,6; 9,2]	0,0271
Zmiana poziomu ApoB/ApoA1 względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-52,4 (16,6)/110	0,8 (16,1)/55	-53,20 [-58,50; -47,90]	<0,00001	-53,2 [-58,4; -48,0]	<0,001

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-53,9 (17,1)/110	1,7 (17,4)/55	-55,60 [-61,20; -50,00]	<0,00001	-55,6 [-61,1; -50,1]	<0,0001
Zmiana poziomu TG względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-13,3 (23,0)/110	9,1 (22,5)/55	-22,40 [-29,78; -15,02]	<0,00001	-22,4 [-29,5; -15,2]	<0,0001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-9,3 (24,1)/110	7,5 (24,2)/55	-16,80 [-24,62; -8,98]	<0,0001	-16,7 [-24,4; -9,1]	<0,0001
Zmiana poziomu Lp(a) względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-24,0 (21,9)/110	7,3 (22,1)/55	-31,30 [-38,48; -24,12]	<0,00001	-31,4 [-38,3; -24,4]	<0,0001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-25,7 (21,9)/110	5,4 (21,9)/55	-31,10 [-38,19; -24,01]	<0,00001	-31,0 [-37,9; -24,1]	<0,0001

Tab. 45. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu TC względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-37,4 (15,7)/56	2,9 (15,7)/56	-40,30 [-46,12; -34,48]	<0,00001	-40,3 [-46,0; -34,6]	<0,001
Zmiana poziomu HDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	8,1 (13,9)/110	-1,2 (14,2)/54	9,30 [4,71; 13,89]	<0,0001	9,2 [4,7; 13,7]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	9,1 (14,2)/56	2,3 (14,2)/56	6,80 [1,54; 12,06]	0,01	6,8 [1,7; 11,9]	<0,01
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	5,4 (17,1)/110	-3,7 (17,4)/55	9,10 [3,50; 14,70]	0,001	9,1 [3,5; 14,7]	0,0016
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	7,88 [4,04; 11,71]	<0,0001	na	na
Zmiana poziomu nie-HDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-56,2 (18,2)/110	-1,4 (17,6)/54	-54,80 [-60,60; -49,00]	<0,00001	-54,8 [-60,5; -49,1]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-51,0 (21,0)/56	2,5 (21,0)/56	-53,50 [-61,28; -45,72]	<0,00001	-53,5 [-60,9; -46,1]	<0,001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-49,7 (21,9)/110	5,3 (21,9)/55	-55,00 [-62,09; -47,91]	<0,00001	-55,0 [-62,0; -48,0]	<0,0001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	-54,32 [-59,56; -49,08]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu TC/HDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-46,0 (16,6)/110	0,1 (16,5)/54	-46,10 [-51,48; -40,72]	<0,00001	-46,1 [-51,3; -40,9]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-42,0 (20,2)/56	3,0 (20,2)/56	-45,00 [-52,48; -37,52]	<0,00001	-45,0 [-52,3; -37,7]	<0,001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-38,3 (22,5)/110	7,1 (23,5)/55	-45,40 [-52,90; -37,90]	<0,00001	-45,4 [-52,9; -38,0]	<0,0001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	-45,20 [-50,50; -39,90]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu VLDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-18,6 (53,1)/56	17,0 (53,1)/56	-35,60 [-55,27; -15,93]	0,0004	-35,5 [-54,5; -16,5]	<0,001

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu ApoB względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-49,8 (17,7)/110	-0,7 (17,2)/54	-49,10 [-54,76; -43,44]	<0,00001	-49,1 [-54,6; -43,6]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-43,3 (19,5)/56	2,9 (19,5)/56	-46,20 [-53,42; -38,98]	<0,00001	-46,2 [-53,1; -39,3]	<0,001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-44,8 (19,3)/110	4,6 (20,1)/55	-49,40 [-55,82; -42,98]	<0,00001	-49,4 [-55,7; -43,1]	<0,0001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	-47,99 [-52,79; -43,19]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu ApoA1 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	7,3 (14,4)/110	-1,4 (14,2)/54	8,70 [4,05; 13,35]	0,0002	8,7 [4,1; 13,2]	0,0012
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	10,3 (12,0)/56	8,6 (12,0)/56	1,70 [-2,74; 6,14]	ns	1,7 [-2,6; 6,0]	ns
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	5,7 (16,6)/110	1,8 (17,4)/55	3,90 [-1,65; 9,45]	ns	3,9 [-1,6; 9,4]	0,0335
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	2,56 [-0,91; 6,03]	ns	na	na
Zmiana poziomu ApoB/ApoA1 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-52,7 (18,2)/110	1,5 (18,7)/54	-54,20 [-60,24; -48,16]	<0,00001	-54,3 [-60,2; -48,4]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-48,7 (18,7)/56	-4,1 (18,7)/56	-44,60 [-51,53; -37,67]	<0,00001	-44,6 [-51,3; -37,9]	<0,001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-45,3 (25,7)/110	4,2 (27,6)/55	-49,50 [-58,23; -40,77]	<0,00001	-49,6 [-58,1; -41,0]	<0,0001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	-46,49 [-51,92; -41,07]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu TG względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-16,1 (26,2)/110	3,5 (25,9)/54	-19,60 [-28,07; -11,13]	<0,00001	-19,6 [-27,9; -11,3]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-10,5 (30,7)/56	9,4 (30,7)/56	-19,90 [-31,27; -8,53]	0,0006	-19,9 [-30,7; -9,1]	<0,001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-5,1 (30,0)/110	6,4 (31,0)/55	-11,50 [-21,43; -1,57]	0,02	-11,6 [-21,4; -1,7]	0,0214
ŁĄCZNIE (I ² =16%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	-15,13 [-22,61; -7,65]	<0,0001	na	na

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu Lp(a) względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-22,9 (24,6)/110	8,7 (24,0)/54	-31,60 [-39,48; -23,72]	<0,00001	-31,6 [-39,3; -23,9]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-27,4 (23,2)/56	4,1 (23,2)/56	-31,50 [-40,09; -22,91]	<0,00001	-31,5 [-39,5; -23,5]	<0,001
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-21,6 (23,0)/110	6,7 (23,5)/55	-28,30 [-35,85; -20,75]	<0,00001	-28,2 [-35,6; -20,9]	<0,0001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	-29,69 [-35,37; -24,02]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-47,3 (31,5)/110	1,7 (27,9)/54	-49,00 [-58,49; -39,51]	<0,00001	bd	bd
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-37,5 (21,7)/56	5,9 (21,7)/56	-43,40 [-51,44; -35,36]	<0,00001	bd	bd
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-13,5 (44,0)/110	2,6 (38,6)/55	-16,10 [-29,20; -3,00]	0,02	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =92%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	na	na	na	na
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, nmol/l							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-2,9 (2,1)/110	-0,1 (1,5)/54	-2,80 [-3,36; -2,24]	<0,00001	bd	bd
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	5,0 (1,5)/56	8,6 (1,5)/56	-3,60 [-4,16; -3,04]	<0,00001	bd	bd
RUTHERFORD-2	420 mg Q4W	-1,0 (2,1)/110	0,0 (2,2)/55	-1,00 [-1,70; -0,30]	0,005	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =97%)	420 mg Q4W	na/166	na/111	na	na	na	na

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza propeptyny subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); PLA – placebo; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL - lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*).

Stosowanie ewolokumabu nie miało wpływu na poziom hsCRP. Kierunek zmian poziomu hsCRP był niespójny w poszczególnych badaniach i grupach. W grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W, 420 mg Q4W (RUTHERFORD-1) oraz 420 mg Q4W (RUTHERFORD-2) obserwowano odpowiednio redukcję o 7,1%, brak zmian oraz wzrost o 4,3% poziomu hsCRP po 12 tygodniach obserwacji, podczas gdy w grupie placebo raportowano odpowiednio wzrost o 9,2%, redukcję o 20,34% oraz wzrost o 1,4%. Sposób raportowania danych (mediana i rozstęp kwartylny) uniemożliwił ilościową ocenę różnic pomiędzy grupami.

Tab. 46. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH – zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie	EVO, mediana [Q1; Q3]/N	PLA, mediana [Q1; Q3]/N
Zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %			
RUTHERFORD-2	Q2W	-7,1 [-28,0; 39,4]/110	9,2 [-19,4; 35,8]/54
RUTHERFORD-1	Q4W	0,00 [-20,81; 27,28]/56	-20,34 [-43,65; 20,00]/56
RUTHERFORD-2	Q4W	4,3 [-30,1; 73,2]/110	1,4 [-42,5; 43,8]/55
Zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, nmol/l			
RUTHERFORD-2	Q2W	-0,05 [-0,29; 0,24]/110	0,03 [-0,13; 0,28]/54
RUTHERFORD-1	Q4W	0,00 [-0,15; 0,25]/56	-0,08 [-0,47; 0,09]/56
RUTHERFORD-2	Q4W	0,03 [-0,38; 0,61]/110	0,01 [-0,73; 0,25]/55

5.1.2 Ewolokumab vs ezetymib – jakościowe porównanie pośrednie

Nie zidentyfikowano opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ewolokumab z ezetymibem w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Mając na uwadze szereg różnic w metodyce badań RUTHERFORD oraz ENHANCE: inna charakterystyka wyjściowa pacjentów (np. poziom LDL-C 4 mmol/l vs 8 mmol/l, patrz rozdz. 4.2.1.4), inne pierwszorzędowe cele badania (% zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych vs zmiana średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych od wartości początkowych, patrz rozdz. 4.2.1.5), inne terapie w momencie randomizacji (w badaniu RUTHERFORD ok. 63% pacjentów oprócz statyn stosowało również ezetymib), 6-tygodniowy okres wstępny w badaniu ENHANCE (nie stosowano żadnych leków obniżających poziom lipidów we krwi) oraz inne okresy obserwacji (12 tyg. vs 24 mies.) przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego jest obciążone dużym błędem. Ponadto, wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w postaci zmian procentowych parametrów względem wartości wyjściowych – brak możliwości porównania wobec zidentyfikowanych różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy badaniami RUTHERFORD i ENHANCE.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie zestawiono jedynie wyniki porównania ewolokumabu i ezetymibu z placebo, tj. EVO + STA ± EZE vs PLA + STA +/-EZE (RUTHERFORD) oraz EZE + STA (ENHANCE) vs STA - analiza jakościowa.

5.1.2.1 Zmiana poziomu LDL-C

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W powodowało redukcję poziomu LDL-C względem wartości początkowych o 61,2% i 61,3%, natomiast ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W - o 63,3% i 55,2-55,7% po odpowiednio 10-12 i 12 tygodniach obserwacji, podczas gdy ezetymibu - o 55,6% po 24 miesiącach obserwacji – patrz tabela poniżej.

Różnica w zakresie redukcji poziomu LDL-C względem wartości początkowych między grupą ewolokumabu 140 mg Q2W a placebo wyniosła 60,1% i 59,3% odpowiednio po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji. Dla ewolokumabu 420 mg Q4W różnica ta wyniosła odpowiednio 65,6% i 56,3-61,2%. Różnica redukcji poziomu LDL-C względem wartości początkowej między grupą ezetymibu a placebo po 24 miesiącach obserwacji wyniosła 16,5%.

Tab. 47. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych.

Badanie	Horyzont	Interwencja	Średnia (SD)/N	EZE/EVO vs PLA WMD [95% CI], p
ENHANCE	24 mies.	EZE* PLA*	-55,6 (17,0)/357 -39,1 (17,1)/363	-16,50 [-18,99; -14,01] p<0,00001
RUTHERFORD-2	10-12 tyg.	EVO 140 mg Q2W** PLA**	-61,2 (17,7)/110 -1,1 (18,0)/54	-60,10 [-65,93; -54,27] p<0,00001
RUTHERFORD-2	10-12 tyg.	EVO 420 mg Q4W** PLA**	-63,3 (18,2)/110 2,3 (18,2)/55	-65,60 [-71,49; -59,71] p<0,00001
RUTHERFORD-2	12 tyg.	EVO 140 mg Q2W** PLA**	-61,3 (18,7)/110 -2,0 (18,4)/54	-59,30 [-65,32; -53,28] p<0,00001
RUTHERFORD-1	12 tyg.	EVO 420 mg Q4W*** PLA***	-55,2 (21,7)/56 1,1 (21,7)/56	-56,30 [-64,34; -48,26] p<0,00001
RUTHERFORD-2	12 tyg.	EVO 420 mg Q4W** PLA**	-55,7 (23,5)/110 5,5 (24,6)/55	-61,20 [-69,05; -53,35] p<0,00001

* brak danych na temat metody pomiaru stężenia LDL-C; ** metoda złożona (LDL-C było obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C ≤ 1,0 mmol/l lub poziomu triglicerydów ≥ 4,5 mmol/l, mierzone przy użyciu metody ultrawirowania); *** metoda ultrawirowania.

5.1.2.1.1 Subpopulacje chorych z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo terapii statynami (FH)

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] podczas gdy ezetymibu – o 55,6% po 24 miesiącach obserwacji w badaniu ENHANCE – patrz tabela poniżej (dane nieopublikowane).

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] Różnica redukcji poziomu LDL-C względem wartości początkowej między grupą ezetymibu a placebo po 24 miesiącach obserwacji wyniosła 16,5% (dane nieopublikowane).

Tab. 48. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl przyjmujących statynę jako terapię dodaną w badaniu RUTHERFORD-2.

ENHANCE	24 mies.	EZE* PLA*	-55,6 (17,0)/357 -39,1 (17,1)/363	16,5
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* brak danych na temat metody pomiaru stężenia LDL-C; [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] podczas gdy ezetymibu – o 55,6% po 24 miesiącach obserwacji w badaniu ENHANCE – patrz tabela poniżej (dane nieopublikowane).

Różnica redukcji poziomu LDL-C względem wartości początkowej między grupą ezetymibu a placebo po 24 miesiącach obserwacji wyniosła 16,5% (dane nieopublikowane).

Tab. 49. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl przyjmujących statynę i ezetymib jako terapię dodaną w badaniu RUTHERFORD-2.

Badanie	Interwencja	Horyzont	Średnia (SD)/N	Różnica
ENHANCE	EZE*	24 mies.	-55,6 (17,0)/357 -39,1 (17,1)/363	-16,5

* brak danych na temat metody pomiaru stężenia LDL-C;

5.1.2.2 Inne parametry lipidowe

Stosowanie ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W powodowało redukcję poziomu TC względem wartości początkowych o 37,4% po 12 tygodniach obserwacji, natomiast ezetymibu o 45,3% po 24 miesiącach obserwacji – patrz tabela poniżej.

Różnica w zakresie redukcji poziomu TC względem wartości początkowych między grupą ewolokumabu 140 mg Q2W a placebo wyniosła 40,3%. Dla ezetymibu po 24 miesiącach obserwacji różnica ta wyniosła 13,4%.

Tab. 50. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu TC względem wartości początkowych.

Badanie	Interwencja	Horyzont	Średnia (SD)/N	EZE/EVO vs PLA WMD [95% CI], p
ENHANCE	EZE PLA	24 mies.	-45,3 (15,1)/357 -31,9 (15,2)/363	-13,40 [-15,61; -11,19] p<0,00001
RUTHERFORD-1	EVO 420 mg Q4W PLA	12 tyg.	-37,4 (15,7)/56 2,9 (15,7)/56	-40,30 [-46,12; -34,48] p<0,00001

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W powodowało wzrost poziomu HDL-C względem wartości początkowych o 7,9% i 8,1%, natomiast ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W - o 6,6% i 5,4-9,1% po odpowiednio 10-12 i 12 tygodniach obserwacji, podczas gdy ezetymibu – o 10,2% po 24 miesiącach obserwacji – patrz tabela poniżej.

Różnica w zakresie wzrostu poziomu HDL-C względem wartości początkowych między grupą ewolokumabu 140 mg Q2W a placebo wyniosła 8,4% i 9,3% odpowiednio po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji. Dla ewolokumabu 420 mg Q4W różnica ta wyniosła odpowiednio 9,5% i 6,8-9,1%. Różnica wzrostu poziomu HDL-C względem wartości początkowej między grupą ezetymibu a placebo po 24 miesiącach obserwacji wyniosła 2,4%.

Tab. 51. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu HDL-C względem wartości początkowych.

Badanie	Interwencja	Horyzont	Średnia (SD)/N	EZE/EVO vs PLA WMD [95% CI], p
ENHANCE	EZE	24 mies.	10,2 (18,9)/357	2,40 [-0,23; 5,03] p=ns
	PLA		7,8 (17,1)/363	
RUTHERFORD-2	EVO 140 mg Q2W	10-12 tyg.	7,9 (12,8)/110	8,40 [4,25; 12,55] p<0,0001
	PLA		-0,5 (12,7)/54	
RUTHERFORD-2	EVO 420 mg Q4W	10-12 tyg.	6,6 (13,9)/110	9,50 [4,98; 14,02] p<0,0001
	PLA		-2,9 (14,0)/55	
RUTHERFORD-2	EVO 140 mg Q2W	12 tyg.	8,1 (13,9)/110	9,30 [4,71; 13,89] p<0,0001
	PLA		-1,2 (14,2)/54	
RUTHERFORD-1	EVO 420 mg Q4W	12 tyg.	9,1 (14,2)/56	6,80 [1,54; 12,06] p=0,01
	PLA		2,3 (14,2)/56	
RUTHERFORD-2	EVO 420 mg Q4W	12 tyg.	5,4 (17,1)/110	9,10 [3,50; 14,70] p=0,001
	PLA		-3,7 (17,4)/55	

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W powodowało redukcję poziomu ApoB względem wartości początkowych o 49,6% i 49,8%, natomiast ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W - o 52,8% i 43,3-44,8% po odpowiednio 10-12 i 12 tygodniach obserwacji, podczas gdy ezetymibu – o 46,7% po 24 miesiącach obserwacji – patrz tabela poniżej.

Różnica w zakresie redukcji poziomu ApoB względem wartości początkowych między grupą ewolokumabu 140 mg Q2W a placebo wyniosła 49,4% i 49,1% odpowiednio po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji. Dla ewolokumabu 420 mg Q4W różnica ta wyniosła odpowiednio 55,0% i 46,2-49,4%. Różnica redukcji poziomu ApoB względem wartości początkowej między grupą ezetymibu a placebo po 24 miesiącach obserwacji wyniosła 13,6%.

Tab. 52. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu ApoB względem wartości początkowych.

Badanie	Interwencja	Horyzont	Średnia (SD)/N	EZE/EVO vs PLA WMD [95% CI], p
ENHANCE	EZE PLA	24 mies.	-46,7 (17,0)/357 -33,1 (17,1)/363	-13,60 [-16,09; -11,11] p<0,00001
RUTHERFORD-2	EVO 140 mg Q2W PLA	10-12 tyg.	-49,6 (15,5)/110 -0,2 (15,7)/54	-49,40 [-54,49; -44,31] p<0,00001
RUTHERFORD-2	EVO 420 mg Q4W PLA	10-12 tyg.	-52,8 (14,4)/110 2,2 (14,8)/55	-55,00 [-59,75; -50,25] p<0,00001
RUTHERFORD-2	EVO 140 mg Q2W PLA	12 tyg.	-49,8 (17,7)/110 -0,7 (17,2)/54	-49,10 [-54,76; -43,44] p<0,00001
RUTHERFORD-1	EVO 420 mg Q4W PLA	12 tyg.	-43,3 (19,5)/56 2,9 (19,5)/56	-46,20 [-53,42; -38,98] p<0,00001
RUTHERFORD-2	EVO 420 mg Q4W PLA	12 tyg.	-44,8 (19,3)/110 4,6 (20,1)/55	-49,40 [-55,82; -42,98] p<0,00001

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W powodowało wzrost poziomu ApoA1 względem wartości początkowych o 7,1% i 7,3%, natomiast ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W - o 6,5% i 5,7-10,3% po odpowiednio 10-12 i 12 tygodniach obserwacji, podczas gdy ezetymibu – o 6,3% po 24 miesiącach obserwacji – patrz tabela poniżej.

Różnica w zakresie wzrostu poziomu ApoA1 względem wartości początkowych między grupą ewolokumabu 140 mg Q2W a placebo wyniosła 7,4% i 8,7% odpowiednio po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji. Dla ewolokumabu 420 mg Q4W różnica ta wyniosła odpowiednio 4,9% i 1,7-3,9%. Różnica zmiany poziomu ApoA1 względem wartości początkowej między grupą ezetymibu a placebo po 24 miesiącach obserwacji wyniosła -0,6%.

Tab. 53. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu ApoA1 względem wartości początkowych.

Badanie	Interwencja	Horyzont	Średnia (SD)/N	EZE/EVO vs PLA WMD [95% CI], p
ENHANCE	EZE PLA	24 mies.	6,3 (15,1)/357 6,9 (15,2)/363	-0,60 [-2,81; 1,61] p=ns
RUTHERFORD-2	EVO 140 mg Q2W PLA	10-12 tyg.	7,1 (14,4)/110 -0,3 (14,2)/54	7,40 [2,75; 12,05] p=0,002
RUTHERFORD-2	EVO 420 mg Q4W PLA	10-12 tyg.	6,5 (13,4)/110 1,6 (14,0)/55	4,90 [0,43; 9,37] p=0,03

Badanie	Interwencja	Horyzont	Średnia (SD)/N	EZE/EVO vs PLA WMD [95% CI], p
RUTHERFORD-2	EVO 140 mg Q2W PLA	12 tyg.	7,3 (14,4)/110 -1,4 (14,2)/54	8,70 [4,05; 13,35] p=0,0002
RUTHERFORD-1	EVO 420 mg Q4W PLA	12 tyg.	10,3 (12,0)/56 8,6 (12,0)/56	1,70 [-2,74; 6,14] p=ns
RUTHERFORD-2	EVO 420 mg Q4W PLA	12 tyg.	5,7 (16,6)/110 1,8 (17,4)/55	3,90 [-1,65; 9,45] p=ns

Stosowanie ewolokumabu nie miało wpływu na poziom hsCRP. Kierunek zmian poziomu hsCRP był niespójny w poszczególnych badaniach i grupach. W grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W, 420 mg Q4W (RUTHERFORD-1) oraz 420 mg Q4W (RUTHERFORD-2) obserwowano odpowiednio redukcję o 7,1%, brak zmian oraz wzrost o 4,3% poziomu hsCRP po 12 tygodniach obserwacji, podczas gdy w grupie ezetymibu raportowano redukcję o 49,2%. Sposób raportowania danych (mediana i rozstęp kwartylny) uniemożliwił ilościową ocenę różnic pomiędzy grupami.

Różnica w zakresie zmiany poziomu hsCRP względem wartości początkowych między grupą ewolokumabu 140 mg Q2W a placebo wyniosła -16,3% odpowiednio po 12 tygodniach obserwacji. Dla ewolokumabu 420 mg Q4W różnica ta wyniosła od -20,34% do 2,9%. Różnica zmiany poziomu hsCRP względem wartości początkowej między grupą ezetymibu a placebo po 24 miesiącach obserwacji wyniosła -25,7%.

Tab. 54. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu hsCRP po 12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowych.

Badanie	Interwencja	Mediana [Q1; Q3]/N	Różnica
ENHANCE	EZE	-49,2 [-66,7; -7,4]/357	-25,7
	PLA	-23,5 [-55,9; 18,2]/363	
RUTHERFORD-2	EVO 140 mg Q2W	-7,1 [-28,0; 39,4]/110	-16,3
	PLA	9,2 [-19,4; 35,8]/54	
RUTHERFORD-1	EVO 420 mg Q4W	0,00 [-20,81; 27,28]/56	-20,34
	PLA	-20,34 [-43,65; 20,00]/56	
RUTHERFORD-2	EVO 420 mg Q4W	4,3 [-30,1; 73,2]/110	2,9
	PLA	1,4 [-42,5; 43,8]/55	

5.2 Hipercholesterolemia

5.2.1 Ewolokumab vs placebo – porównanie bezpośrednie

5.2.1.1 Zmiana poziomu LDL-C

5.2.1.1.1 Wyniki uzyskane w zależności od przyjmowanej dawki statyn

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg QM powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji w badaniu LAPLACE-2 i na koniec badania, czyli po 12 tygodniach obserwacji w badaniu LAPLACE-2 (dawkowanie: 140 mg Q2W i 420 mg Q4M) oraz po 52 tygodniach w badaniu DESCARTES (dawkowanie: 420 mg Q4W) względem wartości początkowych w porównaniu do placebo. Uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla grup stosujących ewolokumab w porównaniu z placebo ($p < 0,00001$), bez względu na rodzaj stosowanych jednocześnie statyn o umiarkowanej lub wysokiej intensywności działania (ATO 10, ATO 80, ROZ 5, ROZ 40, SIM 40) – patrz tabele poniżej.

W badaniu LAPLACE-2 raportowano wyniki dotyczące zmiany poziomu LDL-C uzyskanego metodą złożoną (%)⁺⁺⁺, (mg/dl) oraz metodą obliczeniową ze wzoru Friedewalda (%). W badaniu DESCARTES przedstawiono zmianę poziomu LDL-C uzyskanego metodą obliczeniową (%) oraz metodą ultrawierowania (%).

Łączne wyniki dotyczące skuteczności stosowania ewolokumabu w analizowanym wskazaniu w porównaniu z placebo dla wszystkich chorych przyjmujących dodatkowo statyny, niezależnie od intensywności działania ich dawek przedstawiono w rozdz. 5.2.2.1.2.

⁺⁺⁺ metoda złożona: stężenie LDL-C obliczano z formuły Friedewalda, a w przypadku stwierdzenia poziomu LDL-C < 40 mg/dl lub poziomu triglicerydów > 400 mg/dl, stężenie LDL-C mierzono przy pomocy ultrawierowania.

Tab. 55. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), %.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-61,4 (17,1)/110	8,5 (17)/56	-69,90 [-75,38; -64,42]	<0,00001	-70,0 [-75,4; - 64,5]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-62,5 (19,3)/110	0,4 (19,5)/55	-62,90 [-69,19; -56,61]	<0,00001	-62,8 [-69,1; - 56,6]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-61,8 (29,3)/109	13,1 (29,7)/55	-74,90 [-84,48; -65,32]	<0,00001	-74,9 [-84,5; - 65,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-65,1 (25,4)/110	9,8 (25,4)/55	-74,90 [-83,12; -66,68]	<0,00001	-74,8 [-83,0; - 66,6]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-59,1 (23,7)/111	6,6 (23,5)/56	-65,70 [-73,26; -58,13]	<0,00001	-65,7 [-73,2; - 58,1]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-62,9 (26,2)/112	0 (26,3)/55	-62,90 [-71,38; -54,42]	<0,00001	-62,9 [-71,4; - 54,5]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-59,3 (18,7)/113	7,6 (18,5)/58	-66,90 [-72,78; -61,02]	<0,00001	-66,9 [-72,7; - 61,1]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-63,8 (19,1)/115	2,8 (18,9)/57	-66,60 [-72,62; -60,58]	<0,00001	-66,6 [-72,6; - 60,6]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-66,2 (31,3)/112	3,3 (25,6)/56	-69,50 [-78,36; -60,64]	<0,00001	-69,4 [-74,9; - 64,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-62,4 (41,3)/115	6 (35,9)/55	-68,40 [-80,52; -56,28]	<0,00001	-68,5 [-76,7; - 60,2]	<0,05
Zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	140 mg Q2W	bd/110	bd/56	na	na	-72,65 [-78,39; -66,91]	nd
LAPLACE-2	420 mg QM	bd/110	bd/55	na	na	-64,48 [-70,86; -58,09]	nd
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	bd/109	bd/55	na	na	-78,06 [-88,11; -68,01]	nd
LAPLACE-2	420 mg QM	bd/110	bd/55	na	na	-77,95 [-86,30; -69,61]	nd
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	bd/113	bd/58	na	na	-69,09 [-76,64; -61,54]	nd
LAPLACE-2	420 mg QM	bd/115	bd/57	na	na	-66,80 [-75,64; -57,96]	nd
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	bd/112	bd/56	na	na	-69,45 [-75,50; -63,40]	nd
LAPLACE-2	420 mg QM	bd/115	bd/55	na	na	-68,46 [-74,78; -62,14]	nd
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	bd/111	bd/56	na	na	-72,48 [-78,20; -66,75]	nd
LAPLACE-2	420 mg QM	bd/112	bd/55	na	na	-69,75 [-78,47; -61,03]	nd

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

Tab. 56. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), %.

Badanie	Dawkowanie EVO	horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publi-kacja
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-61,6 (19)/110	9,9 (19,1)/56	-71,50 [-77,63; -65,37]	<0,00001	-71,4 [-77,6; - 65,3]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-58,2 (20,9)/110	1 (21)/55	-59,20 [-65,96; -52,41]	<0,00001	-59,2 [-65,9; - 52,4]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-61,8 (32)/109	14,5 (32,9)/55	-76,30 [-86,87; -65,73]	<0,00001	-76,3 [-86,9; - 65,7]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-58,7 (28,9)/110	11,8 (28,8)/55	-70,50 [-79,83; -61,17]	<0,00001	-70,5 [-79,8; - 61,2]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatinę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-58,9 (27,4)/111	9,4 (27,1)/56	-68,30 [-77,04; -59,56]	<0,00001	-68,3 [-77,0; - 59,6]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-52,4 (31,9)/112	2,6 (32,2)/55	-55,00 [-65,36; -44,64]	<0,00001	-55,0 [-65,3; - 44,7]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatinę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-60,1 (20,6)/113	8,1 (20,6)/58	-68,20 [-74,72; -61,68]	<0,00001	-68,2 [-74,7; - 61,7]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-59,4 (20,2)/115	5,1 (20)/57	-64,50 [-70,87; -58,13]	<0,00001	-64,5 [-70,8; - 58,1]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatinę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-65,9 (32,4)/112	4,7 (27,1)/56	-70,60 [-79,89; -61,31]	<0,00001	-70,6 [-76,7; - 64,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-57 (42,4)/115	3,4 (36,7)/55	-60,40 [-72,81; -47,99]	<0,00001	-60,4 [-69,1; - 51,7]	<0,05
Zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								

Badanie	Dawkowanie EVO	horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/110	bd/56	bd	bd	-74,42 [-80,85; -67,99]	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	bd/110	bd/55	bd	bd	-61,09 [-68,04; -54,13]	bd
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-56,1 (23,7)/220	8,3 (24,2)/111	-64,40 [-69,89; -58,91]	<0,00001	-64,4(2,8)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/330	na/166	-63,13 [-67,43; -58,82]	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/109	bd/55	bd	bd	-79,50 [-91,01; -67,99]	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	bd/110	bd/55	bd	bd	-74,38 [-83,75; -65,01]	bd
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-47,2 (38)/125	10,7 (38,2)/66	-57,90 [-69,27; -46,53]	<0,00001	-57,9(5,9)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =79%)	420 mg QM	na	na/235	na/121	-66,50 [-82,64; -50,37]**	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/113	bd/58	bd	bd	-71,36 [-79,97; -62,75]	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	bd/115	bd/57	bd	bd	-58,95 [-69,46; -48,44]	bd
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/112	bd/56	bd	bd	-70,82 [-77,64; -63,99]	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	bd/115	bd/55	bd	bd	-65,92 [-72,45; -59,39]	bd
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/111	bd/56	bd	bd	-73,62 [-80,08; -67,15]	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	bd/112	bd/55	bd	bd	-61,59 [-70,78; -52,39]	bd

Badanie	Dawkowanie EVO	horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publi-kacja
Zmiana poziomu LDL-C (ultrawierowanie) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-54,7 (22,9)/233	6,9 (23,4)/113	-61,60 [-66,82; -56,38]	<0,00001	bd	bd
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-46,7 (35,3)/130	10,1 (34,9)/66	-56,80 [-67,18 -46,42]	<0,00001	bd	bd

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*);

* wynik przedstawiono w postaci WMD (SE); ** $I^2 \geq 50\%$ - model efektów losowych (ang. *random effects model*).

Tab. 57. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), mg/dl.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, mg/dl							
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	-76,8 (28,1)/110	6,8 (27,7)/56	-83,60 [-92,56; -74,64]	<0,00001	-83,6 [-92,6; - 74,6]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg QM	-80,1 (32,1)/110	-0,4 (32,7)/55	-79,70 [-90,22; -69,18]	<0,00001	-79,7 [-90,2; - 69,2]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	-58,8 (36,8)/109	11 (37,6)/55	-69,80 [-81,90; -57,70]	<0,00001	-69,9 [-81,9; - 57,8]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg QM	-60,1 (27,8)/110	5,5 (27,4)/55	-65,60 [-74,51; -56,69]	<0,00001	-65,6 [-74,5; - 56,7]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatinę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	-52,3 (23,1)/111	3,4 (22,7)/56	-55,70 [-63,04; -48,36]	<0,00001	-55,8 [-63,1; - 48,4]	<0,05

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2*	420 mg QM	-55,3 (30,8)/112	-4,8 (31)/55	-50,50 [-60,48; -40,52]	<0,00001	-50,6 [-60,6; - 40,6]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie							
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	-68,9 (26,8)/113	6,5 (26,6)/58	-75,40 [-83,84; -66,96]	<0,00001	-75,4 [-83,9; - 67,0]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg QM	-77,8 (32)/115	0,1 (32)/57	-77,90 [-88,06; -67,74]	<0,00001	-77,9 [-88,0; -67,8]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	-83,8 (47,8)/112	-5,7 (38,9)/56	-78,10 [-91,60; -64,60]	<0,00001	-78,1 [-86,2; - 70,0]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg QM	-78,4 (55,3)/115	1,7 (48,2)/55	-80,10 [-96,36; -63,84]	<0,00001	-80,1 [-91,7; - 68,6]	<0,05

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl;

Tab. 58. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), mg/dl.

Badanie	Dawkowanie EVO	horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, mg/dl								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	-77 (30,2)/110	8,6 (30)/56	-85,60 [-95,27; -75,93]	< 0,00001	-85,5 [-95,2; - 75,9]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	-75,1 (33,7)/110	0,8 (33,9)/55	-75,90 [-86,85; -64,95]	< 0,00001	-75,8 [-86,8; - 64,9]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								

Badanie	Dawkowanie EVO	horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publi-kacja
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	-59 (38,6)/109	12,7 (39,5)/55	-71,70 [-84,41; -58,99]	< 0,00001	-71,7 [-84,4; - 59,0]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	-54,8 (30,5)/110	7 (30,3)/55	-61,80 [-71,63; -51,97]	< 0,00001	-61,8 [-71,6; - 52,0]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	-52,1 (24,7)/111	5,1 (24,2)/56	-57,20 [-65,03; -49,37]	< 0,00001	-57,2 [-65,1; - 49,4]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	-46,7 (34,6)/112	-2,0 (35,0)/55	-44,70 [-55,95; -33,45]	< 0,00001	-44,6 [-55,9; - 33,4]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	-69,2 (29)/113	7,8 (28,9)/58	-77,00 [-86,16; -67,84]	< 0,00001	-77,1 [-86,2; - 67,9]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	-73,3 (33,1)/115	2,4 (33,3)/57	-75,70 [-86,25; -65,15]	< 0,00001	-75,8 [-86,3; -65,3]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	-83,5 (48,6)/112	-4,5 (40,1)/56	-79,00 [-92,83; -65,17]	< 0,00001	-79,0 [-87,5; - 70,4]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	-72,5 (56,1)/115	-0,6 (49)/55	-71,90 [-88,42; -55,38]	< 0,00001	-71,9 [-83,8; - 60,0]	<0,05

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwrowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl;

5.2.1.1.1.1 Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C

Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl (ok. 1,8 mmol/l) po 10-12 tygodniach obserwacji i na koniec badania był istotnie statystycznie wyższy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W i 420 mg QM w porównaniu do placebo, w grupach pacjentów stosujących jednocześnie różne statyny o umiarkowanej lub wysokiej intensywności działania (niezależnie od dawki statyny) – patrz tabele poniżej.

Tab. 59. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg	97/110 (88,2)	3/56 (5,4)	16,46 [5,46; 49,60]	<0,00001	0,83 [0,74; 0,91]	<0,00001	2 [2; 2]
LAPLACE-2*	420 mg	94/110 (85,5)	3/55 (5,5)	15,67 [5,20; 47,21]	<0,00001	0,80 [0,71; 0,89]	<0,00001	2 [2; 2]
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg	103/109 (94,5)	8/55 (14,5)	6,50 [3,42; 12,35]	<0,00001	0,80 [0,70; 0,90]	<0,00001	2 [2; 2]
LAPLACE-2*	420 mg	102/110 (92,7)	5/55 (9,1)	10,20 [4,42; 23,56]	<0,00001	0,84 [0,75; 0,93]	<0,00001	2 [2; 2]
chorzy przyjmujący rozuwastatinę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg	104/111 (93,7)	22/56 (39,3)	2,38 [1,72; 3,31]	<0,00001	0,54 [0,41; 0,68]	<0,00001	2 [2; 3]
LAPLACE-2*	420 mg	106/112 (94,6)	16/55 (29,1)	3,25 [2,15; 4,93]	<0,00001	0,66 [0,53; 0,78]	<0,00001	2 [2; 2]
chorzy przyjmujący rozuwastatinę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg	100/113 (88,5)	4/58 (6,9)	12,83 [4,97; 33,11]	<0,00001	0,82 [0,73; 0,90]	<0,00001	2 [2; 2]
LAPLACE-2*	420 mg	103/115 (89,6)	2/57 (3,5)	25,53 [6,53; 99,73]	<0,00001	0,86 [0,79; 0,93]	<0,00001	2 [2; 2]
chorzy przyjmujący symwastatinę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg	105/112 (93,8)	1/56 (1,8)	52,70 [7,52; 366,42]	<0,00001	0,92 [0,86; 0,98]	<0,00001	2 [2; 2]
LAPLACE-2*	420 mg	102/115 (88,7)	2/55 (3,6)	24,39 [6,25; 95,23]	<0,00001	0,85 [0,77; 0,93]	<0,00001	2 [2; 2]

* stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwiania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C ≤ 40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl;

Tab. 60. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C na koniec badania.

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl									
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie									
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	94/110 (85,5)	1/56 (1,8)	47,85 [6,85; 334,31]	<0,00001	0,84 [0,76; 0,91]	<0,00001	2 [2; 2]
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	93/110 (84,5)	3/55 (5,5)	15,50 [5,14; 46,71]	<0,00001	0,79 [0,70; 0,88]	<0,00001	2 [2; 2]
DESCARTES**	420 mg Q4W	52 tyg.	210/233 (90,1)	6/113 (5,3)	16,97 [7,78; 37,02]	<0,00001	0,85 [0,79; 0,90]	<0,00001	2 [2; 2]
ŁĄCZNIE (I ² =0/11%#)	420 mg QM	na	303/343 (88,3)	9/168 (5,4)	16,49 [8,72; 31,17]	<0,00001	0,83 [0,78; 0,88]	<0,00001	2 [2; 2]
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie									
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	101/109 (92,7)	7/55 (12,7)	7,28 [3,64; 14,57]	<0,00001	0,80 [0,70; 0,90]	<0,00001	2 [2; 2]
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	100/110 (90,9)	5/55 (9,1)	10,00 [4,33; 23,11]	<0,00001	0,82 [0,73; 0,91]	<0,00001	2 [2; 2]
DESCARTES**	420 mg Q4W	52 tyg.	105/130 (80,8)	4/66 (6,1)	13,33 [5,14; 34,58]	<0,00001	0,75 [0,66; 0,84]	<0,00001	2 [2; 2]
ŁĄCZNIE (I ² =0/15%#)	420 mg QM	na	205/240 (85,4)	9/121 (7,4)	11,47 [6,11; 21,55]	<0,00001	0,78 [0,72; 0,84]	<0,00001	2 [2; 2]
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie									
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	102/111 (91,9)	22/56 (39,3)	2,34 [1,68; 3,25]	<0,00001	0,53 [0,39; 0,66]	<0,00001	2 [2; 3]
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	103/112 (92)	15/55 (27,3)	3,37 [2,18; 5,21]	<0,00001	0,65 [0,52; 0,77]	<0,00001	2 [2; 2]
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie									
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	96/113 (85)	4/58 (6,9)	12,32 [4,77; 31,81]	<0,00001	0,78 [0,69; 0,87]	<0,00001	2 [2; 2]
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	99/115 (86,1)	3/57 (5,3)	16,36 [5,42; 49,33]	<0,00001	0,81 [0,72; 0,89]	<0,00001	2 [2; 2]
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie									
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	106/112 (94,6)	1/56 (1,8)	53,00 [7,59; 369,88]	<0,00001	0,93 [0,87; 0,98]	<0,00001	2 [2; 2]
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	98/115 (85,2)	4/55 (7,3)	11,72 [4,55; 30,20]	<0,00001	0,78 [0,69; 0,87]	<0,00001	2 [2; 2]

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*);

* stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwiania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl (w grupach pacjentów leczonych ewolokumabem w badaniu LAPLACE-2 u ok. 50-60% pacjentów leczonych statynami o średniej intensywności działania i ok. 70-80% pacjentów leczonych statynami o wysokiej intensywności działania poziom LDL-C wyznaczono metodą ultrawiwiania); ** stężenie LDL-C mierzone metodą ultrawiwiania; # I² dla odpowiednio RR/RD.

5.2.1.1.2 Wyniki uzyskane przez wszystkich chorych przyjmujących statyny łącznie

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg Q4W powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji i na koniec badania względem wartości początkowych w porównaniu do placebo u wszystkich chorych przyjmujących statyny włączonych do analizy, niezależnie od intensywności dawki.

W badaniu LAPLACE-2 raportowano wyniki dotyczące zmiany poziomu LDL-C uzyskanego metodą złożoną (%)^{###}, (mg/dl) oraz metodą obliczeniową (%) ze wzoru Friedewalda. W badaniach DESCARTES i LAPLACE(TIMI)-1 przedstawiono zmianę poziomu LDL-C uzyskanego metodą obliczeniową (%) oraz metodą złożoną (%).

^{###} metoda złożona – poziom LDL-C obliczano z formuły Friedewalda, a w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl poziom LDL-C mierzono przy pomocy ultrawirowania.

Tab. 61. Ocena skuteczności EVO vs PLA – poziom LDL-C osiągnięty po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), %.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	bd/555	bd/281	-68,83 [-71,94; -65,72]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =34%)*	420 mg QM	bd/562	bd/277	-66,49 [-69,85; -63,12]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	bd/555	bd/281	-71,77 [-74,41; -68,83]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =40%)*	420 mg QM	bd/562	bd/277	-68,84 [-72,17; -65,50]	<0,00001	bd	bd

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*);

* wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2 (stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Tab. 62. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), %.

Badanie	Dawkowanie EVO	horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/555	bd/281	-70,46 [-73,92; -67,01]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =36%)	420 mg QM	12 tyg.	bd/562	bd/277	-62,31 [-65,99; -58,62]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/555	bd/281	-73,32 [-76,64; -70,00]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	-64 (15)/73	1 (13)/74	-65,00 [-69,62; -60,38]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =88%)	140 mg Q2W	12 tyg.	na/628	na/355	-69,32 [-77,47; -61,17]**	<0,00001	na	na
LAPLACE-2 (I ² =41%)*	420 mg QM	12 tyg.	bd/562	bd/277	-64,38 [-67,99; -60,76]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	-56 (16)/77	-2 (18)/76	-54,00 [-59,40; -48,60]	<0,00001	bd	bd
DESCARTES (I ² =0%)*	420 mg Q4W	52 tyg.	bd/342	bd/177	-63,21 [-68,16; -58,25]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =81%)	420 mg QM	na	na/981	na/530	-60,75 [-66,81; -54,70]**	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu LDL-C (ultrawierowanie) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/78	bd/78	bd	bd	-66,10 [-71,50; 60,70]	<0,00001
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	bd/80	bd/79	bd	bd	-50,30 [-56,00; -44,60]	<0,00001
DESCARTES (I ² =0%)*	420 mg Q4W	52 tyg.	bd/363	bd/179	-60,63 [-65,29; -55,97]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =87%)	420 mg QM	na	na/443	na/258	-56,41 [-60,04; -52,79]**	<0,00001	na	na

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*);

* wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2; ** I²>50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*); # wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania DESCARTES.

Tab. 63. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), mg/dl.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, mg/dl							
LAPLACE-2 (I ² =85%)*	140 mg Q2W	bd/555	bd/281	-72,25 [-83,32; -61,18]**	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =82%)*	420 mg QM	bd/562	bd/277	-70,28 [-81,68; -58,87]**	<0,00001	bd	bd

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*);

* wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2 * stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwrowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl; ** I²>50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*).

Tab. 64. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), mg/dl.

Badanie	Dawkowanie EVO	horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, mg/dl								
LAPLACE-2 (I ² =83%)*	140 mg Q2W	12 tyg.	na/555	na/281	-73,82 [-84,93; -62,70] #	< 0,00001	bd	bd
LAPLACE(TIMI)-1**	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/78	bd/78	bd	bd	-78,8 [-86,5; -71,0] ##	<0,00001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	140 mg Q2W	na	na/633	na/359	-77,14 [-83,55; -70,73]	<0,00001	na	na
LAPLACE-2 (I ² =81%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/562	na/277	-65,82 [-77,67; -53,96] #	< 0,00001	bd	bd
LAPLACE(TIMI)-1**	420 mg Q4W	12 tyg.	bd/80	bd/79	bd	bd	-61,0 [-68,3; -53,7] ###	<0,00001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/642	na/356	-62,34 [-68,54; -56,13]	<0,00001	na	na

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2; stężenie LDL-C było ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiorowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl; ** LDL-C mierzone metodą ultrawiorowania; # I²>50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*); ## obliczono z -2,04 [-2,24; -1,84] mmol/l; ### obliczono z -1,58 [-1,77; -1,39] mmol/l.

5.2.1.1.2.1 Subpopulacje chorych z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo terapii statynami u chorych po zdarzeniach sercowo-naczyniowych

[Redacted Table Content]

Tab. 65. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w badaniu LAPLACE-2 (dane nieopublikowane).

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

5.2.1.1.2.2 Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C

Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl (ok. 1,8 mmol/l) po 10-12 tygodniach obserwacji i na koniec badania był istotnie statystycznie wyższy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W i 420 mg QM w porównaniu do placebo u chorych przyjmujących statyny ogółem, niezależnie od stosowanej dawki, włączonych do analizy – patrz tabele poniżej.

Tab. 66. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl, %								
LAPLACE-2 (I ² =92%/89%#)*	140 mg Q2W	509/555 (91,7)	38/281 (13,5)	na	na	0,79 [0,67; 0,91]**	<0,00001	2 [2; 2]
LAPLACE-2 (I ² =86%/59%#)*	420 mg QM	507/562 (93,5)	28/277 (10,1)	11,61 [3,94; 34,23]**	<0,00001	0,81 [0,75; 0,87]**	<0,00001	2 [2; 2]

I² dla odpowiednio RR/RD; * wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2 (stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawidzenia w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl); ** I²>50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*).

Tab. 67. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C na koniec badania.

Badanie	Horyzont czasowy	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl									
LAPLACE-2 (I ² =93%/91%#)*	12 tyg.	140 mg Q2W	499/555 (89,9)	35/281 (12,5)	na	na	na	na	na
LAPLACE(TIMI)-1###	12 tyg.	140 mg Q2W	72/77 (93,5)	1/78 (1,3)	72,94 [10,39; 512]	<0,0001	0,92 [0,86; 0,98]	<0,0001	2 [2; 2]
ŁĄCZNIE (I ² =93%/91%#)	12 tyg.	140 mg Q2W	571/632 (90,3)	36/359 (10,0)	na	na	na	na	na
LAPLACE-2 (I ² =79%/29%#)##,###	12 tyg.	420 mg QM	493/562 (86,6)	30/277 (10,8)	9,32 [4,12; 21,10]**	0,0007	0,77 [0,72; 0,81]	<0,0001	2 [2; 2]
LAPLACE(TIMI)-1###	12 tyg.	140 mg Q4W	57/79 (72,2)	0/77 (0,0)	112,13 [7,05; 1783]	<0,00001	0,78 [0,69; 0,87]	<0,00001	2 [2; 2]
DESCARTES (I ² =0%/77%#)##,###	52 tyg.	420 mg Q4W	315/363 (91,1)	10/196 (5,1)	17,00 [9,29; 31,11]	<0,00001	0,81 [0,70; 0,91]**	<0,00001	2 [2; 2]
ŁĄCZNIE (I ² =80%/53%#)	na	420 mg Q4W	865/1004 (86,2)	40/550 (7,3)	12,32 [6,02; 25,21]**	<0,00001	0,78 [0,74; 0,83]**	<0,00001	2 [2; 2]

* wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2 (stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl) (w grupach pacjentów leczonych ewolokumabem w badaniu LAPLACE-2 u ok. 50-60% pacjentów leczonych statynami o średniej intensywności działania i ok. 70-80% pacjentów leczonych statynami o wysokiej intensywności działania poziom LDL-C wyznaczono metodą ultrawierowania); ** $I^2 > 50\%$ - model efektów losowych (ang. *random effects model*); # I^2 dla odpowiednio RR/RD; ## wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania DESCARTES; ### stężenie LDL-C mierzone metodą ultrawierowania.

5.2.1.2 Inne parametry lipidowe

5.2.1.2.1 Wyniki uzyskane w zależności od przyjmowanej dawki statyn

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg QM, poza wyjątkami wymienionymi poniżej, powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, ApoB, TG i Lp(a), TC i VLDL-C oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji i na koniec badania, czyli po 12 tygodniach obserwacji w badaniu LAPLACE-2 i po 52 tygodniach w badaniu DESCARTES (w badaniu oceniano jedynie stosowanie ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W) względem wartości początkowych w porównaniu do placebo. Obserwowano także istotnie statystycznie większą redukcję poziomów TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 i wolnego PCSK9 oraz wzrost poziomu ApoA1 na koniec badania w porównaniu do placebo.

W przypadku ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W stosowanego z atorwastatyną 80 mg QD po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji oraz ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W stosowanego z rozuwastatyną 5 mg mg QD na koniec badania dla zmiany poziomu HDL-C względem wartości początkowej wynik WMD nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Wynik WMD dla zmiany poziomu ApoA1 nie osiągnął poziomu istotności statystycznej jedynie w przypadku ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W stosowanego z atorwastatyną 10 mg QD na koniec badania.

W przypadku ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W stosowanego z atorwastatyną 10 mg QD po 12 tygodniach obserwacji na koniec badania dla zmiany poziomu TG względem wartości początkowej wynik WMD nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Poza powyższymi wyjątkami uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla grup stosujących ewolokumab w porównaniu z placebo, bez względu na rodzaj stosowanych jednocześnie statyn o umiarkowanej lub wysokiej intensywności działania (ATO 10, ATO 80, ROZ 5, ROZ 40, SIM 40) – patrz tabele poniżej.

Łączne wyniki dotyczące skuteczności stosowania ewolokumabu w analizowanym wskazaniu dla wszystkich chorych przyjmujących statyny we włączonych do analizy badaniach w porównaniu z placebo, niezależnie od rodzaju i wielkości dawki statyny, przedstawiono w rozdz. 5.2.2.1.2.2.

Tab. 68. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej w zależności od przyjmowanej statyny.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	5,5 (11,5)/110	-1 (11,3)/56	6,50 [2,84; 10,16]	0,0005	6,5 [2,9;10,2]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	7,7 (14,4)/110	-0,5 (14,6)/55	8,20 [3,50; 12,90]	0,0006	8,1 [3,4; 12,8]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	8,4 (12,5)/109	4,5 (12,9)/55	3,90 [-0,24; 8,04]	ns	4,0 [-0,2; 8,1]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	7,8 (13,9)/110	-1,4 (13,8)/55	9,20 [4,72; 13,68]	<0,0001	9,1 [4,7; 13,6]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatinę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	4,9 (11,8)/111	-0,6 (11,8)/56	5,50 [1,71; 9,29]	0,004	5,5 [1,7; 9,2]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	6,4 (13,2)/112	-0,4 (13,6)/55	6,80 [2,45; 11,15]	0,002	6,8 [2,4; 11,1]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatinę w dawce 5 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	6,2 (11,7)/113	0,9 (11,7)/58	5,30 [1,60; 8,99]	0,005	5,4 [1,7; 9,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	7,7 (19,4)/115	-0,9 (19,5)/57	8,60 [2,42; 14,78]	0,006	8,7 [2,5; 14,8]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatinę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	10,4 (24)/112	0,1 (20,8)/56	10,30 [3,27; 17,33]	0,004	10,2 [5,1; 15,3]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	6,7 (24,3)/115	-2,1 (20,2)/55	8,80 [1,86; 15,74]	0,01	8,9 [4,7; 13,0]	<0,05
Zmiana poziomu nie-HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-53,5 (15,5)/110	6,8 (15,7)/56	-60,30 [-65,33; -55,27]	<0,00001	-60,3 [-65,3; - 55,3]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-56,1 (18,2)/110	1,3 (18,2)/55	-57,40 [-63,29; -51,51]	<0,00001	-57,4 [-63,2; - 51,5]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-54,4 (26,4)/109	10,7 (26,7)/55	-65,10 [-73,72; -56,48]	<0,00001	-65,2 [-73,8; - 56,6]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-56,3 (23,5)/110	8,5 (23,3)/55	-64,80 [-72,36; -57,24]	<0,00001	-64,8 [-72,3; - 57,2]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-52,1 (19,9)/111	6,2 (19,9)/56	-58,30 [-64,69; -51,91]	<0,00001	-58,3 [-64,6; - 51,9]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-55,7 (21,6)/112	1,6 (21,8)/55	-57,30 [-64,31; -50,29]	<0,00001	-57,3 [-64,3; - 50,3]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-52,6 (16,3)/113	7 (16,1)/58	-59,60 [-64,72; -54,48]	<0,00001	-59,6 [-64,7; - 54,5]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-55,5 (17,8)/115	3,7 (17,7)/57	-59,20 [-64,83; -53,57]	<0,00001	-59,2 [-64,8; - 53,6]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-59,3 (29,7)/112	0,7 (24,2)/56	-60,00 [-68,39; -51,61]	<0,00001	-60,1 [-65,2; - 54,9]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-56 (37,8)/115	6,8 (32,5)/55	-62,80 [-73,82; -51,78]	<0,00001	-62,8 [-70,2; - 55,4]	<0,05
Zmiana poziomu TC po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-37,6 (12,6)/110	4,3 (12,4)/56	-41,90 [-45,91; -37,89]	<0,00001	-41,9 [- 45,9; 37,9]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-39,3 (13,9)/110	0,4 (14)/55	-39,70 [-44,22; -35,18]	<0,00001	-39,7 [- 44,2;-35,2]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-36,2 (19,7)/109	8,2 (19,9)/55	-44,40 [-50,83; -37,97]	<0,00001	-44,4 [-50,9; -38,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-37 (16,9)/110	4,5 (16,6)/55	-41,50 [-46,91; -36,09]	<0,00001	-41,5 [-46,9; -36,1]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-34 (13,7)/111	2,9 (13,4)/56	-36,90 [-41,24; -32,56]	<0,00001	-36,9 [-41,2; -32,6]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-35,9 (15,1)/112	-0,5 (15,1)/55	-35,40 [-40,27; -30,53]	<0,00001	-35,4 [-40,3; -30,5]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-36,7 (12,5)/113	5,1 (12)/58	-41,80 [-45,65; -37,95]	<0,00001	-41,8 [-45,6; -37,9]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-39 (13,7)/115	1,4 (13,7)/57	-40,40 [-44,75; -36,05]	<0,00001	-40,4 [-44,8; -36,1]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-42,3 (22,9)/112	-0,7 (18,9)/56	-41,60 [-48,12; -35,08]	<0,00001	-41,7 [-45,6; -37,7]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-40,1 (29)/115	1,6 (24,6)/55	-41,70 [-50,09; -33,31]	<0,00001	-41,7 [-47,3; -36,1]	<0,05
Zmiana poziomu VLDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-6,9 (27)/110	6,5 (26,7)/56	-13,40 [-22,02; -4,78]	0,002	-13,4 [-22,0; -4,7]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	-11,8 (32,6)/110	9,5 (33,1)/55	-21,30 [-31,96; -10,64]	<0,0001	-21,3 [-32,0; -10,6]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-9 (29,6)/109	6,2 (30,1)/55	-15,20 [-24,90; -5,50]	0,002	-15,2 [-24,9; -5,5]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	-6,4 (31)/110	8,3 (31,8)/55	-14,70 [-24,91; -4,49]	0,005	-14,7 [-25,0; -4,4]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie							

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-9,1 (28,8)/111	7,1 (28,4)/56	-16,20 [-25,37; -7,03]	0,0005	-16,2 [-25,3; - 7,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-15,1 (27,3)/112	8,1 (27,8)/55	-23,20 [-32,12; -14,28]	<0,00001	-23,2 [-32,1; - 14,3]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-12,2 (30,6)/113	12,9 (30,3)/58	-25,10 [-34,72; -15,48]	<0,00001	-25,1 [-34,6; - 15,5]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-7,3 (34,7)/115	12,5 (34,9)/57	-19,80 [-30,86; -8,74]	0,0004	-19,8 [-30,8; - 8,8]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-14,6 (55,1)/112	8,6 (45,2)/56	-23,20 [-38,83; -7,57]	0,004	-23,2 [-33,0; - 13,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-16,5 (63,5)/115	16,4 (53,4)/55	-32,90 [-51,17; -14,63]	0,0004	-32,9 [-43,6; - 22,1]	<0,05
Zmiana poziomu ApoB po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-51 (14,7)/110	7,6 (14,3)/56	-58,60 [-63,24; -53,96]	<0,00001	-58,5 [-63,1; - 53,9]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-51,4 (16,1)/110	0,8 (16,3)/55	-52,20 [-57,45; -46,95]	<0,00001	-52,3 [-57,5; - 47,0]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-49,1 (22,4)/109	10,2 (22,7)/55	-59,30 [-66,63; -51,97]	<0,00001	-59,3 [-66,6; - 52,1]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-53,3 (21,4)/110	5,5 (21,4)/55	-58,80 [-65,73; -51,87]	<0,00001	-58,7 [-65,6; - 51,9]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-47,1 (18,7)/111	3,7 (18,7)/56	-50,80 [-56,81; -44,79]	<0,00001	-50,8 [-56,7; - 44,8]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-53 (18,6)/112	2 (19,3)/55	-55,00 [-61,15; -48,85]	<0,00001	-54,9 [-61,1; - 48,8]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-49,8 (15,7)/113	5,1 (15,2)/58	-54,90 [-59,77; -50,03]	<0,00001	-54,9 [-60,0; - 50,1]	<0,05

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	420 mg QM	-53,6 (14,2)/115	2,5 (14,4)/57	-56,10 [-60,65; -51,55]	<0,00001	-56,1 [-60,7; -51,6]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-55,7 (28,1)/112	-0,3 (22,9)/56	-55,40 [-63,34; -47,46]	<0,00001	-55,3 [-59,9; -50,7]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-54,4 (42,4)/115	2,5 (34,8)/55	-56,90 [-68,93; -44,87]	<0,00001	-56,9 [-63,3; -50,5]	<0,05
Zmiana poziomu TG po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-5,6 (29,7)/110	6,5 (29,8)/56	-12,10 [-21,68; -2,52]	0,01	-12,1 [-21,6; -2,6]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	-13,4 (32,6)/110	9,2 (32,9)/55	-22,60 [-33,22; -11,98]	<0,0001	-22,6 [-33,1; -12,0]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-9,3 (29,6)/109	6,2 (30,1)/55	-15,50 [-25,20; -5,80]	0,002	-15,4 [-25,1; -5,8]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	-6,4 (32,9)/110	8,1 (32,4)/55	-14,50 [-25,04; -3,96]	0,007	-14,4 [-24,9; -3,9]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-9,2 (28,8)/111	8,4 (28,4)/56	-17,60 [-26,77; -8,43]	0,0002	-17,6 [-26,7; -8,5]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-15,4 (29,4)/112	10,8 (29,7)/55	-26,20 [-35,75; -16,65]	<0,00001	-26,2 [-35,8; -16,6]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-10,3 (32,5)/113	12,4 (32,1)/58	-22,70 [-32,91; -12,49]	<0,0001	-22,7 [-32,9; -12,5]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-7,2 (35,6)/115	12,2 (35,6)/57	-19,40 [-30,70; -8,10]	0,0008	-19,5 [-30,8; -8,3]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-11,7 (63,7)/112	9,3 (52,5)/56	-21,00 [-39,12; -2,88]	0,02	-21,0 [-32,4; -9,6]	<0,05

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	420 mg QM	-15,9 (66,5)/115	13,8 (55,6)/55	-29,70 [-48,77; -10,63]	0,002	-29,7 [-40,8; -18,6]	<0,05
Zmiana poziomu Lp(a) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-26 (21,9)/110	6,1 (21,6)/56	-32,10 [-39,08; -25,12]	<0,00001	-32,1 [-39,1; -25,1]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-22,6 (23,8)/110	-0,8 (24,4)/55	-21,80 [-29,63; -13,97]	<0,00001	-21,9 [-29,7; -14,0]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-24 (22,1)/109	-3,5 (22,3)/55	-20,50 [-27,71; -13,29]	<0,00001	-20,5 [-27,7; -13,3]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-27,5 (25,2)/110	1,5 (25)/55	-29,00 [-37,11; -20,89]	<0,00001	-29,0 [-37,0; -20,9]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-25 (22,6)/111	8,6 (22,5)/56	-33,60 [-40,84; -26,36]	<0,00001	-33,6 [-40,7; -26,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-25,9 (26,2)/112	6,3 (26,9)/55	-32,20 [-40,81; -23,59]	<0,00001	-32,2 [-40,8; -23,6]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-24,3 (23,6)/113	11,4 (22,9)/58	-35,70 [-43,03; -28,37]	<0,00001	-35,7 [-42,9; -28,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-23,2 (27,1)/115	3,7 (27,2)/57	-26,90 [-35,53; -18,27]	<0,00001	-26,8 [-35,4; -18,3]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-38,6 (41,8)/112	-10,6 (33,8)/56	-28,00 [-39,76; -16,24]	<0,000011	-28,1 [-34,9; -21,2]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-32,2 (48,4)/115	-5 (40,1)/55	-27,20 [-41,00; -13,40]	0,0001	-27,2 [-34,6; -19,7]	<0,05

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza proproteinu subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); PLA – placebo; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL-C – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*).

Tab. 69. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych na koniec badania względem wartości początkowej.

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu ApoA1 na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	1,5 (10,5)/226	-0,9 (11)/120	2,40 [0,001; 4,79]	ns	bd	bd
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	3,4 (10,3)/131	-0,1 (10,7)/68	3,50 [0,41; 6,59]	0,03	bd	bd
Zmiana poziomu HDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	7 (13,1)/110	0,2 (13)/56	6,80 [2,61; 10,99]	0,001	6,8 [2,7;11,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	7,9 (15)/110	0 (15,1)/55	7,90 [3,02; 12,78]	0,001	7,9 [3,0;12,7]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	4,8 (13,4)/221	-0,5 (13,8)/112	5,30 [2,19; 8,41]	0,0009	5,3(1,6)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/331	na/167	6,05 [3,43; 8,67]	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	9,1 (13,6)/109	5 (14)/55	4,10 [-0,40; 8,60]	ns	4,1 [-0,4; 8,6]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	7,4 (15,3)/110	0,3 (15,1)/55	7,10 [2,19; 12,01]	0,005	7,1 [2,2; 11,9]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	5,4 (13,5)/127	1,5 (13,1)/67	3,90 [-0,02; 7,82]	0,05	3,9(2,0)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/237	na/122	5,15 [2,08; 8,21]	0,0010	na	na
chorzy przyjmujący rozuwastatinę w dawce 40 mg dziennie								

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	4,7 (14,2)/111	-0,4 (14,1)/56	5,10 [0,56; 9,64]	0,03	5,0 [0,5; 9,6]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	5,6 (14,6)/112	0,7 (14,9)/55	4,90 [0,12; 9,68]	0,04	4,8 [0,1; 9,6]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatinę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	6,1 (14,4)/113	2,9 (14,4)/58	3,20 [-1,36; 7,76]	ns	3,2 [-1,3; 7,7]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	7,2 (20,2)/115	-0,2 (20,2)/57	7,40 [0,99; 13,81]	0,02	7,4 [1,0; 13,7]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatinę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	10,9 (25,4)/112	1,1 (22,3)/56	9,80 [2,30; 17,30]	0,01	9,8 [4,1; 15,5]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	6,4 (25,2)/115	-2,7 (21,4)/55	9,10 [1,81; 16,39]	0,01	9,1 [4,4; 13,7]	<0,05
Zmiana poziomu nie-HDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-53,4 (17,7)/110	8,3 (17,4)/56	-61,70 [-67,33; -56,07]	<0,00001	-61,6 [-67,3; - 56,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-52,5 (19,8)/110	2,4 (20,1)/55	-54,90 [-61,37; -48,43]	<0,00001	-54,9 [-61,4; - 48,5]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-46 (20,8)/221	8,5 (21,2)/112	-54,50 [-59,29; -49,71]	<0,00001	-54,5(2,5)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/331	na/167	-54,64 [-58,49; -50,79]	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-54,8 (28)/109	11,8 (28,8)/55	-66,60 [-75,85; -57,35]	<0,00001	-66,6 [-75,9; - 57,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-50,1 (26,5)/110	10 (26,3)/55	-60,10 [-68,63; -51,57]	<0,00001	-60,0 [-68,5; - 51,5]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-37,8 (34,9)/127	11,7 (35,2)/67	-49,50 [-59,89; -39,11]	<0,00001	-49,5(5,3)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =58%)	420 mg QM	na	na/237	na/122	-55,23 [-65,58; -44,88]**	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący rozuwastatinę w dawce 40 mg dziennie								

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-50,97 (23,2)/111	8,61 (22,9)/56	-59,58 [-66,97; -52,19]	<0,00001	-59,6 [-67,0; - 52,21]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-46,42 (26,2)/112	3,35 (26,4)/55	-49,77 [-58,27; -41,27]	<0,00001	-49,8 [-58,3; - 41,3]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-52,04 (18,6)/113	7,92 (18,4)/58	-59,96 [-65,81; -54,11]	<0,00001	-60,0 [-65,8; - 54,1]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-51,57 (18,6)/115	5,85 (18,4)/57	-57,42 [-63,28; -51,56]	<0,00001	-57,4 [-63,3; - 51,6]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-59,02 (30,6)/112	1,89 (25,5)/56	-60,91 [-69,66; -52,16]	<0,00001	-60,9 [-66,6; - 55,2]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-50,96 (38,8)/115	5,66 (33,8)/55	-56,62 [-68,02; -45,22]	<0,00001	-56,6 [-64,6; - 48,6]	<0,05
Zmiana poziomu TC na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-37,2 (199,1)/110	5,6 (13,9)/56	-42,80 [-80,18; -5,42]	0,02	-42,8 [-47,3; - 38,3]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-36,5 (195,6)/110	1,4 (14,9)/55	-37,90 [-74,66; -1,14]	0,04	-37,9 [-42,7; - 33,1]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-30,1 (14,9)/221	5,3 (14,8)/112	-35,40 [-38,77; -32,03]	<0,00001	-35,5(1,7)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/331	na/167	-35,42 [-38,78; -32,06]	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-36,3 (193,4)/109	9,34 (21,4)/55	-45,64 [-82,38; -8,90]	0,01	-45,6 [-52,5; - 38,7]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-32,6 (19)/110	6 (18,7)/55	-38,60 [-44,69; -32,51]	<0,00001	-38,7 [-44,7; - 32,6]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-25 (23,7)/127	8,1 (23,7)/67	-33,10 [-40,11; -26,09]	<0,00001	-33,1(3,6)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/237	na/122	-36,24 [-40,83; -31,64]	<0,00001	na	na

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-33,3 (15,1)/111	4,3 (15,1)/56	-37,60 [-42,45; -32,75]	<0,00001	-37,6 [-42,5; - 32,8]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-29,8 (18,4)/112	1,2 (18,5)/55	-31,00 [-36,96; -25,04]	<0,00001	-31,0 [-36,9; - 25,0]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-36,4 (13,6)/113	6,3 (13,4)/58	-42,70 [-46,96; -38,44]	<0,00001	-42,7 [-47,0; - 38,5]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-36,3 (14)/115	3,1 (13,9)/57	-39,40 [-43,81; -34,99]	<0,00001	-39,4 [-43,8; - 35,0]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-41,9 (23,5)/112	0,4 (19,7)/56	-42,30 [-49,05; -35,55]	<0,00001	-42,4 [-46,7; - 38,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-36,5 (29,5)/115	0,7 (25,5)/55	-37,20 [-45,84; -28,56]	<0,00001	-37,2 [-43,2; - 31,2]	<0,05
Zmiana poziomu TC/HDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-32,1 (19,3)/221	6,8 (19)/112	-38,90 [-43,24; -34,56]	<0,00001	-38,9(2,2)*	na
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-28 (27)/127	8,4 (27)/67	-36,40 [-44,39; -28,41]	<0,00001	-36,4(4,0)*	na
Zmiana poziomu VLDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-6,2 (30,2)/110	8,3 (30,2)/56	-14,50 [-24,22; -4,78]	0,003	-14,5 [-24,2; -4,8]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-11,7 (43,9)/110	14,7 (44,1)/55	-26,40 [-40,65; -12,15]	0,0004	-26,5 [-40,7; - 12,2]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	8,6 (72,5)/219	28,7 (73)/112	-20,10 [-36,68; -3,52]	0,02	-20,1(8,4)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/329	na/167	-23,72 [-34,53; -12,91]	<0,00001	na	na

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-9,7 (32)/109	6,7 (33,3)/55	-16,40 [-27,06; -5,74]	0,003	-16,4 [-27,1; -5,8]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-1,1 (37,7)/110	8,5 (37,3)/55	-9,60 [-21,72; 2,52]	ns	-9,6 [-21,7; 2,5]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	4,4 (76)/125	35,5 (75,8)/65	-31,10 [-53,84; -8,36]	0,0080	-31,1(11,6)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =63%)	420 mg QM	na	na/235	na/120	-18,11 [-38,71; 2,50]**	ns	na	na
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-6,1 (35,5)/111	10,1 (35,1)/56	-16,20 [-27,52; -4,88]	0,005	-16,2 [-27,5; -4,9]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-10 (32,1)/112	8,6 (32,5)/55	-18,60 [-29,05; -8,15]	0,0005	-18,5 [-29,0; -8,0]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-8,2 (39)/113	13,8 (38,9)/58	-22,00 [-34,33; -9,67]	0,0005	-22,0 [-34,2; -9,7]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-6,3 (41)/115	12,5 (40,4)/57	-18,80 [-31,69; -5,91]	0,004	-18,8 [-31,6; -5,9]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-14,8 (56,4)/112	7,6 (47,2)/56	-22,40 [-38,58; -6,22]	0,007	-22,5 [-33,1; -11,8]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-15,9 (65,7)/115	21 (56,2)/55	-36,90 [-56,00; -17,80]	0,0002	-36,8 [-49,0; -24,7]	<0,05
Zmiana poziomu ApoB na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-50,9 (16,4)/110	7,89 (16,3)/56	-58,79 [-64,04; -53,54]	<0,00001	-58,8 [-64,0; -53,6]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-47,15 (18)/110	0,21 (18,2)/55	-47,36 [-53,22; -41,50]	<0,00001	-47,4 [-53,2; -41,5]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-44,8 (19,5)/226	2,9 (19,7)/120	-47,70 [-52,05; -43,35]	<0,00001	-47,7(2,2)*	bd

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/336	na/175	-47,58 [-51,07; -44,09]	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-49,77 (23,9)/109	11,64 (24,5)/55	-61,41 [-69,29; -53,53]	<0,00001	-61,4 [-69,3; - 53,5]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-46,47 (24,3)/110	6,54 (24)/55	-53,01 [-60,82; -45,20]	<0,00001	-53,0 [-60,8; - 45,3]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-39,2 (27,5)/131	5,4 (27,2)/68	-44,60 [-52,60; -36,60]	<0,00001	-44,5(4,1)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =54%)	420 mg QM	na	na/241	na/123	-48,85 [-57,09; -40,61]	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-45,61 (20,5)/111	4,91 (20,4)/56	-50,52 [-57,09; -43,95]	<0,00001	-50,5 [-57,1; - 44,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-43,71 (22,7)/112	3,24 (23,4)/55	-46,95 [-54,43; -39,47]	<0,00001	-47,0 [-54,4; - 39,5]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-50,15 (16,5)/113	6,35 (16,1)/58	-56,50 [-61,65; -51,35]	<0,00001	-56,5 [-61,6; - 51,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-48,58 (16,1)/115	4,63 (16,1)/57	-53,21 [-58,31; -48,11]	<0,00001	-53,2 [-58,3; - 48,1]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-55,95 (29)/112	0,35 (23,9)/56	-56,30 [-64,55; -48,05]	<0,00001	-56,3 [-61,5; - 51,1]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-49,16 (42,9)/115	3,57 (35,4)/55	-52,73 [-64,94; -40,52]	<0,00001	-52,7 [-59,4; - 46,1]	<0,05
Zmiana poziomu ApoB/ApoA1 na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-45,1 (21)/226	4,4 (20,8)/120	-49,50 [-54,12; -44,88]	<0,00001	-49,5(2,4)*	bd
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-40,8 (27,5)/131	6,1 (28)/68	-46,90 [-55,05; -38,75]	<0,00001	-46,8(4,2)*	bd

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu TG na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-3,8 (39,1)/110	8,3 (39,3)/56	-12,10 [-24,72; 0,52]	ns	-12,1 [- 24,7; -0,6]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-13,3 (44,1)/110	14,4 (44,1)/55	-27,70 [-41,97; -13,43]	0,0002	-27,6 [-41,9; -13,4]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-1,0 (35,7)/221	10,2 (36)/112	-11,20 [-19,37; -3,03]	0,008	-11,2(4,2)*	na
ŁĄCZNIE (I ² =74%)	420 mg QM	na	na/331	na/167	-18,37 [-34,40; -2,34]**	0,02	na	na
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-10,1 (32)/109	6,7 (33,1)/55	-16,80 [-27,41; -6,19]	0,002	-15,26 [-22,35; -8,18]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-1,1 (39,6)/110	8,2 (39)/55	-9,30 [-21,99; 3,39]	ns	-9,3 [-21,9; 3,3]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-0,9 (38,3)/127	11,5 (37,7)/67	-12,40 [-23,62; -1,18]	0,03	-12,4(5,7)*	
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/237	na/122	-11,04 [-19,44; -2,64]	0,01	na	na
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	5,6 (35,5)/111	11 (35,1)/56	-5,40 [-16,72; 5,92]	0,35	-16,6 [-27,8; - 5,3]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-10,5 (32,4)/112	10 (32,9)/55	-20,50 [-31,06; -9,94]	0,0001	-20,5 [-31,0; - 10,0]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-4,5 (44,7)/113	13,6 (44,3)/58	-18,10 [-32,17; -4,03]	0,01	-18,0 [-32,0; - 4,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-6,9 (41)/115	13 (40,4)/57	-19,90 [-32,79; -7,01]	0,002	-19,8 [-32,7; - 7,0]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-13,7 (63,2)/112	8,1 (51,9)/56	-21,80 [-39,74; -3,86]	0,02	-21,8 [-32,9; - 10,7]	<0,05

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-14,7 (69,2)/115	16,7 (58,8)/55	-31,40 [-51,44; -11,36]	0,002	-31,4 [-44,1; - 18,6]	<0,05
Zmiana poziomu Lp(a) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-25,9 (23,8)/110	7,3 (23,5)/56	-33,20 [-40,79; -25,61]	<0,00001	-33,2 [-40,8; - 25,6]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-20,3 (24,9)/110	-0,4 (25,2)/55	-19,90 [-28,02; -11,78]	<0,00001	-19,8 [-27,9; - 11,7]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-32,8 (24,1)/226	2,9 (23,6)/115	-35,70 [-41,04; -30,36]	<0,00001	-29,3(2,7)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =90%)	420 mg QM	na	na/336	na/170	-28,11 [-43,58; -12,64]**	0,0004	na	na
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-24,6 (24,2)/109	-2,2 (25)/55	-22,40 [-30,42; -14,38]	<0,00001	-22,4 [-30,4; - 14,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-24,7 (26,8)/110	3,4 (26,5)/55	-28,10 [-36,71; -19,49]	<0,00001	-28,1 [-36,6; - 19,6]	<0,05
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-30,1 (24)/131	5,4 (23,9)/68	-35,50 [-42,51; -28,49]	<0,00001	-19,5(3,6)*	bd
ŁĄCZNIE (I ² =41%)	420 mg QM	na	na/241	na/123	-32,55 [-37,99; -27,11]	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-26,11 (23,4)/111	10,38 (23,3)/56	-36,49 [-43,99; -28,99]	<0,00001	-36,5 [-44,0; - 29,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-21,97 (31,7)/112	10,21 (32,6)/55	-32,18 [-42,61; -21,75]	<0,00001	-32,2 [-42,6; - 21,7]	<0,05
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-25,09 (26,4)/113	11,4 (25,9)/58	-36,49 [-44,74; -28,24]	<0,00001	-36,5 [-44,7; - 28,3]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-20,85 (28)/115	4,49 (28)/57	-25,34 [-34,23; -16,45]	<0,00001	-25,3 [-34,2; - 16,5]	<0,05
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-38,06 (42,3)/112	-6,81 (34,5)/56	-31,25 [-43,20; -19,30]	<0,00001	-31,3 [-38,4; - 24,1]	<0,05

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-29,23 (50,6)/115	-1,06 (42,3)/55	-28,17 [-42,68; -13,66]	0,0001	-28,2 [-36,8; -19,6]	<0,05
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-56,6 (27,3)/110	4,8 (30)/56	-61,40 [-70,77; -52,03]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-33,4 (35,3)/110	36 (174,7)/55	-69,40 [-116,04; -22,76]	0,004	bd	bd
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-47,9 (29,9)/224	-1,2 (59,2)/116	-46,70 [-58,17; -35,23]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/331	na/167	-47,99 [-59,13; -36,86]	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-51,8 (29)/109	2,5 (31,2)/55	-54,30 [-64,18; -44,42]	<0,00001	na	na
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-12,7 (83,7)/110	7,1 (49,6)/55	-19,80 [-40,21; 0,61]	ns	bd	bd
DESCARTES	420 mg Q4W	52 tyg.	-42,2 (57,2)/131	-10,4 (28,9)/68	-31,80 [-43,76; -19,84]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/241	na/123	-28,73 [-39,05; -18,41]	<0,00001	na	na
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 40 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-44,4 (29)/111	52,5 (231,3)/56	-96,90 [-157,72; -36,08]	0,0021	bd	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-16,4 (94,2)/112	4,8 (37,45)/55	-21,20 [-41,26; -1,14]	0,04	bd	bd
chorzy przyjmujący rozuwastatynę w dawce 5 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-52 (34,3)/113	10,4 (52)/58	-62,40 [-77,20; -47,60]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-22,7 (47,4)/115	9,5 (40,1)/57	-32,20 [-45,74; -18,66]	<0,00001	bd	bd
chorzy przyjmujący symwastatynę w dawce 40 mg dziennie								

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-53,8 (44,3)/112	12,5 (43,8)/56	-66,30 [-80,40; -52,20]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-32 (28,8)/115	-2,4 (33,5)/55	-29,60 [-39,90; -19,30]	<0,00001	bd	bd

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza proproteiny subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); PLA – placebo; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL-C – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*); *wynik raportowano w postaci WMD(SD); ** $I^2 \geq 50\%$ - model efektów losowych (ang. *random effects model*).

Stosowanie ewolokumabu oraz placebo miało podobny wpływ na poziom hsCRP, przy czym sposób raportowania danych (mediana i rozstęp kwartylny) uniemożliwił ilościową ocenę różnic pomiędzy grupami.

Tab. 70. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SI + SP – zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 52 tygodniach obserwacji, %.

Badanie	Dawkowanie	EVO, mediana [Q1; Q3]/N	PLA, mediana [Q1; Q3]/N
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie			
DESCARTES	420 mg Q4W	0,0 [-32; 45]/252	0,1 [-25; 52]/125
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie			
DESCARTES	420 mg Q4W	0,0 [-38; 56]/145	0,9 [-25; 45]/73

5.2.1.2.2 Wyniki uzyskane przez wszystkich chorych przyjmujących statyny łącznie

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg QM, poza jednym wyjątkiem powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, ApoB, TG i Lp(a), TC i VLDL-C oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji i na koniec badania, czyli po 12 tygodniach obserwacji w badaniu LAPLACE-(TIMI)-1 i LAPLACE-2 oraz po 52 tygodniach w badaniu DESCARTES (w badaniu oceniano jedynie stosowanie ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W) względem wartości początkowych w porównaniu do placebo. Obserwowano także istotnie statystycznie większą redukcję poziomów TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 i wolnego PCSK9 oraz wzrost poziomu ApoA1 na koniec badania w porównaniu do placebo – patrz tabele poniżej.

Wynik WMD dla zmiany poziomu ApoA1 nie osiągnął poziomu istotności statystycznej jedynie w przypadku ewolokumabu w dawce 140 mg na koniec badania LAPLACE(TIMI)-1.

Ze względu na bardzo dużą heterogeniczność otrzymanych wyników przez chorych leczonych jednocześnie ATO 10 i ATO 80 ($I^2 > 90\%$, również dla RR przy dawkowaniu 420 mg QM) w zakresie zmiany wolnego PCSK9 nie było możliwe wykonanie metaanalizy wyników dla porównania ewolokumabu w dawce 420 mg QM i ezetymibu, dlatego należy sugerować się wynikami osiągniętymi w podgrupach, w zależności od przyjmowanej dawki statyny (patrz rozdz. 5.2.1.2.1 – wyniki istotne statystycznie na korzyść ewolokumabu).

Tab. 71. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej – wszyscy chorzy łącznie, bez podziału na stosowane statyny.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	na/555	na/281	5,72 [3,88; 7,55]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/562	na/277	8,19 [5,93; 10,46]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu nie-HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	na/555	na/281	-60,18 [-62,96; -57,41]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/562	na/277	-59,55 [-62,61; -56,48]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu TC po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =18%)*	140 mg Q2W	na/555	na/281	-40,95 [-43,03; -38,87]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/562	na/277	-39,42 [-41,70; -37,14]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu VLDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =1%)*	140 mg Q2W	na/555	na/281	-17,70 [-22,14; -13,27]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/562	na/277	-20,90 [-25,77; -16,03]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu ApoB po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =21%)*	140 mg Q2W	na/555	na/281	-55,88 [-58,46; -53,30]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/562	na/277	-55,32 [-58,00; -52,63]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu TG po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	na/555	na/281	-17,10 [-21,76; -12,44]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/562	na/277	-21,61 [-26,65; -16,57]	<0,00001	bd	bd

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu Lp(a) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =61%)*	140 mg Q2W	na/555	na/281	-30,13 [-35,78; -24,48]**	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/562	na/277	-27,24 [-31,21; -23,28]	<0,00001	bd	bd

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza proproteinu subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); PLA – placebo; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL-C – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*); * wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2; ** I²≥50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*).

Tab. 72. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych na koniec badania względem wartości początkowej – wszyscy chorzy łącznie, bez podziału na stosowane statyny.

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu ApoA1 na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/78	na/78	na	na	0,31 [-3,7; 4,3]	ns
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/80	na/79	na	na	3,6 [-0,2; 7,4]	ns
DESCARTES (I ² =0%)*	420 mg Q4W	52 tyg.	na/357	na/188	2,81 [0,92; 4,71]	0,004	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/437	na/267	2,97 [1,27; 4,66]	0,0006	na	na
Zmiana poziomu HDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/78	na/78	na	na	8,1 [3,5; 12,8]	0,0007
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/555	na/281	5,28 [3,15; 7,41]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =14%)	140 mg QM	na	na/633	na/359	5,77 [3,83; 7,71]	<0,00001	na	na

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/80	na/79	na	na	4,5 [0,4; 8,7]	0,0307
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/562	na/277	7,00 [4,57; 9,42]	<0,00001	bd	bd
DESCARTES (I ² =0%)*#	420 mg Q4W	52 tyg.	na/348	na/179	4,76 [2,33; 7,19]	0,0001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/990	na/535	5,68 [4,09; 7,26]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu nie-HDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/78	na/78	na	na	-61,4 [-66,4; -56,4]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/555	na/281	-61,29 [-64,39; -58,18]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	140 mg QM	na	na/633	na/359	-61,32 [-63,98; -58,66]	<0,00001	na	na
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/80	na/79	na	na	-47,6 [-52,7; -42,4]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =51%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/562	na/277	-55,89 [-59,25; -52,52]**	<0,00001	bd	bd
DESCARTES (I ² =0%)*#	420 mg Q4W	52 tyg.	na/348	na/179	-53,62 [-57,97; -49,27]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =71%)	420 mg QM	na	na/990	na/535	-52,70 [-57,28; -48,12]**	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu TC na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/78	na/78	na	na	-42,5 [-46,5; -38,5]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/555	na/281	-40,85 [-43,73; -37,98]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	140 mg QM	na	na/633	na/359	-41,42 [-43,78; -39,07]	<0,00001	na	na
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/80	na/79	na	na	-33,0 [-37,0; -29,1]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =38%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/562	na/277	-38,08 [-40,22; -35,95]	<0,00001	bd	bd
DESCARTES (I ² =0%)*#	420 mg Q4W	52 tyg.	na/348	na/179	-34,97 [-38,01; -31,93]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =67%)	420 mg QM	na	na/990	na/535	-35,70 [-38,68; -32,71]	<0,00001	na	na

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu TC/HDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/78	na/78	bd	bd	-47,7 [-52,2; -43,3]	<0,00001
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/80	na/79	bd	bd	-35,7 [-40,0; -31,3]	<0,00001
DESCARTES (I ² =0%)*	420 mg Q4W	52 tyg.	na/348	na/179	-38,33 [-42,15; -34,51]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM	na	na/428	na/258	-37,17 [-40,03; -34,31]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu VLDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/78	na/78	na	na	-44,3 [-60,1; -28,5]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/555	na/281	-17,41 [-22,57; -12,26]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =90%)	140 mg QM	na	na/633	na/359	-29,78 [-56,04; -3,51]**	0,03	na	na
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/80	na/79	na	na	-32,4 [-46,8; -17,9]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =40%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/562	na/277	-19,56 [-25,37; -13,75]	<0,00001	bd	bd
DESCARTES (I ² =0%)*	420 mg Q4W	52 tyg.	na/344	na/177	-23,92 [-37,32; -10,52]	0,0005	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =27%)	420 mg QM	na	na/986	na/533	-21,72 [-26,74; -16,71]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu ApoB na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/78	na/78	na	na	-56,4 [-61,3; -51,6]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =26%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/555	na/281	-56,66 [-59,46; -53,87]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	140 mg QM	na	na/633	na/359	-56,60 [-59,02; -54,17]	<0,00001	na	na
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/80	na/79	na	na	-42,0 [-47,2; -36,9]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/562	na/277	-50,55 [-53,58; -47,51]	<0,00001	bd	bd

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
DESCARTES (I ² =0%) [#]	420 mg Q4W	52 tyg.	na/357	na/188	-46,99 [-50,81; -43,17]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =73%)	420 mg QM	na	na/999	na/544	-46,24 [-52,05; -40,43]*	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu ApoB/ApoA1 na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/78	na/78	na	na	-53,4 [-58,2; -48,6]	<0,00001
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/80	na/79	na	na	-42,9 [-48,4; -37,5]	<0,00001
DESCARTES (I ² =0%) [#]	420 mg Q4W	52 tyg.	na/357	na/188	-48,87 [-52,89; -44,85]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =64%)	140 mg QM	na	na/437	na/267	-46,18 [-52,00; -40,35]**	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu TG na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/78	na/78	na	na	-33,7 [-45,9; -21,5]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/555	na/281	-13,70 [-19,37; -8,04]	<0,00001	na	na
ŁĄCZNIE (I ² =88%)	140 mg QM	na	na/633	na/359	-22,94 [-42,48; -3,40]**	0,02	na	na
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/80	na/79	na	na	-19,4 [-30,5; -8,2]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =22%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/562	na/277	-20,13 [-26,04; -14,21]	<0,00001	bd	bd
DESCARTES (I ² =0%) [#]	420 mg Q4W	52 tyg.	na/348	na/179	-11,62 [-18,21; -5,02]	0,0006	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =47%)	420 mg QM	na	na/990	na/535	-16,75 [-20,85; -12,65]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu Lp(a) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/73	na/74	na	na	-18,0 [-22; -12]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =51%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/555	na/281	-32,17 [-35,88; -28,45]**	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =84%)	140 mg QM	na	na/628	na/355	-25,78 [-39,75; -12,19]**	0,00002	na	na
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/77	na/76	na	na	-23,1 [-27; -18]	<0,00001

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/562	na/277	-25,90 [-30,16; -21,65]	<0,00001	bd	bd
DESCARTES (I ² =0%)*	420 mg Q4W	52 tyg.	na/357	na/183	-35,63 [-39,87; -31,38]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =89%)	420 mg QM	na	na/996	na/536	-28,23 [-35,69; -20,77]**	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE(TIMI)-1	140 mg Q2W	12 tyg.	na/78	na/78	na	na	-72,5 [-80,3; -64,8]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/555	na/281	-60,32 [-65,96; -54,69]	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =83%)	140 mg QM	na	na/633	na/359	-66,09 [-78,03; -54,15]**	<0,00001	na	na
LAPLACE(TIMI)-1	420 mg Q4W	12 tyg.	na/80	na/79	na	na	-56,7 [-63,7; -49,7]	<0,00001
LAPLACE-2 (I ² =11%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/562	na/277	-29,01 [-36,04; -21,98]	<0,00001	bd	bd
DESCARTES (I ² =68%)*	420 mg Q4W	52 tyg.	na/355	na/184	-39,35 [-53,95; -24,75]**	<0,00001	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =93%)	420 mg QM	na	na/997	na/540	na	na	na	na

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza proproteiny subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); PLA – placebo; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL-C – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*); * wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2; ** I²≥50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*); # wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania DESCARTES.

5.2.2 Ewolokumab vs ezetymib – porównanie bezpośrednie

5.2.2.1 Zmiana poziomu LDL-C

5.2.2.1.1 Wyniki uzyskane w zależności od przyjmowanej dawki statyn

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg QM powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji i na koniec badania, czyli po 12 tygodniach obserwacji w badaniu LAPLACE-2 względem wartości początkowych w porównaniu do ezetymibu, w grupach pacjentów stosujących jednocześnie różne statyny o umiarkowanej (ATO 10) lub wysokiej intensywności (ATO 80). Uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla grup stosujących ewolokumab w porównaniu z ezetymibem, zarówno przy stosowaniu statyny w dawce o umiarkowanej, jak i wysokiej intensywności działania – patrz tabele poniżej.

Wyniki dotyczące zmiany poziomu LDL-C uzyskiwano metodą złożoną (%)^{§§§}, (mg/dl) oraz metodą obliczeniową (%) - ze wzoru Friedewalda.

Łączne wyniki dotyczące skuteczności stosowania ewolokumabu w analizowanym wskazaniu w porównaniu z ewolokumabem dla wszystkich chorych przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności działania ich dawek przedstawiono w rozdz. 5.2.2.1.2.

^{§§§} metoda złożona – poziom LDL-C obliczano z formuły Friedewalda, a w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl poziom LDL-C mierzono przy pomocy ultrawiorowania.

Tab. 73. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), %.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	-61,4 (17,1)/110	-23,9 (17,6)/56	-37,50 [-43,11; -31,89]	<0,0001	-37,5 [-43,0; -32,0]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg Q4W	-62,5 (19,3)/110	-19 (19,1)/55	-43,50 [-49,70; -37,30]	<0,0001	-43,5 [-49,7; -37,3]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	-61,8 (29,3)/109	-16,9 (29,2)/56	-44,90 [-54,32; -35,48]	<0,0001	-44,9 [-54,3; -35,6]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg Q4W	-65,1 (25,4)/110	-21,3 (25,3)/54	-43,80 [-52,05; -35,55]	<0,0001	-43,8 [-52,1; -35,6]	<0,05
Zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	bd/110	bd/56	na	na	-40,77 [-46,61; -34,93]	bd
LAPLACE-2	420 mg Q4W	bd/110	bd/55	na	na	-45,24 [-51,59; -38,89]	bd
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	bd/109	bd/56	na	na	-47,98 [-57,83; -38,13]	bd
LAPLACE-2	420 mg Q4W	bd/110	bd/54	na	na	-45,95 [-54,37; -37,53]	bd

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* stężenie LDL-C obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl.

Tab. 74. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), %.

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	-61,6 (19)/110	-22 (-83,8)/56	-39,60 [-61,83; -17,37]	0,0005	-39,6 [-45,8; -33,4]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg Q4W	12 tyg.	-58,2 (20,9)/110	-17,1 (20,8)/55	-41,10 [-47,84; -34,36]	<0,0001	-41,1 [-47,8; -34,4]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	-61,8 (32)/109	-14,6 (32,3)/56	-47,20 [-57,58; -36,82]	<0,0001	-47,2 [-57,5; -36,9]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg Q4W	12 tyg.	-58,7 (28,9)/110	-19,8 (28,5)/54	-38,90 [-48,22; -29,58]	<0,0001	-38,9 [-48,2; -29,6]	<0,05
Zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/110	bd/56	na	na	-43,63 [-50,18; -37,09]	bd
LAPLACE-2	420 mg Q4W	12 tyg.	bd/110	bd/55	na	na	-43,00 [-49,94; -36,06]	bd
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	bd/109	bd/56	na	na	-49,90 [-61,16; -38,64]	bd
LAPLACE-2	420 mg Q4W	12 tyg.	bd/110	bd/54	na	na	-41,35 [-50,77; -31,93]	bd

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* stężenie LDL-C obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl.

Tab. 75. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), mg/dl.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, mg/dl							
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	-76,8 (28,1)/110	-32,4 (28,6)/56	-44,40 [-53,55; -35,25]	<0,0001	-44,4 [-53,4; - 35,3]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg Q4W	-80,1 (32,1)/110	-25,1 (32,2)/55	-55,00 [-65,41; -44,59]	<0,0001	-55,0 [-65,4; - 44,6]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	-58,8 (36,8)/109	-13 (37)/56	-45,80 [-57,70; -33,90]	<0,0001	-45,8 [-57,7; - 33,9]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg Q4W	-60,1 (27,8)/110	-21,3 (27,4)/54	-38,80 [-47,77; -29,83]	<0,0001	-38,8 [-47,8; - 29,9]	<0,05

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwrowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl.

Tab. 76. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), mg/dl.

Badanie	Dawkowanie EVO	horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publi-kacja
Zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, mg/dl								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	-77 (30,2)/110	-30,1 (30,9)/56	-46,90 [-56,77; -37,03]	<0,0001	-46,8 [-56,6; - 37,1]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg Q4W	12 tyg.	-75,1 (33,7)/110	-23,3 (33,5)/55	-51,80 [-62,66; -40,94]	<0,0001	-51,7 [-62,6; - 40,9]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	-59 (38,6)/109	-9,9 (38,8)/56	-49,10 [-61,58; -36,62]	<0,0001	-49,0 [-61,5; - 36,6]	<0,05
LAPLACE-2*	420 mg Q4W	12 tyg.	-54,8 (30,5)/110	-19,5 (30)/54	-35,30 [-45,12; -25,48]	<0,0001	-35,3 [-45,2; - 25,5]	<0,05

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwrowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl.

5.2.2.1.1.1 Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C

Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl (ok. 1,8 mmol/l) po 10-12 tygodniach obserwacji i na koniec badania był istotnie statystycznie wyższy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W i 420 mg QM w porównaniu do ezetymibu, w grupach pacjentów stosujących jednocześnie różne statyny o umiarkowanej lub wysokiej intensywności działania – patrz tabele poniżej.

Tab. 77. Ocena skuteczności EVO vs EZE – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg	97/110 (88,2)	11/56 (19,6)	4,49 [2,63; 7,66]	<0,0001	0,69 [0,57; 0,81]	<0,00001	2 [2; 2]
LAPLACE-2*	420 mg	94/110 (85,5)	9/55 (16,4)	5,22 [2,86; 9,54]	<0,0001	0,69 [0,57; 0,81]	<0,00001	2 [2; 2]
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2*	140 mg	103/109 (94,5)	33/56 (58,9)	1,60 [1,28; 2,00]	<0,0001	0,36 [0,22; 0,49]	<0,00001	3 [3; 5]
LAPLACE-2*	420 mg	102/110 (92,7)	34/54 (63)	1,47 [1,19; 1,82]	0,0003	0,30 [0,16; 0,44]	<0,0001	4 [3; 7]

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl.

Tab. 78. Ocena skuteczności EVO vs EZE – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C na koniec badania.

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl									
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie									
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	94/110 (85,5)	13/56 (23,2)	3,68 [2,27; 5,96]	<0,00001	0,62 [0,49; 0,75]	<0,00001	2 [2; 3]
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	93/110 (84,5)	11/55 (20)	4,23 [2,48; 7,21]	<0,00001	0,65 [0,52; 0,77]	<0,00001	2 [2; 2]
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie									
LAPLACE-2*	140 mg Q2W	12 tyg.	101/109 (92,7)	29/56 (51,8)	1,79 [1,38; 2,32]	<0,00001	0,41 [0,27; 0,55]	<0,00001	3 [2; 4]

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
LAPLACE-2*	420 mg QM	12 tyg.	100/110 (90,9)	30/54 (55,6)	1,64 [1,28; 2,09]	<0,00001	0,35 [0,21; 0,50]	<0,00001	3 [2; 5]

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwrowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl.

5.2.2.1.2 Wyniki uzyskane przez wszystkich chorych przyjmujących statyny łącznie

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg Q4W powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji i na koniec badania względem wartości początkowych w porównaniu do ezetymibu u chorych przyjmujących statyny ogółem (bez względu na intensywność przyjmowanej dawki), włączonych do analizy.

Tab. 79. Ocena skuteczności EVO vs EZE – poziom LDL-C osiągnięty po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), %.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =43%)*	140 mg Q2W	na/219	na/112	-39,44 [-44,26; -34,62]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/220	na/109	-43,61 [-48,57; -38,65]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =34%)*	140 mg Q2W	na/219	na/112	-42,65 [-47,67; -37,62]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/220	na/109	-45,50 [-50,57; -40,43]	<0,00001	bd	bd

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*), EZE – ezetymib;

* wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2 (stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Tab. 80. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), %.

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publi-kacja
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	12 tyg.	na/219	na/112	-45,84 [-55,24; -36,44]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/220	na/109	-45,84 [-55,24; -36,44]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	12 tyg.	na/219	na/112	-45,21 [-50,87; -39,56]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/220	na/109	-42,42 [-48,01; -36,83]	<0,00001	bd	bd

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*), EZE – ezetymib; * wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2 (stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Tab. 81. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), mg/dl.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, mg/dl							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	na/219	na/112	-44,92 [-52,17; -37,67]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =81%)*	420 mg QM	na/220	na/109	-46,67 [-62,54; -30,81]**	<0,00001	bd	bd

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*), EZE – ezetymib; * wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2 (stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl); ** I²≥50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*).

Tab. 82. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), mg/dl.

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, mg/dl								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	12 tyg.	na/219	na/112	-47,75 [-55,49; -40,01]	0,02	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =79%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/220	na/109	-43,38 [-59,55; -27,21]**	0,03	bd	bd

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*), EZE – ezetymib

* wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2 (stężenie LDL-C ustalone metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl); ** I²≥50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*).

5.2.2.1.2.2 Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C

Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl (ok. 1,8 mmol/l) po 10-12 tygodniach obserwacji i na koniec badania był istotnie statystycznie wyższy w grupie ewolokumabu w dawce 420 mg QM w porównaniu do ezetymibu u chorych przyjmujących statyny ogółem, włączonych do analizy – patrz tabele poniżej.

Nie było możliwe wykonanie metaanalizy wyników dla porównania ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W i ezetymibu ze względu na bardzo dużą heterogeniczność otrzymanych wyników przez chorych leczonych jednocześnie ATO 10 i ATO 80 ($I^2 > 90\%$, również dla RR przy dawkowaniu 420 mg QM), dlatego należy sugerować się wynikami osiągniętymi w podgrupach, w zależności od przyjmowanej dawki statyny (patrz rozdz. 5.2.2.1.1 – wyniki istotne statystycznie na korzyść ewolokumabu).

Tab. 84. Ocena skuteczności EVO vs EZE – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl, %								
LAPLACE-2 (I ² =94%/92%#)*	140 mg Q2W	200/219 (91,3)	44/112 (39,3)	na	na	na	na	na
LAPLACE-2 (I ² =96%/95%#)*	420 mg QM	196/220 (89,1)	43/109 (39,4)	na	na	na	na	na

* wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2 (stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiarowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl); # I² dla odpowiednio RR/RD.

Tab. 85. Ocena skuteczności EVO vs EZE – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C na koniec badania.

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
LAPLACE-2 (I ² =87%/80%#)*	140 mg Q2W	12 tyg.	195/229 (87,3)	42/112 (37,5)	2,50 [1,17; 5,36]**	0,02	0,52 [0,31; 0,73]**	<0,00001	3 [2; 4]
LAPLACE-2 (I ² =92%/89%#)*	420 mg QM	12 tyg.	193/220 (87,7)	41/109 (37,6)	na	na	0,50 [0,21; 0,79]	0,0006	3 [2; 5]

* wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2 (stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiarowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl); **I²>50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*); # I² dla odpowiednio RR/RD.

5.2.2.2 Inne parametry lipidowe

5.2.2.2.1 Wyniki uzyskane w zależności od przyjmowanej dawki statyn

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg QM powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, ApoB, i Lp(a) i TC oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji i na koniec badania, czyli po 12 tygodniach obserwacji w badaniu LAPLACE-2 względem wartości początkowych w porównaniu do ezetymibu. Obserwowano także istotnie statystycznie większą redukcję poziomu wolnego PCSK9 dla obu analizowanych dawek ewolokumabu w porównaniu z ezetymibem – patrz tabele poniżej.

Zaobserwowano ponadto istotnie statystycznie większą redukcję poziomu VLDL-C i TG w przypadku ewolokumabu w dawce 420 mg QM u chorych stosujących jednocześnie atorwastatynę 10 mg QD w porównaniu z ezetymibem po 10-12 tygodniach i po 12 tygodniach. W pozostałych przypadkach zmiana poziomu VLDL-C nie uzyskała poziomu istotności statystycznej po 10-12 tygodniach i na koniec badania, a wynik dla zmiany TG istotny statystycznie na korzyść ewolokumabu uzyskano również na koniec badania w grupie przyjmującej ewolokumab w dawce 420 mg QM i atorwastatynę 10 mg QD.

W przypadku ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W stosowanego z atorwastatyną 80 mg QD po 10-12 i 12 tygodniach oraz ewolokumabu w dawce 420 mg stosowanego z atorwastatyną 10 mg QD dla zmiany poziomu TC wynik WMD nie osiągnął poziomu istotności statystycznej na koniec badania, jednak nie można wykluczyć błędu spowodowanego zaokrągleniami lub błędem w raportowaniu przedziałów ufności w badaniu LAPLACE-2.

Łączne wyniki dotyczące skuteczności stosowania ewolokumabu w analizowanym wskazaniu dla wszystkich chorych przyjmujących statyny we włączonych do analizy badaniach w porównaniu z ezetymibem, niezależnie od rodzaju i wielkości dawki statyny, przedstawiono w rozdz. 5.2.2.2.1.

Tab. 86. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej w zależności od przyjmowanej statyny.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	5,5 (11,5)/110	-1,1 (11,6)/56	6,60 [2,88; 10,32]	0,0005	6,7 [3,0;10,3]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	7,7 (14,4)/110	-0,9 (14,4)/55	8,60 [3,94; 13,26]	0,0003	8,6 [3,9;13,2]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	8,4 (12,5)/109	0,9 (12,8)/56	7,50 [3,41; 11,59]	0,0003	7,6 [3,5; 11,6]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	7,8 (13,9)/110	-0,6 (13,9)/54	8,40 [3,87; 12,93]	0,0003	8,4 [3,9; 12,8]	<0,05
Zmiana poziomu nie-HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-53,5 (15,5)/110	-20,7 (16,2)/56	-32,80 [-37,94; -27,66]	<0,00001	-32,8 [-37,8; -27,7]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-56,1 (18,2)/110	-16,6 (18)/55	-39,50 [-45,35; -33,66]	<0,00001	-39,5 [-45,3; -33,7]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-54,4 (26,4)/109	-16,2 (26,3)/56	-38,20 [-46,69; -29,71]	<0,00001	-38,2 [-46,7; -29,8]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-56,3 (23,5)/110	-18,8 (23,2)/54	-37,50 [-45,09; -29,91]	<0,00001	-37,5 [-45,2; -29,9]	<0,05
Zmiana poziomu TC po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-37,6 (12,6)/110	-15,9 (13)/56	-21,70 [-25,84; -17,56]	<0,00001	-21,7 [-25,8; -17,7]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-39,3 (13,9)/110	-12,6 (13,6)/55	-26,70 [-31,13; -22,27]	<0,00001	-26,7 [-31,2; -22,3]	<0,05

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-36,2 (19,7)/109	-11,3 (19,7)/56	-24,90 [-31,25; -18,55]	<0,00001	-24,9 [-31,2; -18,6]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-37 (16,9)/110	-13,7 (16,7)/54	-23,30 [-28,76; -17,84]	<0,00001	-23,3 [-28,7; -17,8]	<0,05
Zmiana poziomu VLDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-6,9 (27)/110	-5,4 (28,1)/56	-1,50 [-10,42; 7,42]	ns	-1,5 [-10,3; 7,3]	ns
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-11,8 (32,6)/110	1,8 (32,9)/55	-13,60 [-24,22; -2,98]	0,01	-13,5 [-24,2; -2,9]	ns
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-9 (29,6)/109	-8,5 (29,6)/56	-0,50 [-10,04; 9,04]	ns	-0,4 [-9,9; 9,1]	ns
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-6,4 (31)/110	-6,1 (31,9)/54	-0,30 [-10,59; 9,99]	ns	-0,3 [-10,7; 10,2]	ns
Zmiana poziomu ApoB po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-51 (14,7)/110	-17,3 (14,9)/56	-33,70 [-38,47; -28,93]	<0,00001	-33,7 [-38,3; -29,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	-51,4 (16,1)/110	-11,4 (16,5)/55	-40,00 [-45,30; -34,70]	<0,00001	-40,0 [-45,3; -34,7]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-49,1 (22,4)/109	-14,2 (22,3)/56	-34,90 [-42,10; -27,70]	<0,00001	-34,9 [-42,1; -27,8]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-53,3 (21,4)/110	-13,6 (21,2)/54	-39,70 [-46,63; -32,78]	<0,00001	-39,6 [-46,6; -32,7]	<0,05
Zmiana poziomu TG po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-5,6 (29,7)/110	-3,2 (30,7)/56	-2,40 [-12,17; 7,37]	ns	-2,5 [-12,1; -7,2]	ns
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-13,4 (32,6)/110	1,6 (32,5)/55	-15,00 [-25,54; -4,46]	0,005	-14,9 [-25,5; - 4,4]	ns
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-9,3 (29,6)/109	-8,1 (29,4)/56	-1,20 [-10,70; 8,30]	ns	-1,2 [-10,6; 8,3]	ns
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-6,4 (32,9)/110	-4,9 (32,4)/54	-1,50 [-12,11; 9,11]	ns	-1,5 [-12,1; 9,1]	ns
Zmiana poziomu Lp(a) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-26 (21,9)/110	1,4 (22,7)/56	-27,40 [-34,63; -20,17]	<0,00001	-27,5 [-34,5; - 20,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-22,6 (23,8)/110	6,9 (24,4)/55	-29,50 [-37,34; -21,66]	<0,00001	-29,5 [-37,4; -21,6]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie							
LAPLACE-2	140 mg Q2W	-24 (22,1)/109	8,1 (22,1)/56	-32,10 [-39,23; -24,97]	<0,00001	-32,0 [-39,1; - 24,9]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	-27,5 (25,2)/110	10 (25,1)/54	-37,50 [-45,68; -29,32]	<0,00001	-37,4 [-45,6; - 29,2]	<0,05

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza proproteinu subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); EZE – ezetymib; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL-C – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*).

Tab. 87. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych na koniec badania względem wartości początkowej.

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu HDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	7 (13,1)/110	-1,8 (13,6)/56	8,80 [4,49; 13,11]	0,0001	8,8 [4,6; 13,0]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	12 tyg.	7,9 (15)/110	-0,4 (14,8)/55	8,30 [3,50; 13,10]	0,0007	8,3 [3,5; 13,1]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	9,1 (13,6)/109	0,6 (13,7)/56	8,50 [4,09; 12,91]	0,0002	8,5 [4,1; 12,9]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	12 tyg.	7,4 (15,3)/110	0,2 (14,8)/54	7,20 [2,33; 12,07]	0,004	7,1 [2,3; 12,0]	<0,05
Zmiana poziomu nie-HDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-53,4 (17,7)/110	-18,27 (18,1)/56	-35,13 [-40,90; -29,36]	<0,00001	-35,1 [-40,8; -29,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	12 tyg.	-52,5 (19,8)/110	-14,8 (19,7)/55	-37,70 [-44,08; -31,32]	<0,00001	-37,7 [-44,2; -31,3]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-54,8 (28)/109	-14,3 (28,1)/56	-40,50 [-49,53; -31,47]	<0,00001	-40,5 [-49,6; -31,5]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	12 tyg.	-50,1 (26,5)/110	-17,3 (26,1)/54	-32,80 [-41,33; -24,27]	<0,00001	-32,8 [-41,3; -24,3]	<0,05
Zmiana poziomu TC na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-37,2 (199,1)/110	-14,3 (54,8)/56	-22,90 [-62,77; 16,97]	ns	-22,8 [-27,4; -18,3]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg Q4W	12 tyg.	-36,5 (195,6)/110	-11,3 (14,6)/55	-25,20 [-61,95; 11,55]	ns	-25,3 [-30,1; -20,5]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-36,3 (193,4)/109	-10 (21,2)/56	-26,30 [-63,02; 10,42]	ns	-26,3 [-33,1; -19,6]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-32,6 (19)/110	-12,3 (18,6)/54	-20,30 [-26,39; -14,21]	<0,00001	-20,3 [-26,4; -14,3]	<0,05

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu VLDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-6,2 (30,2)/110	-4,6 (31,5)/56	-1,60 [-11,60; 8,40]	ns	-1,5 [-11,4; 8,3]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-11,7 (43,9)/110	3,5 (44,1)/55	-15,20 [-29,45; -0,95]	0,04	-15,2 [-29,4; - 1,0]	ns
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-9,7 (32)/109	-7,9 (32,5)/56	-1,80 [-12,20; 8,60]	ns	-1,8 [-12,2; 8,6]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-1,1 (37,7)/110	-6 (37,3)/54	4,90 [-29,47; 11,07]	ns	4,9 [-7,3; 17,1]	ns
Zmiana poziomu ApoB na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-50,9 (16,4)/110	-15,98 (17)/56	-34,92 [-40,33; -29,51]	<0,00001	-34,9 [-40,2; - 29,6]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-47,15 (18)/110	-10,95 (18,2)/55	-36,20 [-42,06; -30,34]	<0,00001	-36,2 [-42,1; - 30,4]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-49,77 (23,9)/109	-12,31 (24,1)/56	-37,46 [-45,21; -29,71]	<0,00001	-37,5 [-45,2; - 29,7]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-46,47 (24,35)/110	-12,16 (23,9)/54	-34,31 [-41,93; -26,69]	<0,00001	-34,3 [-42,2; - 26,5]	<0,05
Zmiana poziomu TG na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-3,8 (39,1)/110	-0,4 (40,7)/56	-3,40 [-16,31; 9,51]	0,6065	-3,4 [-16,2 - 9,4]	ns
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-13,3 (44,1)/110	4,9 (43,5)/55	-18,20 [-32,35; -4,05]	0,0127	-18,1 [-32,3; -4,0]	ns
chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-10,1 (32)/109	-7,4 (32,5)/56	-2,70 [-13,10; 7,70]	ns	-2,7 [-13,1; 7,7]	ns

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-1,1 (39,6)/110	-3,1 (38,6)/54	2,00 [-10,68; 14,68]	ns	2,0 [-10,7; 14,7	ns
Zmiana poziomu Lp(a) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-25,9 (23,8)/110	3,3 (24,8)/56	-29,20 [-37,08; -21,32]	<0,00001	-29,2 [-36,9; -21,4]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-20,3 (24,9)/110	7,2 (25,4)/55	-27,50 [-35,66; -19,34]	<0,00001	-27,4 [-35,6; -19,3]	<0,05
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-24,6 (24,2)/109	8,0 (24,4)/56	-32,60 [-40,45; -24,75]	<0,00001	-32,6 [-40,5; -24,8]	<0,05
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-24,7 (26,8)/110	10,2 (26,2)/54	-34,90 [-43,50; -26,30]	<0,00001	-34,9 [-43,5; -26,3]	<0,05
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 na koniec badania względem wartości początkowej, %								
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 10 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-56,6 (27,3)/110	9 (38,3)/56	-65,60 [-76,85; -54,35]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-33,4 (35,3)/110	16,5 (34,5)/55	-49,90 [-61,15; -38,65]	<0,00001	bd	bd
chorzy przyjmujący atorwastatinę w dawce 80 mg dziennie								
LAPLACE-2	140 mg Q2W	12 tyg.	-51,8 (29)/109	21,3 (44,3)/56	-73,10 [-85,92; -60,28]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2	420 mg QM	12 tyg.	-12,7 (83,7)/110	13,2 (46,4)/54	-25,90 [-45,85; -5,95]	0,01	bd	bd

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza proproteiny subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); EZE – ezetymib; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL-C – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*); * I²>50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*).

5.2.2.2.1 Wyniki uzyskane przez wszystkich chorych przyjmujących statyny łącznie

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg QM powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, ApoB, i Lp(a) i TC oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C po 10-12 tygodniach i po 12 tygodniach obserwacji w badaniu LAPLACE-2 względem wartości początkowych w porównaniu do ezetymibu. Obserwowano także istotnie statystycznie większą redukcję poziomów TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 i wolnego PCSK9 oraz wzrost poziomu ApoA1 na koniec badania w grupie ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W (i 140 mg Q2W dla wolnego PCSK9) w porównaniu do ezetymibu. Wyniki w zakresie zmiany VLDL-C i TG nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej- patrz tabele poniżej.

Tab. 88. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej – wszyscy chorzy łącznie, bez podziału na stosowane statyny.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	na/219	na/112	7,01 [4,25; 9,76]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/220	na/109	8,50 [5,25; 11,74]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu nie-HDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =12%)*	140 mg Q2W	na/219	na/112	-34,25 [-38,64; -29,85]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/220	na/109	-38,75 [-43,39; -34,12]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu TC po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	na/219	na/112	-22,65 [-26,12; -19,19]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/220	na/109	-25,35 [-28,79; -21,91]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu VLDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	na/219	na/112	-1,03 [-7,55; 5,48]	ns	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =68%)*	420 mg QM	na/220	na/109	-6,88 [-19,92; 6,15]**	ns	bd	bd
Zmiana poziomu ApoB po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	na/219	na/112	-34,07 [-38,04; -30,09]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/220	na/109	-39,89 [-44,10; -35,68]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu TG po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	na/219	na/112	-1,78 [-8,59; 5,03]	ns	bd	bd

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2 (I ² =68%)*	420 mg QM	na/220	na/109	-8,27 [-21,50; 4,96]**	ns	bd	bd
Zmiana poziomu Lp(a) po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej, %							
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg Q2W	na/219	na/112	-29,78 [-34,85; -24,71]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =48%)*	420 mg QM	na/220	na/109	-33,32 [-38,98; -27,67]	<0,00001	bd	bd

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza proproteinu subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); EZE – ezetimib; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL-C – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*); * wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2; ** I²≥50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*).

Tab. 89. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych na koniec badania względem wartości początkowej – wszyscy chorzy łącznie, bez podziału na stosowane statyny.

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu HDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	na/219	na/219	na/112	7,61 [4,57; 10,65]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	na/220	na/220	na/109	7,76 [4,33; 11,18]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu nie-HDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/219	na/112	-36,69 [-41,56; -31,82]	<0,00001	na	na
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/220	na/109	-35,94 [-41,06; -30,83]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu TC na koniec badania względem wartości początkowej, %								

Badanie	Dawkowanie EVO	Horyzont czasowy	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/219	na/112	-24,74 [-51,72; 2,24]	ns	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/220	na/109	-20,43 [-26,45; -14,41]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu VLDL-C na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/219	na/112	-1,70 [-8,91; 5,52]	ns	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =77%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/220	na/109	-4,80 [-24,48; 14,89]#	ns	bd	bd
Zmiana poziomu ApoB na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/219	na/112	-35,76 [-40,18; -31,34]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =86%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/220	na/109	-41,07 [-53,85; -28,29]#	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu TG na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/219	na/112	-2,98 [-11,09; 5,14]	ns	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =77%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/220	na/109	-7,85 [-27,64; 11,94]#	ns	bd	bd
Zmiana poziomu Lp(a) na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/219	na/112	-30,91 [-36,46; -25,35]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/220	na/109	-31,01 [-36,93; -25,09]	<0,00001	bd	bd
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 na koniec badania względem wartości początkowej, %								
LAPLACE-2 (I ² =0%)*	140 mg QM	12 tyg.	na/219	na/112	-68,87 [-77,32; -60,41]	<0,00001	bd	bd
LAPLACE-2 (I ² =76%)*	420 mg QM	12 tyg.	na/220	na/109	-39,37 [-62,71; -16,03]#	0,00009	bd	bd

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza proproteiny subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); EZE – ezetymib; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL-C – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*);

* wynik metaanalizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny, niezależnie od intensywności dawki z badania LAPLACE-2; # I²≥50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*).

5.3 Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn

5.3.1 Ewolokumab vs ezetymib – porównanie bezpośrednie

5.3.1.1 Zmiana poziomu LDL-C

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg Q4W powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowych w porównaniu do ezetymibu – patrz tabele poniżej.

Wyniki badań analizowanych niezależnie oraz wyniki metaanaliz były spójne (statystyka $I^2=0$).

Tab. 90. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2*	140 mg Q2W	-56,1 (18,6)/103	-19,2 (17,1)/51	-36,90 [-42,81; -30,99]	<0,00001	-36,9 [-42,3; -31,6]	<0,001
GAUSS-2*	420 mg Q4W	-55,3 (15,5)/102	-16,6 (14,6)/51	-38,70 [-43,71; -33,69]	<0,00001	-38,7 [-43,1; -34,3]	<0,001
Zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
██████	██████	█	█	█	█	██████████	████
██████	██████	█	█	█	█	██████████	████
Zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, mg/dl							
GAUSS-2*	140 mg Q2W	-105,4 (39,9)/103	-39,1 (36,8)/51	-66,30 [-79,00; -53,60]	<0,00001	-66,3 [-77,9; -54,7]	<0,001
GAUSS-2*	420 mg Q4W	-103,6 (34,5)/102	-33,0 (32,4)/51	-70,60 [-81,73; -59,47]	<0,00001	-70,6 [-80,5; -60,7]	<0,001

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*);

* stężenie LDL-C obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwrowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl; ████████

Tab. 91. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2*	140 mg Q2W	-56,1 (19,2)/103	-18,1 (18,2)/51	-38,00 [-44,22; -31,78]	<0,00001	-38,1 [-43,7; -32,4]	<0,001
GAUSS-1**	420 mg Q4W	-50,7 (22,8)/32	-14,8 (22,5)/32	-35,90 [-47,00; -24,80]	<0,00001	-35,9 [-44,1; -27,8]	<0,001
GAUSS-2*	420 mg Q4W	-52,6 (16)/102	-15,1 (15,3)/51	-37,50 [-42,72; -32,28]	<0,00001	-37,6 [-42,2; -32,9]	<0,001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	-37,21 [-41,94; -32,48]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mg/dl							
GAUSS-2*	140 mg Q2W	-106 (41,9)/103	-36,2 (39)/51	-69,80 [-83,22; -56,38]	<0,00001	-69,7 [-82,0; -57,5]	<0,001
GAUSS-1**	420 mg Q4W	-90,8 (51,4)/32	-14,2 (50,5)/32	-76,60 [-101,57; -51,63]	<0,00001	bd	bd
GAUSS-2*	420 mg Q4W	-99,0 (35,6)/102	-30,2 (33,9)/51	-68,80 [-80,39; -57,21]	<0,00001	-68,8 [-79,2; -58,4]	<0,001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	-70,18 [-80,69; -59,67]	<0,00001	na	na

LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*);

* stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawiwowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl; ** stężenie LDL-C mierzone przy użyciu techniki ultrawiwowania.

5.3.1.1.1 Subpopulacje chorych z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)

[Redacted content]

Tab. 92. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w badaniu GAUSS-2 (dane nieopublikowane).

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

[Redacted]

5.3.1.1.2 Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C

Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 70 mg/dl po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W i 420 mg Q4W w porównaniu do grupy ezetymibu. Taką samą zależność obserwowano po 12 tygodniach terapii w badaniu GAUSS-1 dla ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W dla docelowego poziomu LDL-C < 100 mg/dl.

Wyniki badań analizowanych niezależnie oraz wyniki metaanaliz były spójne (statystyka $I^2=0$).

Tab. 93. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
GAUSS-2*	140 mg Q2W	46/103 (45,5)	1/51 (2,0)	22,78 [3,23; 160,49]	0,002	0,43 [0,32; 0,53]	<0,00001	3 [2; 4]
GAUSS-2*	420 mg Q4W	42/102 (42,0)	0/51 (0,0)	42,91 [2,69; 683,50]	0,008	0,41 [0,31; 0,51]	<0,00001	3 [2; 4]

* stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl.

Tab. 94. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 70 mg/dl po 12 tygodniach obserwacji								
GAUSS-2**	140 mg Q2W	49/103 (50,0)	1/51 (2,0)	24,26 [3,45; 170,74]	0,001	0,46 [0,35; 0,56]	<0,00001	3 [2; 3]
GAUSS-1***	420 mg Q4W	9/31 (29)*	0/30 (0)	18,41 [1,12; 302,86]	0,04	0,29 [0,13; 0,45]	<0,00001	4 [3; 8]
GAUSS-2**	420 mg Q4W	36/102 (37,5)	0/51 (0,0)	36,85 [2,31; 588,58]	0,01	0,35 [0,26; 0,45]	<0,00001	3 [3; 4]
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	45/133 (33,8)	0/81 (0,0)	28,86 [3,82; 217,97]	0,001	0,33 [0,25; 0,42]	<0,00001	3 [3; 5]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 100 mg/dl po 12 tygodniach obserwacji								
GAUSS-1***	420 mg Q4W	19/31 (61)*	2/30 (7)	9,19 [2,34; 36,10]	0,001	0,55 [0,35; 0,74]	<0,00001	2 [2; 3]

* wartości odczytane z wykresów; ** stężenie LDL-C ustalane metodą złożoną – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl; *** stężenie LDL-C mierzone przy użyciu techniki ultrawierowania.

5.3.1.2 Inne parametry lipidowe

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg Q4W powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, Lp(a) i wolnego PCSK9 względem wartości początkowych po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji w porównaniu do ezetymibu – patrz tabele poniżej. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany poziomu VLDL-C.

Wzrost poziomu HDL-C był istotnie statystycznie większy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg Q4W po 10-12 tygodniach obserwacji oraz 420 mg Q4W po 12 tygodniach (pomimo braku osiągnięcia poziomu istotności statystycznej w poszczególnych badaniach) względem wartości początkowych w porównaniu do ezetymibu, natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku dawki 140 mg Q2W po 12 tygodniach obserwacji.

W grupie ewolokumabu 420 mg Q4W obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w porównaniu do grupy ezetymibu.

Redukcja poziomu triglicerydów była istotnie statystycznie większa w grupie ewolokumabu 420 mg Q4W po 12 tygodniach (z wyjątkiem badania GAUSS-1), natomiast po 10-12 tygodniach oraz dla dawki 140 mg Q2W po 12 tygodniach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wzrost poziomu ApoA1 był istotnie statystycznie większy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2w po 10-12 tygodniach oraz 420 mg Q4W po 12 tygodniach obserwacji w porównaniu do ezetymibu (pomimo braku osiągnięcia poziomu istotności statystycznej w badaniu GAUSS-1), natomiast w pozostałych przypadkach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wyniki badań analizowanych niezależnie oraz wyniki metaanaliz były bardzo spójne (statystyka $I^2=0\%$), jedynie w przypadku zmiany poziomu ApoA1, TG i Lp(a) raportowano wyższy I^2 , który jednak nadal był poniżej 50% (odpowiednio 48%, 34%, 44%).

Tab. 95. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu HDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	5,5 (15,5)/103	0,3 (14,2)/51	5,20 [0,29; 10,11]	0,04	5,2 [0,7; 9,6]	bd
GAUSS-2	420 mg Q4W	7,2 (15,5)/102	1,4 (14,9)/51	5,80 [0,72; 10,88]	0,03	5,7 [1,2; 10,2]	bd
Zmiana poziomu nie-HDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-48,7 (16,6)/103	-17,2 (15,7)/51	-31,50 [-36,87; -26,13]	<0,00001	-31,5 [-36,3; -26,7]	<0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-49,1 (13,9)/102	-14,5 (13,1)/51	-34,60 [-39,09; -30,11]	<0,00001	-34,6 [-38,6; -30,5]	<0,001
Zmiana poziomu TC/HDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-40,8 (16,6)/103	-13,4 (15,3)/51	-27,40 [-32,68; -22,12]	<0,00001	-27,4 [-32,1; -22,7]	<0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-41,1 (16,5)/102	-11,2 (15,7)/51	-29,90 [-35,27; -24,53]	<0,00001	-29,9 [-34,7; -25,2]	<0,001
Zmiana poziomu VLDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-7,6 (29,5)/103	-5,8 (27,7)/51	-1,80 [-11,30; 7,70]	ns	-1,8 [-10,4; 6,8]	bd
GAUSS-2	420 mg Q4W	-6,5 (33,0)/102	-2,9 (31,7)/51	-3,60 [-14,40; 7,20]	ns	-3,5 [-13,1; 6,1]	bd
Zmiana poziomu ApoB względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-45,9 (17,1)/103	-13,7 (15,7)/51	-32,20 [-37,63; -26,77]	<0,00001	-32,2 [-36,9; -27,5]	<0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-46,0 (17,0)/102	-11,0 (15,7)/51	-35,00 [-40,43; -29,57]	<0,00001	-35,0 [-39,6; -30,4]	<0,001
Zmiana poziomu ApoA1 względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	5,4 (14,0)/103	-0,1 (12,4)/51	5,50 [1,15; 9,85]	0,01	5,5 [1,7; 9,2]	bd

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
GAUSS-2	420 mg Q4W	5,3 (13,9)/102	2,6 (13,1)/51	2,70 [-1,79; 7,19]	ns	2,7 [-1,2; 6,5]	bd
Zmiana poziomu ApoB/ApoA1 względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-47,9 (18,1)/103	-13,0 (16,4)/51	-34,90 [-40,60; -29,20]	<0,00001	-34,9 [-39,8; -29,9]	<0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-48,3 (19,6)/102	-11,9 (18,2)/51	-36,40 [-42,68; -30,12]	<0,00001	-36,4 [-41,7; -31,0]	<0,001
Zmiana poziomu TG względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-6,32 (30,1)/103	-3,7 (27,7)/51	-2,62 [-12,19; 6,95]	ns	-2,6 [-11,4; 6,2]	bd
GAUSS-2	420 mg Q4W	-6,7 (35,0)/102	-0,3 (33,5)/51	-6,40 [-17,83; 5,03]	ns	-6,4 [-16,6; 3,7]	bd
Zmiana poziomu Lp(a) względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-26,2 (26,9)/103	-2,3 (24)/51	-23,90 [-32,29; -15,51]	<0,00001	-23,9 [-31,3; -16,5]	<0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-23,7 (29,9)/102	1,6 (28,8)/51	-25,30 [-35,11; -15,49]	<0,00001	-25,3 [-33,8; -16,8]	<0,001
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 względem wartości początkowych po 10 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-61,8 (31,2)/103	-6,4 (38,4)/51	-55,40 [-67,54; -43,26]	<0,00001	bd	bd
GAUSS-2	420 mg Q4W	-93,9 (17,0)/102	7,9 (61,9)/51	-101,80 [-119,11; -84,49]	<0,00001	bd	bd

Tab. 96. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu TC względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-1	420 mg Q4W	-37,7 (17,3)/32	-10,7 (17,0)/32	-27,00 [-35,40; -18,60]	<0,00001	bd	<0,001
Zmiana poziomu HDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	5,3 (17,1)/103	1,8 (16,0)/51	3,50 [-1,99; 8,99]	ns	3,6 [-1,5; 8,6]	bd
GAUSS-1	420 mg Q4W	7,4 (19,9)/32	-1,1 (19,6)/32	8,50 [-1,18; 18,18]	ns	bd	0,02
GAUSS-2	420 mg Q4W	6,5 (16,5)/102	1,6 (16,0)/51	4,90 [-0,53; 10,33]	ns	4,8 [-0,2; 9,8]	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	5,76 [1,02; 10,50]	0,02	na	na
Zmiana poziomu nie-HDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-48,6 (17,6)/103	-16,5 (16,4)/51	-32,10 [-37,74; -26,46]	<0,00001	-32,1 [-37,3; -26,9]	<0,001
GAUSS-1	420 mg Q4W	-48,6 (20,5)/32	-15 (20,2)/32	-33,60 [-43,57; -23,63]	<0,00001	bd	<0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-46,2 (14,9)/102	-13,2 (13,8)/51	-33,00 [-37,77; -28,23]	<0,00001	-33,0 [-37,2; -28,8]	<0,001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	-33,11 [-37,41; -28,81]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu TC/HDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-40,4 (17,6)/103	-14,1 (16,4)/51	-26,30 [-31,94; -20,66]	<0,00001	-26,3 [-31,4; -21,2]	<0,001
GAUSS-1	420 mg Q4W	-40,6 (18,5)/32	-9,6 (18,2)/32	-31,00 [-39,99; -22,01]	<0,00001	bd	<0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-38,6 (17,5)/102	-9,92 (16,8)/51	-28,68 [-34,41; -22,95]	<0,00001	-28,7 [-33,9; -23,4]	<0,001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	-29,35 [-34,18; -24,52]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu VLDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
GAUSS-1	420 mg Q4W	-6,2 (31,6)/103	-5,5 (29,1)/51	-0,70 [-10,75; 9,35]	ns	-0,7 [-10,0; 8,6]	bd
GAUSS-1	420 mg Q4W	-15,0 (60,9)/32	-13,2 (60,0)/32	-1,80 [-31,42; 27,82]	ns	bd	ns
GAUSS-2	420 mg Q4W	-2,2 (36,6)/102	-2,3 (36,8)/51	0,10 [-12,25; 12,45]	ns	0,1 [-11,2; 11,4]	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	-0,18 [-11,58; 11,22]	ns	na	na
Zmiana poziomu ApoB względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-45,8 (18,1)/103	-13,0 (16,8)/51	-32,80 [-38,59; -27,01]	<0,00001	-32,9 [-38,0; -27,7]	<0,001
GAUSS-1	420 mg Q4W	-42,1 (19,6)/32	-12,2 (19,3)/32	-29,90 [-39,43; -20,37]	<0,00001	bd	<0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-43,1 (17,5)/102	-10,0 (16,8)/51	-33,10 [-38,83; -27,37]	<0,00001	-33,1 [-38,0; -28,2]	0,001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	-32,25 [-37,16; -27,34]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu ApoA1 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	5,2 (14,0)/103	1,1 (12,8)/51	4,10 [-0,33; 8,53]	ns	4,1 [0,1; 8,0]	bd
GAUSS-1	420 mg Q4W	7,5 (16,2)/32	-1,4 (15,9)/32	8,90 [1,04; 16,76]	0,03	bd	0,003
GAUSS-2	420 mg Q4W	5,5 (15,5)/102	3,2 (14,6)/51	2,30 [-2,71; 7,31]	ns	2,3 [-2,1; 6,8]	bd
ŁĄCZNIE (I ² =48%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	4,21 [-0,02; 8,43]	ns	na	na
Zmiana poziomu ApoB/ApoA1 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-47,7 (19,7)/103	-13,1 (17,5)/51	-34,60 [-40,73; -28,47]	<0,00001	-34,5 [-40,1; -29,0]	<0,001
GAUSS-1	420 mg Q4W	-45,4 (18,2)/32	-11,4 (18,2)/32	-34,00 [-42,92; -25,08]	<0,00001	bd	<0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-45,5 (20,6)/102	-11,4 (19,7)/51	-34,10 [-40,82; -27,38]	<0,00001	-34,1 [-39,9; -28,4]	<0,001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	-34,06 [-39,43; -28,69]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu TG względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
GAUSS-2	140 mg Q2W	-3,9 (32,6)/103	-5,5 (30,6)/51	1,60 [-8,90; 12,10]	ns	1,6 [-8,1; 11,3]	bd
GAUSS-1	420 mg Q4W	-14,2 (42,1)/32	-5,5 (41,6)/32	-8,70 [-29,21; 11,81]	ns	bd	ns
GAUSS-2	420 mg Q4W	-2,5 (40,2)/102	21,6 (39,9)/51	-24,10 [-37,55; -10,65]	0,0004	-4,7 [-17,0; 7,7]	bd
ŁĄCZNIE (I ² =34%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	-19,47 [-30,71; -8,23]	0,0007	na	na
Zmiana poziomu Lp(a) względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-27,0 (28,5)/103	-1,7 (25,5)/51	-25,30 [-34,20; -16,40]	<0,00001	-25,3 [-33,3; -17,3]	<0,001
GAUSS-1	420 mg Q4W	-23,6 (26,3)/32	-7,9 (25,7)/32	-15,70 [-28,44; -2,96]	0,02	bd	0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-22,1 (37,6)/102	5,8 (36,8)/51	-27,90 [-40,36; -15,44]	<0,0001	-27,9 [-39,2; -16,6]	<0,001
ŁĄCZNIE (I ² =44%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	-21,94 [-30,84; -13,03]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
GAUSS-2	140 mg Q2W	-61,1 (33,8)/103	1,1 (30,0)/51	-62,20 [-72,71; -51,69]	<0,00001	bd	bd
GAUSS-1	420 mg Q4W	-45,9 (27,7)/32	-1,5 (25,1)/32	-44,40 [-57,35; -31,45]	<0,00001	bd	<0,001
GAUSS-2	420 mg Q4W	-27,2 (163,9)/102	0,7 (60,0)/51	-27,90 [-63,72; 7,92]	ns	bd	bd
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg Q4W	na/134	na/83	-42,49 [-54,67; -30,31]	<0,00001	na	na

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza proproteiny subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); PLA – placebo; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL - lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*).

Tab. 97. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SI + SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu TC względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mg/dl							
GAUSS-1	420 mg Q4W	-113,5 (43,6)/32	-32,9 (31,5)/32	-80,60 [-99,24; -61,96]	<0,00001	bd	<0,001
Zmiana poziomu HDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mg/dl							
GAUSS-1	420 mg Q4W	4,5 (6,3)/32	0,9 (6,3)/32	3,60 [0,51; 6,69]	0,02	bd	0,02
Zmiana poziomu nie-HDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mg/dl							
GAUSS-1	420 mg Q4W	-117,9 (43,6)/32	-33,7 (31,5)/32	-84,20 [-102,84; -65,56]	<0,00001	bd	<0,001
Zmiana poziomu TC/HDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji							
GAUSS-1	420 mg Q4W	-2,99 (2,00)/32	-0,7 (0,8)/32	-2,29 [-3,04; -1,54]	<0,00001	bd	<0,001
Zmiana poziomu VLDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mg/dl							
GAUSS-1	420 mg Q4W	-8,3 (15,0)/32	-3,1 (13,9)/32	-5,20 [-12,29; 1,89]	ns	bd	ns
Zmiana poziomu ApoB względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mg/dl							
GAUSS-1	420 mg Q4W	-65,7 (26,6)/32	-19,5 (17,0)/32	-46,20 [-57,14; -35,26]	<0,00001	bd	<0,001
Zmiana poziomu ApoA1 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mg/dl							
GAUSS-1	420 mg Q4W	15,0 (14,1)/32	3,4 (18,5)/32	11,60 [3,54; 19,66]	0,005	bd	0,003
Zmiana poziomu ApoB/ApoA1 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji							
GAUSS-1	420 mg Q4W	-0,53 (0,3)/32	-0,13 (0,1)/32	-0,40 [-0,51; -0,29]	<0,00001	bd	<0,001
Zmiana poziomu TG względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mg/dl							
GAUSS-1	420 mg Q4W	-26,3 (52,0)/32	-7,6 (66,4)/32	-18,70 [-47,92; 10,52]	ns	bd	ns
Zmiana poziomu Lp(a) względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, nmol/l							

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	EZE, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
GAUSS-1	420 mg Q4W	-17,4 (27,7)/32	-7,5 (15,3)/32	-9,90 [-20,86; 1,06]	ns	bd	0,001
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, ng/ml							
GAUSS-1	420 mg Q4W	-164,8 (96,4)/32	-15,6 (88,9)/32	-149,20 [-194,63; -103,77]	<0,00001	bd	<0,001

Apo – apolipoproteina; EVO – ewolokumab; HDL-C – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina (a); PCSK9 – konwertaza proproteiny subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); PLA – placebo; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – triglicerydy; VLDL - lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*).

Stosowanie ewolokumabu oraz ezetymibu miało podobny wpływ na poziom hsCRP, przy czym sposób raportowania danych (mediana i rozstęp kwartylny) uniemożliwił ilościową ocenę różnic pomiędzy grupami.

Tab. 98. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SI + SP – zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie	EVO, mediana [Q1; Q3]/N	EZE, mediana [Q1; Q3]/N
Zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mg/l			
GAUSS-2	Q2W	1,7 [0,9; 5,0]/103	1,7 [0,8; 3,6]/51
GAUSS-2	Q4W	1,5 [0,8; 3,2]/102	1,6 [0,8; 3,0]/51

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Mając na uwadze kompleksową ocenę bezpieczeństwa ewolokumabu, pierwotne kryteria włączenia do raportu zostały rozszerzone i uwzględniono badania niezależnie od analizowanego wskazania.

W związku z tym, że zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ewolokumabu nie wydają się specyficzne dla poszczególnych wskazań ani zarejestrowanej dawki leku, analiza bezpieczeństwa pokrywa dowody ze wszystkich odnalezionych badań randomizowanych, w których porównywano stosowanie ewolokumabu w dawkach zgodnych z ChPL z placebo i/lub ezetymibem w hipercholesterolemii, poza HoFH (łącznie 10 badań klinicznych):

- RUTHERFORD-1,
- RUTHERFORD-2,
- LAPLACE(TIMI)-1,
- LAPLACE-2,
- DESCARTES,
- GAUSS-1,
- GAUSS-2,
- MENDEL-1,
- MENDEL-2,
- YUKAWA.

Analizę bezpieczeństwa ewolokumabu podzielono na dwie części:

- ewolokumab vs placebo,
- ewolokumab vs ezetymib.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

Wszystkie włączone do analizy badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu chorych z hipercholesterolemią były badaniami randomizowanymi i zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Nie zidentyfikowano komunikatów bezpieczeństwa dla ewolokumabu wydanych przez *U.S. Food and Drug administration (FDA)*²⁴ oraz specjalnych oświadczeń *European Medicines Agency (EMA)* związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.²⁵

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych dla ewolokumabu opublikowanych przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).²⁶

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zgony,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń łącznie,
- zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia,
- zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu ewolokumabu,
- zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu,
- inne zdarzenia niepożądane.

W ramach niniejszej analizy bezpieczeństwa, wykonanej na podstawie badań RCT porównujących ewolokumab z placebo i ewolokumab z ezetimibem, istotność statystyczną oceniano na podstawie parametru RR. Należy pamiętać, że w każdej analizie statystycznej niektóre punkty końcowe będą występować częściej w jednym z ramion niż w pozostałych. Większa częstość występowania zdarzenia bez uzyskania różnicy na poziomie istotności statystycznej w jednym z badań nie stanowi sygnału o różnicy w profilu bezpieczeństwa, dlatego zdarzenia takie nie zostały przedstawione w części opisowej. Dwa zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie ewolokumabu niż w grupie kontrolnej. Trzy zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie kontrolnej niż w grupie ewolokumabu. Wyniki przedstawionej analizy nie są w pełni zgodne z szerszą analizą bezpieczeństwa prowadzoną w ogólnej populacji w ramach programu PROFICIO, raportowanego w podsumowaniu bezpieczeństwa klinicznego dostarczonego do EMA i stanowiącego podstawę europejskiej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach (patrz rozdz. 6.2 i 6.3) oraz na wykresach *forest plot* (patrz rozdz. 11.8.). Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

Analizowano również dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ewolokumabu w ramach przedłużonych obserwacji z badań klinicznych oraz raportów bezpieczeństwa (dane nieopublikowane).

6.1 Dodatkowe badania włączone do oceny bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono ogólne charakterystyki badań RCT włączonych do analizy bezpieczeństwa, ale nie spełniających warunków włączenia dla poszczególnych omawianych populacji (zgodnych ze wskazaniami refundacyjnymi):

- MENDEL-1 – leczenie pacjentów z hipercholesterolemią w prewencji pierwotnej,
- MENDEL-2 – leczenie pacjentów z hipercholesterolemią w prewencji pierwotnej,
- YUKAWA – leczenie pacjentów z hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w tym prewencja wtórna, HeFH, cukrzyca).

W badaniu MENDEL-1 analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kilku dawek ewolokumabu w porównaniu z placebo i ezetymibem u pacjentów z hipercholesterolemią i ze stężeniem LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l, i $< 4,9$ mmol/l oraz stężeniem triglicerydów $\leq 4,5$ mmol/l. Do badania włączano chorych w wieku 18-75 lat bez przebytego zawału serca, choroby wieńcowej (lub jej odpowiednika pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego), niedostatecznie kontrolowanej arytmii lub nadciśnienia. Placebo i ewolokumab podawano stosując metodę podwójnego zaślepienia. Brak zaślepienia występował w ramieniu z ezetymibem.

Do badania MENDEL-2 włączano chorych między 18 a 80 r.ż. ze stężeniem LDL-C ≥ 100 mg/dl i < 190 mg/dl i z ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej w ciągu 10 lat według skali Framingham $\leq 10\%$ (prewencja pierwotna), którzy nie stosowali leków hipolipemizujących w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Analizowano skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W i 420 mg QM w porównaniu z odpowiadającym mu placebo lub z ezetymibem.

W badaniu YUKAWA analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W i 420 mg QM w porównaniu z odpowiadającym mu placebo Q2W lub QM u japońskich pacjentów z hipercholesterolemią, leczonych statynami i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (pacjenci z HeFH, historią choroby wieńcowej, cukrzycą typu 2 wykrytą ≥ 3 mies. przed randomizacją, stężeniem glukozy na czczo $> 6,1$ mmol/l ≥ 3 mies. przed randomizacją lub co najmniej 3 czynnikami chorób sercowo-naczyniowych) w wieku 20-80 lat. Do badania włączano pacjentów stosujących terapię hipolipemizującą w stabilnej dawce od co najmniej 4 tygodni.

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 99. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
MENDEL-1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy II z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	równoległe	52 ośrodki w Europie, USA, Kanadzie i Australii	406	12 tygodni	chorzy z hipercholesterolemią** (prewencja pierwotna)	<ul style="list-style-type: none"> • PLA Q2W • PLA Q4W • EZE QD • EWO 70 mg Q2W • EWO 105 mg Q2W • EWO 140 mg Q2W • EWO 280 mg Q4W • EWO 350 mg Q4W • EWO 420 mg Q4W
MENDEL-2	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją***, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	71 ośrodków w 9 krajach	614	12 tygodni	chorzy z hipercholesterolemią† (prewencja pierwotna)	<ul style="list-style-type: none"> • PLA QM+ PLA QD • PLA Q2D + EZE • PLA QM+ PLA QD • PLA QM + EZE • EVO 140 mg Q2W+ PLA QD • EVO 420 mg QM+ PLA QD

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
YUKAWA	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy II z randomizacją, ^{\$} przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	42 ośrodki w Japonii	310	12 tygodni	chorzy z hipercholesterolemią † i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [#]	<ul style="list-style-type: none"> • PLA Q2W • PLA Q4W • EWO 70 mg Q2W • EWO 140 mg Q2W • EWO 280 mg QM • EWO 420 mg QM

kursywą zaznaczono interwencje, które nie wchodzi w skład analizy z powodu braku właściwego komparatora lub z powodu niezgodności stosowanej dawki ewolokumabu z Charakterystyką Produktu

* brak zaślepienia w ramieniu EZE; ** LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l, i $< 4,9$ mmol/l; *** randomizacja warstwowa względem poziomu LDL-C (< 130 mg/dl vs ≥ 130 mg/dl); † LDL-C ≥ 100 mg/dl i < 190 mg/dl; \$ randomizacja warstwowa pod względem stężenia LDL-C ($< 3,4$ mmol/l vs $\geq 3,4$ mmol/l) i diagnozy HeFH; ‡ LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l pomimo terapii statynami; #w tym pacjenci z HeFH, po chorobie wieńcowej i z cukrzycą typu 2 (wykrytą ≥ 3 mies. przed randomizacją), stężeniem glukozy na czczo $> 6,1$ mmol/l ≥ 3 mies. przed randomizacją lub co najmniej 3 czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Tab. 100. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.

Badanie	Szczegó- łowy protokół	Metody staty- styczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
MENDEL-1	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen	tak, *	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i> **)	tak
MENDEL-2	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen Inc.	tak, *	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i> **)	tak
YUKAWA	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen Inc.	tak, *	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*);

* skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;

** względem placebo.

6.2 Ewolokumab vs placebo

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa oraz na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę, zidentyfikowano 10 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią (w tym HeFH). Metodykę (patrz rozdz. 4.2 i rozdz. 6.1) oraz wyniki (patrz poniżej) badań przedstawiono w oparciu o publikacje oraz odnalezione abstrakty konferencyjne (patrz rozdz. 11.2). Do metaanaliz włączano wyniki uzyskane w najdłuższych horyzontach czasowych analizowanych w badaniach.

6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Tab. 101. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie						
DESCARTES	52 tyg.	448/599 (74,8%)	224/302 (74,2%)	1,01 [0,93; 1,09]	0,01 [-0,05; 0,07]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	91/158 (57,6%)	71/155 (45,8%)	1,26 [1,01; 1,56]	0,12 [0,01; 0,23]	8 [4; 126]
LAPLACE-2	12 tyg.	406/1117 (36,3%)	219/558 (39,2%)	0,93 [0,81; 1,05]	-0,03 [-0,08; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	45/90 (50,0%)	41/90 (45,6%)	1,10 [0,81; 1,49]	0,04 [-0,10; 0,19]	na
MENDEL-2	12 tyg.	134/306 (43,8%)	68/154 (44,2%)	0,99 [0,80; 1,23]	-0,004 [-0,10; 0,09]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	37/56 (66,1%)	33/56 (58,9%)	1,12 [0,84; 1,50]	0,07 [-0,11; 0,25]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	124/220 (56,4%)	53/109 (48,6%)	1,16 [0,93; 1,45]	0,08 [-0,04; 0,19]	na
YUKAWA	12 tyg.	12/105 (11,4%)	10/102 (9,8%)	1,17 [0,53; 2,58]	0,02 [-0,07; 0,10]	na
ŁĄCZNIE (I²=1%/6%*)		1297/2651 (48,9%)	719/1526 (47,1%)	1,02 [0,96; 1,09]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	13/158 (8,2%)	11/155 (7,1%)	1,16 [0,54; 2,51]	0,01 [-0,05; 0,07]	na
MENDEL-1	12 tyg.	11/90 (12,2%)	8/90 (8,9%)	1,38 [0,58; 3,26]	0,03 [-0,06; 0,12]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	8/56 (14,3%)	6/56 (10,7%)	1,33 [0,49; 3,59]	0,04 [-0,09; 0,16]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)		32/304 (10,5%)	25/301 (8,3%)	1,27 [0,77; 2,09]	0,02 [-0,02; 0,07]	na

I² dla odpowiednio RR/RD.

6.2.2 Zgony

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zgonów. W czasie trwania badań raportowano zaledwie 4/2651 (0,2%) zgonów w grupie EVO i 1/1526 (0,1%) zgonów w grupie PLA.

Tab. 102. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zgony.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zgony						
DESCARTES	52 tyg.	2/599 (0,3%)	0/302 (0,0%)	2,52 [0,12; 52,43]	0,003 [-0,004; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	0/155 (0,0%)	2,94 [0,12; 71,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	0/1117 (0,0%)	1/558 (0,2%)	0,17 [0,01; 4,08]	-0,002 [-0,01; 0,003]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
MENDEL-2	12 tyg.	0/306 (0,0%)	0/154 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	0/56 (0,0%)	0/56 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	0/109 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
YUKAWA	12 tyg.	1/105 (1,0%)	0/102 (0,0%)	2,92 [0,12; 70,74]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)		4/2651 (0,2%)	1/1526 (0,1%)	6,55 [0,36; 5,12]	0,001 [-0,001; 0,003]	na

6.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Tab. 103. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie						
DESCARTES	52 tyg.	33/599 (5,5%)	13/302 (4,3%)	1,28 [0,68; 2,40]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	6/158 (3,8%)	4/155 (2,6%)	1,47 [0,42; 5,11]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	23/1117 (2,1%)	13/558 (2,3%)	0,88 [0,45; 1,73]	-0,003 [-0,02; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,68]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
MENDEL-2	12 tyg.	4/306 (1,3%)	1/154 (0,6%)	2,01 [0,23; 17,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	0/56 (0,0%)	5,00 [0,25; 101,85]	0,04 [-0,02; 0,09]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	7/220 (3,2%)	5/109 (4,6%)	0,69 [0,23; 2,14]	-0,01 [-0,06; 0,03]	na
YUKAWA	12 tyg.	3/105 (2,9%)	0/102 (0,0%)	6,80 [0,36; 130,05]	0,03 [-0,01; 0,07]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)		79/2651 (3,0%)	36/1526 (2,4%)	1,21 [0,83; 1,76]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
MENDEL-2	12 tyg.	2/306 (0,7%)	0/154 (0,0%)	2,52 [0,12; 52,26]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)	12 tyg.	2/554 (0,4%)	0/339 (0,0%)	2,52 [0,12; 52,26]	0,00 [-0,01; 0,01]	na

6.2.4 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia związanych z leczeniem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Tab. 104. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie						
DESCARTES	52 tyg.	13/599 (2,2%)	3/302 (1,0%)	2,18 [0,63; 7,61]	0,01 [-0,004; 0,03]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	21/1117 (1,9%)	12/558 (2,2%)	0,87 [0,43; 1,76]	-0,003 [-0,02; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	2/90 (2,2%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,02 [-0,06; 0,01]	na
MENDEL-2	12 tyg.	7/306 (2,3%)	6/154 (3,9%)	0,59 [0,20; 1,72]	-0,02 [-0,05; 0,02]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	1/56 (1,8%)	1,00 [0,06; 15,59]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	0/109 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
YUKAWA	12 tyg.	3/105 (2,9%)	0/102 (0,0%)	6,80 [0,36; 130,05]	0,03 [-0,01; 0,07]	na
ŁĄCZNIE (I ² =6%/10%#)		45/2493 (1,8%)	26/1371 (1,9%)	1,01 [0,62; 1,64]	-0,00 [-0,01; 0,01]	na
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia związane z leczeniem						
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia						
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	na

I² dla odpowiednio RR/RD.

6.2.5 Zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń łącznie

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z miażdżycą naczyń łącznie.

Tab. 105. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń łącznie.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń łącznie						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	2/302 (0,7%)	1,51 [0,31; 7,45]	0,003 [-0,01; 0,02]	na

6.2.6 Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, w tym zdarzeń niepożądanych łącznie, potencjalnych zdarzeń niepożądanych, bólu, obrzęku, rumienia lub zasinienia.

Tab. 106. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia łącznie						
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	3/155 (1,9%)	0,33 [0,03; 3,11]	-0,01 [-0,04; 0,01]	na
Potencjalne zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia						
DESCARTES	52 tyg.	34/599 (5,7%)	15/302 (5,0%)	1,14 [0,63; 2,06]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	15/1117 (1,3%)	8/558 (1,4%)	0,94 [0,40; 2,20]	-0,001 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-2	12 tyg.	16/306 (5,2%)	8/154 (5,2%)	1,01 [0,44; 2,30]	0,0003 [-0,04; 0,04]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	13/220 (5,9%)	4/109 (3,7%)	1,61 [0,54; 4,82]	0,02 [-0,02; 0,07]	na
YUKAWA	12 tyg.	3/105 (2,9%)	1/102 (1,0%)	2,91 [0,31; 27,56]	0,02 [-0,02; 0,06]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		81/2347 (3,5%)	36/1225 (2,9%)	1,16 [0,79; 1,70]	0,004 [-0,01; 0,02]	na
Ból w miejscu wstrzyknięcia						
DESCARTES	52 tyg.	8/599 (1,3%)	4/302 (1,3%)	1,01 [0,31; 3,32]	0,0001 [-0,02; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,68]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
MENDEL-2	12 tyg.	5/306 (1,6%)	2/154 (1,3%)	1,26 [0,25; 6,41]	0,003 [-0,02; 0,03]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	1/56 (1,8%)	2,00 [0,19; 21,43]	0,02 [-0,04; 0,08]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		16/1209 (1,3%)	7/757 (0,9%)	1,29 [0,55; 3,00]	0,00 [-0,01; 0,01]	na
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	2/302 (0,7%)	1,51 [0,31; 7,45]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		6/689 (0,9%)	2/392 (0,5%)	1,51 [0,31; 7,45]	0,00 [-0,01; 0,01]	na
Rumień w miejscu wstrzyknięcia						
DESCARTES	52 tyg.	16/599 (2,7%)	6/302 (2,0%)	1,34 [0,53; 3,40]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	1/155 (0,6%)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	1/90 (1,1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
MENDEL-2	12 tyg.	5/306 (1,6%)	3/154 (1,9%)	0,84 [0,20; 3,46]	-0,003 [-0,03; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		21/1153 (1,8%)	11/701 (1,6%)	1,01 [0,49; 2,06]	0,0001 [-0,01; 0,01]	na
Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia						
DESCARTES	52 tyg.	7/599 (1,2%)	6/302 (2,0%)	0,59 [0,20; 1,73]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
MENDEL-2	12 tyg.	3/306 (1,0%)	2/154 (1,3%)	0,75 [0,13; 4,47]	-0,003 [-0,02; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		10/905 (1,1%)	8/456 (1,8%)	0,63 [0,25; 1,58]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na

6.2.7 Obecność przeciwciał

W żadnej z grup nie raportowano występowania przeciwciał neutralizujących. Łącznie raportowano 2 przypadki występowania przeciwciał wiążących w grupie ewolokumabu oraz 1 przypadek w grupie placebo, co spowodowało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tab. 107. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – obecność przeciwciał.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Obecność przeciwciał neutralizujących						
DESCARTES	52 tyg.	0/599 (0,0%)	0/302 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	0/1117 (0,0%)	0/558 (0,0%)	na	0,00 [-0,00; 0,00]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
MENDEL-2	12 tyg.	0/306 (0,0%)	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	0/56 (0,0%)	0/56 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
YUKAWA	12 tyg.	0/105 (0,0%)	0/102 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)		0/2493 (0,0%)	0/1371 (0,0%)	na	0,00 [-0,00; 0,00]	na
Obecność przeciwciał wiążących						
DESCARTES	52 tyg.	0/599 (0,0%)	0/302 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	1/1117 (0,1%)	0/558 (0,0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,001 [-0,002; 0,004]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	1/90 (1,1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
MENDEL-2	12 tyg.	0/306 (0,0%)	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	0/56 (0,0%)	0/56 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
YUKAWA	12 tyg.	1/105 (1,0%)	0/102 (0,0%)	2,92 [0,12; 70,74]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)		2/2493 (0,1%)	1/1371 (0,1%)	1,11 [0,21; 5,89]	0,00 [-0,00; 0,00]	na

6.2.8 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu ewolokumabu

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania grypy, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zapalenia błony śluzowej nosa i gardła.

Tab. 108. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu ewolokumabu.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Grypa						
DESCARTES	52 tyg.	45/599 (7,5%)	19/302 (6,3%)	1,19 [0,71; 2,00]	0,01 [-0,02; 0,05]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	6/158 (3,8%)	3/155 (1,9%)	1,96 [0,50; 7,71]	0,02 [-0,02; 0,06]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,68]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	4/56 (7,1%)	6/56 (10,7%)	0,67 [0,20; 2,24]	-0,04 [-0,14; 0,07]	na
ŁĄCZNIE ($I^2=0\%$)		56/903 (6,2%)	28/603 (4,6%)	1,20 [0,77; 1,86]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
Zakażenia górnych dróg oddechowych						
DESCARTES	52 tyg.	56/599 (9,3%)	19/302 (6,3%)	1,49 [0,90; 2,45]	0,03 [-0,01; 0,07]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	8/158 (5,1%)	4/155 (2,6%)	1,96 [0,60; 6,38]	0,02 [-0,02; 0,07]	na
MENDEL-1	12 tyg.	6/90 (6,7%)	7/90 (7,8%)	0,86 [0,30; 2,45]	-0,01 [-0,09; 0,06]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	0/56 (0,0%)	5,00 [0,25; 101,85]	0,04 [-0,02; 0,09]	na
ŁĄCZNIE ($I^2=0\%$)		72/903 (8,0%)	30/603 (5,0%)	1,47 [0,97; 2,22]	0,03 [-0,05; 0,05]	na
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła						
DESCARTES	52 tyg.	63/599 (10,5%)	29/302 (9,6%)	1,10 [0,72; 1,66]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	15/158 (9,5%)	11/155 (7,1%)	1,34 [0,63; 2,82]	0,02 [-0,04; 0,08]	na
MENDEL-1	12 tyg.	3/90 (3,3%)	3/90 (3,3%)	1,00 [0,21; 4,82]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
MENDEL-2	12 tyg.	6/306 (2,0%)	3/154 (1,9%)	1,01 [0,26; 3,97]	0,0001 [-0,03; 0,03]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	7/56 (12,5%)	6/56 (10,7%)	1,17 [0,42; 3,25]	0,02 [-0,10; 0,14]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	19/220 (8,6%)	5/109 (4,6%)	1,88 [0,72; 4,91]	0,04 [-0,01; 0,09]	na
ŁĄCZNIE ($I^2=0\%$)		113/1429 (7,9%)	57/866 (6,6%)	1,21 [0,89; 1,64]	0,01 [-0,01; 0,04]	na

6.2.9 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu.

Tab. 109. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu.

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Biegunka						
DESCARTES	52 tyg.	18/599 (3,0%)	8/302 (2,6%)	1,13 [0,50; 2,58]	0,004 [-0,02; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	6/158 (3,8%)	4/155 (2,6%)	1,47 [0,42; 5,11]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
MENDEL-1	12 tyg.	5/90 (5,6%)	3/90 (3,3%)	1,67 [0,41; 6,77]	0,02 [-0,04; 0,08]	na
MENDEL-2	12 tyg.	9/306 (2,9%)	6/154 (3,9%)	0,75 [0,27; 2,08]	-0,01 [-0,05; 0,03]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	3/56 (5,4%)	0,67 [0,12; 3,84]	-0,02 [-0,09; 0,06]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		40/1209 (3,3%)	24/757 (3,2%)	1,08 [0,66; 1,78]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
Ból głowy						
DESCARTES	52 tyg.	24/599 (4,0%)	11/302 (3,6%)	1,10 [0,55; 2,22]	0,004 [-0,02; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	6/158 (3,8%)	2/155 (1,3%)	2,94 [0,60; 14,36]	0,03 [-0,01; 0,06]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	19/1117 (1,7%)	15/558 (2,7%)	0,63 [0,32; 1,24]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	3/90 (3,3%)	4/90 (4,4%)	0,75 [0,17; 3,26]	-0,01 [-0,07; 0,05]	na
MENDEL-2	12 tyg.	10/306 (3,3%)	4/154 (2,6%)	1,26 [0,40; 3,95]	0,01 [-0,03; 0,04]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	3/56 (5,4%)	5/56 (8,9%)	0,60 [0,15; 2,39]	-0,04 [-0,13; 0,06]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	9/220 (4,1%)	4/109 (3,7%)	1,11 [0,35; 3,54]	0,004 [-0,04; 0,05]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		80/2546 (3,1%)	45/1424 (3,2%)	0,95 [0,66; 1,37]	0,003 [-0,01; 0,01]	na
Ból jamy ustnej i gardła						
DESCARTES	52 tyg.	15/599 (2,5%)	4/302 (1,3%)	1,89 [0,63; 5,65]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	2/155 (1,3%)	0,98 [0,14; 6,88]	-0,0002 [-0,03; 0,02]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	3/90 (3,3%)	0,67 [0,11; 3,90]	-0,01 [-0,06; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		19/847 (2,2%)	9/547 (1,6%)	1,36 [0,60; 3,09]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
Ból mięśni						
DESCARTES	52 tyg.	24/599 (4,0%)	9/302 (3,0%)	1,34 [0,63; 2,86]	0,01 [-0,01; 0,04]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	2/155 (1,3%)	0,49 [0,04; 5,35]	-0,01 [-0,03; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	0/90 (0,0%)	5,00 [0,24; 102,71]	0,02 [-0,01; 0,06]	na
MENDEL-2	12 tyg.	3/306 (1,0%)	3/154 (1,9%)	0,50 [0,10; 2,46]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%/8%#)		30/1153 (2,6%)	14/701 (2,0%)	1,43 [0,81; 2,54]	0,006 [-0,01; 0,02]	na
Ból mięśniowo-szkieletowy						
DESCARTES	52 tyg.	20/599 (3,3%)	9/302 (3,0%)	1,12 [0,52; 2,43]	0,004 [-0,02; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	1/155 (0,6%)	1,96 [0,18; 21,42]	0,01 [-0,02; 0,03]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	1/90 (1,1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
MENDEL-2	12 tyg.	3/306 (1,0%)	2/154 (1,3%)	0,75 [0,13; 4,47]	-0,003 [-0,02; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		25/1153 (2,2%)	13/701 (1,9%)	1,04 [0,54; 2,01]	0,002 [-0,01; 0,01]	na
Ból pleców						
DESCARTES	52 tyg.	37/599 (6,2%)	17/302 (5,6%)	1,10 [0,63; 1,92]	0,01 [-0,03; 0,04]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	5/158 (3,2%)	2/155 (1,3%)	2,45 [0,48; 12,45]	0,02 [-0,01; 0,05]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	20/1117 (1,8%)	14/558 (2,5%)	0,71 [0,36; 1,40]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	5/90 (5,6%)	4/90 (4,4%)	1,25 [0,35; 4,50]	0,01 [-0,05; 0,07]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	8/220 (3,6%)	1/109 (0,9%)	3,96 [0,50; 31,29]	0,03 [-0,003; 0,06]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
ŁĄCZNIENIE (I ² =1%/22%#)		75/2184 (3,4%)	38/1214 (3,1%)	1,10 [0,75; 1,61]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
Ból stawów						
DESCARTES	52 tyg.	25/599 (4,2%)	14/302 (4,6%)	0,90 [0,47; 1,71]	-0,005 [-0,03; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	3/158 (1,9%)	3/155 (1,9%)	0,98 [0,20; 4,79]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	19/1117 (1,7%)	9/558 (1,6%)	1,05 [0,48; 2,32]	0,001 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	2/90 (2,2%)	0,50 [0,05; 5,42]	-0,01 [-0,05; 0,03]	na
ŁĄCZNIENIE (I ² =0%)		48/1964 (2,4%)	28/1105 (2,5%)	0,94 [0,59; 1,49]	-0,002 [-0,01; 0,01]	na
Kaszel						
DESCARTES	52 tyg.	27/599 (4,5%)	11/302 (3,6%)	1,24 [0,62; 2,46]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	3/158 (1,9%)	3/155 (1,9%)	0,98 [0,20; 4,79]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	1/90 (1,1%)	2,00 [0,18; 21,67]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/56 (0,0%)	3/56 (5,4%)	0,14 [0,01; 2,70]	-0,05 [-0,12; 0,01]	na
ŁĄCZNIENIE (I ² =0%/4%)		32/903 (3,5%)	18/603 (3,0%)	1,06 [0,60; 1,90]	0,005 [-0,02; 0,02]	na
Nadciśnienie						
DESCARTES	52 tyg.	19/599 (3,2%)	7/302 (2,3%)	1,37 [0,58; 3,22]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	3/155 (1,9%)	0,65 [0,11; 3,86]	-0,01 [-0,03; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	1/90 (1,1%)	2,00 [0,18; 21,67]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
ŁĄCZNIENIE (I ² =0%)		23/847 (2,7%)	11/547 (2,0%)	1,25 [0,61; 2,59]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
Napięcie mięśni						
DESCARTES	52 tyg.	14/599 (2,3%)	10/302 (3,3%)	0,71 [0,32; 1,57]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	0/155 (0,0%)	2,94 [0,12; 71,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	0/90 (0,0%)	5,00 [0,24; 102,71]	0,02 [-0,01; 0,06]	na
ŁĄCZNIE (I ² =7%/29%#)		17/847 (2,0%)	10/547 (1,8%)	0,93 [0,46; 1,92]	-0,001 [-0,02; 0,01]	na
Nudności						
DESCARTES	52 tyg.	20/599 (3,3%)	10/302 (3,3%)	1,01 [0,48; 2,13]	0,0003 [-0,02; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	6/158 (3,8%)	1/155 (0,6%)	5,89 [0,72; 48,33]	0,03 [-0,001; 0,06]	na
MENDEL-1	12 tyg.	4/90 (4,4%)	1/90 (1,1%)	4,00 [0,46; 35,09]	0,03 [-0,01; 0,08]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	3/56 (5,4%)	0,33 [0,04; 3,11]	-0,04 [-0,10; 0,03]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	8/220 (3,6%)	1/109 (0,9%)	3,96 [0,50; 31,29]	0,03 [-0,003; 0,06]	na
ŁĄCZNIE (I ² =34%/32%#)		39/1123 (3,4%)	16/712 (2,2%)	1,51 [0,85; 2,67]	0,01 [-0,003; 0,03]	na
Stłuczenie						
DESCARTES	52 tyg.	8/599 (1,3%)	5/302 (1,7%)	0,81 [0,27; 2,44]	-0,003 [-0,02; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	4/158 (2,5%)	0/155 (0,0%)	8,83 [0,48; 162,64]	0,03 [-0,002; 0,05]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	1/90 (1,1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	9/220 (4,1%)	1/109 (0,9%)	4,46 [0,57; 34,75]	0,03 [0,00003; 0,06]	31 [15; 39677]
ŁĄCZNIE (I ² =36%/56%#)		21/1067 (2,0%)	7/656 (1,1%)	1,63 [0,73; 3,63]	0,01 [-0,01; 0,03]*	na*
Wymioty						
DESCARTES	52 tyg.	11/599 (1,8%)	5/302 (1,7%)	14,72 [0,85; 255,49]	0,04 [0,01; 0,08]	22 [12; 98]
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	7/158 (4,4%)	0/155 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,68]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	1,11 [0,39; 3,16]	0,002 [-0,02; 0,02]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
ŁĄCZNIE (I ² =39%/58%#)		19/847 (2,2%)	5/547 (0,9%)	2,13 [0,90; 5,03]	0,02 [-0,01; 0,04]*	na*
Zakażenia układu moczowego						
DESCARTES	52 tyg.	27/599 (4,5%)	11/302 (3,6%)	1,24 [0,62; 2,46]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	2/155 (1,3%)	0,98 [0,14; 6,88]	-0,0002 [-0,03; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	2/90 (2,2%)	0,50 [0,05; 5,42]	-0,01 [-0,05; 0,03]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		30/847 (3,5%)	15/547 (2,7%)	1,13 [0,61; 2,10]	0,008 [-0,01; 0,02]	na
Zapalenie oskrzeli						
DESCARTES	52 tyg.	27/599 (4,5%)	14/302 (4,6%)	0,97 [0,52; 1,83]	-0,001 [-0,03; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	4/155 (2,6%)	0,49 [0,09; 2,64]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	2/90 (2,2%)	1,00 [0,14; 6,95]	0,00 [-0,04; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		31/847 (3,7%)	20/547 (3,7%)	0,90 [0,51; 1,57]	-0,004 [-0,02; 0,02]	na
Zapalenie zatok						
DESCARTES	52 tyg.	25/599 (4,2%)	9/302 (3,0%)	1,40 [0,66; 2,96]	0,01 [-0,01; 0,04]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
MENDEL-1	12 tyg.	3/90 (3,3%)	1/90 (1,1%)	3,00 [0,32; 28,30]	0,02 [-0,02; 0,07]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	1/56 (1,8%)	1,00 [0,06; 15,59]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		31/903 (3,4%)	11/603 (1,8%)	1,61 [0,83; 3,11]	0,01 [-0,004; 0,03]	na
Zapalenie żołądka i jelit						
DESCARTES	52 tyg.	18/599 (3,0%)	6/302 (2,0%)	1,51 [0,61; 3,77]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	1/155 (0,6%)	1,96 [0,18; 21,42]	0,01 [-0,02; 0,03]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,68]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
DESCARTES	52 tyg.	2/33 (6,1%)	0/16 (0,0%)	2,50 [0,13; 49,22]	0,06 [-0,06; 0,18]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		23/880 (2,6%)	7/563 (1,2%)	1,70 [0,77; 3,74]	0,01 [-0,004; 0,03]	na
Zawroty głowy						
DESCARTES	52 tyg.	22/599 (3,7%)	8/302 (2,6%)	1,39 [0,62; 3,08]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	2/155 (1,3%)	0,49 [0,04; 5,35]	-0,01 [-0,03; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	2/90 (2,2%)	1,00 [0,14; 6,95]	0,00 [-0,04; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		25/847 (3,0%)	12/547 (2,2%)	1,27 [0,60; 2,43]	0,008 [-0,01; 0,02]	na
Zmęczenie						
DESCARTES	52 tyg.	13/599 (2,2%)	9/302 (3,0%)	0,73 [0,31; 1,68]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	6/158 (3,8%)	1/155 (0,6%)	5,89 [0,72; 48,33]	0,03 [-0,001; 0,06]	na
MENDEL-1	12 tyg.	5/90 (5,6%)	4/90 (4,4%)	1,25 [0,35; 4,50]	0,01 [-0,05; 0,07]	na
ŁĄCZNIE (I ² =43%/49%#)		24/847 (2,8%)	14/547 (2,6%)	1,16 [0,62; 2,18]	0,003 [-0,01; 0,02]	na

* I²≥50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*); # I² dla odpowiednio RR/RD.

Tab. 110. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – inne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Alergia sezonowa						
DESCARTES	52 tyg.	9/599 (1,5%)	4/302 (1,3%)	1,13 [0,35; 3,65]	0,002 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	0/155 (0,0%)	2,94 [0,12; 71,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	1/90 (1,1%)	1,00 [0,06; 15,74]	0,00 [-0,03; 0,03]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		11/847 (1,3%)	5/547 (0,9%)	1,25 [0,46; 3,42]	0,003 [-0,01; 0,01]	na
Astma						
DESCARTES	52 tyg.	5/599 (0,8%)	4/302 (1,3%)	0,63 [0,17; 2,33]	-0,005 [-0,02; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		5/847 (0,6%)	4/547 (0,7%)	0,63 [0,17; 2,33]	-0,00 [-0,01; 0,01]	na
Bezsennaść						
DESCARTES	52 tyg.	9/599 (1,5%)	3/302 (1,0%)	1,51 [0,41; 5,55]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	1/155 (0,6%)	0,98 [0,06; 15,55]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	2/90 (2,2%)	0,50 [0,05; 5,42]	-0,01 [-0,05; 0,03]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		11/847 (1,3%)	6/547 (1,1%)	1,15 [0,41; 3,21]	0,002 [-0,01; 0,01]	na
Ból szyi						
DESCARTES	52 tyg.	9/599 (1,5%)	3/302 (1,0%)	1,51 [0,41; 5,55]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	1/90 (1,1%)	1,00 [0,06; 15,74]	0,00 [-0,03; 0,03]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		12/847 (1,4%)	4/547 (0,7%)	1,73 [0,59; 5,04]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
Ból w klatce piersiowej (mięśniowo-szkieletowy)						
DESCARTES	52 tyg.	7/599 (1,2%)	3/302 (1,0%)	1,18 [0,31; 4,52]	0,002 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	1/155 (0,6%)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	0/90 (0,0%)	5,00 [0,24; 102,71]	0,02 [-0,01; 0,06]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%/6%#)		9/847 (1,1%)	4/547 (0,7%)	1,28 [0,44; 3,74]	0,003 [-0,01; 0,01]	na
Ból w klatce piersiowej (pozasercowy)						
DESCARTES	52 tyg.	8/599 (1,3%)	0/302 (0,0%)	8,59 [0,50; 148,24]	0,01 [0,003; 0,02]	74 [41; 350]
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	2/90 (2,2%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,02 [-0,06; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² =69%/61%#)		8/847 (0,9%)	2/547 (0,4%)	1,36 [0,03; 56,41]*	0,00 [-0,01; 0,02]*	na*
Ból związany z leczeniem						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	1/302 (0,3%)	3,03 [0,37; 25,01]	0,01 [-0,004; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	2/155 (1,3%)	0,20 [0,01; 4,05]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,68]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I ² =15%/31%#)		7/847 (0,8%)	3/547 (0,5%)	1,38 [0,38; 4,97]	0,003 [-0,01; 0,01]	na
Ból brzucha						
DESCARTES	52 tyg.	7/599 (1,2%)	2/302 (0,7%)	1,76 [0,37; 8,44]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	1/155 (0,6%)	1,96 [0,18; 21,42]	0,01 [-0,02; 0,03]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		9/757 (1,2%)	3/457 (0,7%)	1,82 [0,49; 6,74]	0,01 [-0,01; 0,02]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Ból kończyn						
DESCARTES	52 tyg.	13/599 (2,2%)	13/302 (4,3%)	0,50 [0,24; 1,07]	-0,02 [-0,05; 0,004]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	4/155 (2,6%)	0,25 [0,03; 2,17]	-0,02 [-0,05; 0,01]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	17/1117 (1,5%)	7/558 (1,3%)	1,21 [0,51; 2,91]	0,003 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	3/90 (3,3%)	2/90 (2,2%)	1,50 [0,26; 8,76]	0,01 [-0,04; 0,06]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	0/56 (0,0%)	3/56 (5,4%)	0,14 [0,01; 2,70]	-0,05 [-0,12; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² =20%/45%#)		34/2020 (1,6%)	29/1161 (2,5%)	0,68 [0,41; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,002]	na*
Ból w nadbrzuszu						
DESCARTES	52 tyg.	13/599 (2,2%)	2/302 (0,7%)	3,28 [0,74; 14,43]	0,02 [0,0003; 0,03]	66 [33; 3953]
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	2/155 (1,3%)	0,20 [0,01; 4,05]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =63%/58%#)		13/847 (1,5%)	4/547 (0,7%)	1,11 [0,07; 16,31]*	0,00 [-0,01; 0,02]*	na*
Ból więzadła						
DESCARTES	52 tyg.	5/599 (0,8%)	3/302 (1,0%)	0,84 [0,20; 3,49]	-0,002 [-0,01; 0,01]	na
Choroba refluksowa						
DESCARTES	52 tyg.	8/599 (1,3%)	8/302 (2,6%)	0,50 [0,19; 1,33]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
ŁĄCZNIE (I ² =51%/71%#)		10/757 (1,3%)	8/457 (1,8%)	1,00 [0,12; 7,96]*	-0,0002 [-0,03; 0,03]*	na*
Choroba wieńcowa						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	2/302 (0,7%)	1,51 [0,31; 7,45]	0,003 [-0,01; 0,02]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		6/757 (0,8%)	2/457 (0,4%)	1,51 [0,31; 7,45]	0,00 [-0,01; 0,01]	na
Choroba zwyrodnieniowa stawów						
DESCARTES	52 tyg.	12/599 (2,0%)	5/302 (1,7%)	1,21 [0,43; 3,40]	0,004 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	1/155 (0,6%)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		12/757 (1,6%)	6/457 (1,3%)	1,05 [0,40; 2,74]	0,001 [-0,01; 0,01]	na
Dodatkowe skurcze komorowe						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	2/302 (0,7%)	1,51 [0,31; 7,45]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		8/757 (1,1%)	2/457 (0,4%)	2,05 [0,52; 8,09]	0,01 [-0,005; 0,02]	na
Dyspepsja						
DESCARTES	52 tyg.	11/599 (1,8%)	2/302 (0,7%)	2,77 [0,62; 12,43]	0,01 [-0,002; 0,03]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	5/158 (3,2%)	1/155 (0,6%)	4,91 [0,58; 41,51]	0,03 [-0,005; 0,06]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%/6%#)		16/847 (1,9%)	3/547 (0,5%)	3,36 [0,995; 11,34]	0,01 [0,002; 0,03]	64 [34; 432]
Gorączka						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	1/302 (0,3%)	3,03 [0,37; 25,01]	0,01 [-0,004; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	1/155 (0,6%)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² =23%/38%#)		6/757 (0,8%)	2/457 (0,4%)	1,59 [0,33; 7,61]	0,003 [-0,01; 0,01]	na
Kamica nerkowa						

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
DESCARTES	52 tyg.	7/599 (1,2%)	0/302 (0,0%)	7,58 [0,43; 132,19]	0,01 [0,002; 0,02]	85 [46; 591]
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		9/757 (1,2%)	0/457 (0,0%)	6,42 [0,78; 52,57]	0,01 [0,003; 0,02]	83 [46; 383]
Kołatanie serca						
DESCARTES	52 tyg.	7/599 (1,2%)	1/302 (0,3%)	3,53 [0,44; 28,55]	0,01 [-0,002; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	1/90 (1,1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =32%/33%#)		7/689 (1,0%)	2/392 (0,5%)	1,84 [0,39; 8,57]	0,005 [-0,01; 0,02]	na
Lęk						
DESCARTES	52 tyg.	10/599 (1,7%)	2/302 (0,7%)	2,52 [0,56; 11,43]	0,01 [-0,004; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	0/155 (0,0%)	2,94 [0,12; 71,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		11/757 (1,5%)	2/457 (0,4%)	2,59 [0,66; 10,15]	0,01 [-0,002; 0,02]	na
Migrena						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	3/302 (1,0%)	1,01 [0,25; 4,00]	0,0001 [-0,01; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	0/155 (0,0%)	2,94 [0,12; 71,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		7/757 (0,9%)	3/457 (0,7%)	1,23 [0,35; 4,24]	0,002 [-0,01; 0,01]	na
Niedokrwistość						
DESCARTES	52 tyg.	7/599 (1,2%)	0/302 (0,0%)	7,58 [0,43; 132,19]	0,01 [0,002; 0,02]	85 [46; 591]
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,68]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		10/847 (1,2%)	0/547 (0,0%)	5,40 [0,93; 31,28]	0,01 [0,003; 0,02]	84 [47; 363]

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Nieżyt nosa						
DESCARTES	52 tyg.	10/599 (1,7%)	7/302 (2,3%)	0,72 [0,28; 1,87]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	2/155 (1,3%)	0,49 [0,04; 5,35]	-0,01 [-0,03; 0,02]	na
ŁĄCZNIENIE (I ² =0%)		11/757 (1,5%)	9/457 (2,0%)	0,68 [0,28; 1,65]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej > 10 x GGN						
LAPLACE-2	12 tyg.	0/1117 (0,0%)	0/558 (0,0%)	na	0,00 [-0,003; 0,003]	na
MENDEL-2	12 tyg.	1/306 (0,3%)	2/154 (1,3%)	0,25 [0,02; 2,75]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	0/56 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,10]	0,02 [-0,03; 0,07]	na
ŁĄCZNIENIE (I ² =33%/0%#)		2/1479 (0,1%)	2/768 (0,3%)	0,69 [0,14; 3,43]	-0,001 [-0,01; 0,004]	na
Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej > 3 x GGN						
DESCARTES	52 tyg.	7/599 (1,2%)	1/302 (0,3%)	3,53 [0,44; 28,55]	0,01 [-0,002; 0,02]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	1/1117 (0,1%)	2/558 (0,4%)	0,25 [0,02; 2,75]	-0,003 [-0,01; 0,003]	na
MENDEL-2	12 tyg.	2/306 (0,7%)	2/154 (1,3%)	0,50 [0,07; 3,54]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
ŁĄCZNIENIE (I ² =37%/46%#)		10/2022 (0,5%)	5/1014 (0,5%)	1,01 [0,35; 2,93]	0,00003 [-0,01; 0,001]	na
Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej > 5 x GGN						
DESCARTES	52 tyg.	3/599 (0,5%)	1/302 (0,3%)	1,51 [0,16; 14,48]	0,002 [-0,01; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	0/56 (0,0%)	5,00 [0,25; 101,85]	0,04 [-0,02; 0,09]	na
YUKAWA	12 tyg.	2/105 (1,9%)	0/102 (0,0%)	4,86 [0,24; 99,98]	0,02 [-0,01; 0,05]	na
ŁĄCZNIENIE (I ² =0%/29%#)		9/918 (1,0%)	1/615 (0,2%)	3,33 [0,87; 12,64]	0,01 [-0,00004; 0,02]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych > 3 x GGN						
DESCARTES	52 tyg.	5/599 (0,8%)	3/302 (1,0%)	0,84 [0,20; 3,49]	-0,002 [-0,01; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	1/155 (0,6%)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	4/1117 (0,4%)	6/558 (1,1%)	0,33 [0,09; 1,18]	-0,01 [-0,02; 0,002]	na
MENDEL-2	12 tyg.	3/306 (1,0%)	5/154 (3,2%)	0,30 [0,07; 1,25]	-0,02 [-0,05; 0,01]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	0/56 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,10]	0,02 [-0,03; 0,07]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	0/109 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
YUKAWA	12 tyg.	2/105 (1,9%)	0/102 (0,0%)	4,86 [0,24; 99,98]	0,02 [-0,01; 0,05]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		15/2561 (0,6%)	15/1436 (1,0%)	0,59 [0,31; 1,14]	-0,005 [-0,01; 0,002]	na
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych > 5 x GGN						
DESCARTES	52 tyg.	3/599 (0,5%)	1/302 (0,3%)	1,51 [0,16; 14,48]	0,002 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-2	12 tyg.	1/306 (0,3%)	2/154 (1,3%)	0,25 [0,02; 2,75]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
RUTHERFORD-1	12 tyg.	0/56 (0,0%)	0/56 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	2/109 (1,8%)	0,10 [0,00; 2,06]	-0,02 [-0,05; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² =12%/13%#)		4/1181 (0,3%)	5/621 (0,8%)	0,41 [0,12; 1,42]	-0,005 [-0,01; 0,004]	na
Skurcze mięśni						
DESCARTES	52 tyg.	14/599 (2,3%)	8/302 (2,6%)	0,88 [0,37; 2,08]	-0,003 [-0,02; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	3/158 (1,9%)	3/155 (1,9%)	0,98 [0,20; 4,79]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	17/1117 (1,5%)	6/558 (1,1%)	1,42 [0,56; 3,57]	0,004 [-0,01; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	2/90 (2,2%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,02 [-0,06; 0,01]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		34/1964 (1,7%)	19/1105 (1,9%)	1,00 [0,57; 1,76]	-0,002 [-0,01; 0,01]	na
Świąd						
DESCARTES	52 tyg.	2/599 (0,3%)	5/302 (1,7%)	0,20 [0,04; 1,03]	-0,01 [-0,03; 0,002]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,68]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I ² =55%/36%#)		3/847 (0,3%)	5/547 (1,2%)	0,54 [0,04; 7,08]*	-0,01 [-0,02; 0,004]	na
Ukąszenie owada						
DESCARTES	52 tyg.	9/599 (1,5%)	1/302 (0,3%)	4,54 [0,58; 35,65]	0,01 [0,00001; 0,02]	85 [42; 73599]
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,68]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		10/689 (1,5%)	1/392 (0,3%)	4,12 [0,72; 23,45]	0,01 [0,001; 0,02]	86 [44; 1827]
Upadek						
DESCARTES	52 tyg.	3/599 (0,5%)	5/302 (1,7%)	0,30 [0,07; 1,26]	-0,01 [-0,03; 0,004]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,68]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I ² =41%/21%#)		4/847 (0,5%)	5/547 (0,9%)	0,49 [0,15; 1,59]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych						
DESCARTES	52 tyg.	11/599 (1,8%)	3/302 (1,0%)	1,85 [0,52; 6,58]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	1/90 (1,1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		11/847 (1,3%)	4/547 (0,7%)	1,43 [0,46; 4,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Wyprysk						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	3/302 (1,0%)	1,01 [0,25; 4,00]	0,0001 [-0,01; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	0/155 (0,0%)	2,94 [0,12; 71,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		7/847 (0,8%)	3/547 (0,5%)	1,23 [0,35; 4,24]	0,00 [-0,01; 0,01]	na
Wysypka						
DESCARTES	52 tyg.	11/599 (1,8%)	1/302 (0,3%)	5,55 [0,72; 42,76]	0,02 [0,003; 0,03]	66 [36; 400]
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	1/155 (0,6%)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	1/90 (1,1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =41%/61%#)		11/847 (1,3%)	3/547 (0,5%)	1,93 [0,56; 6,68]	0,0002 [-0,02; 0,02]*	na*
Zapalenie błony śluzowej żołądka						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	4/302 (1,3%)	0,76 [0,22; 2,66]	-0,003 [-0,02; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	1/90 (1,1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		6/847 (0,7%)	5/547 (0,9%)	0,66 [0,21; 2,11]	-0,00 [-0,01; 0,01]	na
Zapalenie gardła						
DESCARTES	52 tyg.	9/599 (1,5%)	2/302 (0,7%)	2,27 [0,49; 10,43]	0,01 [-0,005; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		9/689 (1,0%)	2/392 (0,5%)	2,27 [0,49; 10,43]	0,01 [-0,00; 0,02]	na
Zapalenie pęcherza moczowego						

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
DESCARTES	52 tyg.	10/599 (1,7%)	4/302 (1,3%)	1,26 [0,40; 3,99]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		10/757 (1,3%)	4/457 (0,9%)	1,26 [0,40; 3,99]	0,005 [-0,01; 0,01]	na
Zapalenie stawów						
DESCARTES	52 tyg.	5/599 (0,8%)	3/302 (1,0%)	0,84 [0,20; 3,49]	-0,002 [-0,01; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	1/155 (0,6%)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		5/757 (0,7%)	4/457 (0,9%)	0,70 [0,19; 2,52]	-0,003 [-0,01; 0,01]	na
Zaparcia						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	2/302 (0,7%)	1,51 [0,31; 7,45]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	8/158 (5,1%)	1/155 (0,6%)	7,85 [0,99; 62,01]	0,04 [0,01; 0,08]	22 [12; 129]
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	0/90 (0,0%)	5,00 [0,24; 102,71]	0,02 [-0,01; 0,06]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%/69%#)		16/847 (1,9%)	3/547 (0,5%)	3,47 [1,15; 10,40]	0,01 [-0,008; 0,04]*	na*
Zapalenie ścięgien						
DESCARTES	52 tyg.	10/599 (1,7%)	3/302 (1,0%)	1,68 [0,47; 6,06]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
Zawroty głowy (vertigo)						
DESCARTES	52 tyg.	5/599 (0,8%)	5/302 (1,7%)	0,50 [0,15; 1,73]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	1/155 (0,6%)	0,98 [0,06; 15,55]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		6/847 (0,7%)	6/547 (1,1%)	0,57 [0,19; 1,73]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
Złamanie stopy						

DESCARTES	52 tyg.	1/599 (0,2%)	5/302 (1,7%)	0,10 [0,01; 0,86]	-0,01 [-0,03; -0,0001]	68 [34; 7779]^
Zranienie						
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	5/302 (1,7%)	0,61 [0,19; 1,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	na
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	0/155 (0,0%)	2,94 [0,12; 71,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%/21%#)		7/757 (0,9%)	5/457 (1,1%)	0,77 [0,27; 2,24]	-0,003 [-0,02; 0,01]	na

GGN – górna granica normy.

* I²≥50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*); # I² dla odpowiednio RR/RD; ^ NNT zdefiniowane jako liczba chorych, u których zastosowanie danego leczenia w określonym czasie powoduje uniknięcie jednego niekorzystnego punktu końcowego.

6.3 Ewolokumab vs ezetymib

6.3.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i ezetymibu w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Tab. 111. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie						
GAUSS-1	12 tyg.	18/32 (56,3%)	19/32 (59,4%)	0,95 [0,62; 1,44]	-0,03 [-0,27; 0,21]	na
GAUSS-2	12 tyg.	135/205 (65,9%)	74/102 (72,5%)	0,91 [0,78; 1,06]	-0,07 [-0,18; 0,04]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	406/1117 (36,3%)	89/221 (40,3%)	0,90 [0,76; 1,08]	-0,04 [-0,11; 0,03]	na
MENDEL-1	12 tyg.	45/90 (50,0%)	26/45 (57,8%)	0,87 [0,63; 1,20]	-0,08 [-0,26; 0,10]	na
MENDEL-2	12 tyg.	134/306 (43,8%)	70/154 (45,5%)	0,96 [0,78; 1,19]	-0,02 [-0,11; 0,08]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)	12 tyg.	738/1750 (42,2%)	278/554 (49,9%)	0,92 [0,83; 1,01]	-0,04 [-0,09; 0,01]	na
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
GAUSS-1	12 tyg.	6/32 (18,8%)	7/32 (21,9%)	0,86 [0,32; 2,27]	-0,03 [-0,23; 0,17]	na
MENDEL-1	12 tyg.	11/90 (12,2%)	3/45 (6,7%)	1,83 [0,54; 6,24]	0,06 [-0,04; 0,16]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)	12 tyg.	17/122 (13,9%)	10/77 (13,0%)	1,21 [0,57; 2,58]	0,03 [-0,07; 0,12]	na

6.3.2 Zgony

W czasie trwania badań nie raportowano zgonów w grupie EVO 0/1750 (0,0%) i grupie EZE 0/554 (0,0%).

Tab. 112. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zgony.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zgony						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	0/32 (0,0%)	na	0,00 [-0,06; 0,06]	na
GAUSS-2	12 tyg.	0/205 (0,0%)	0/102 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	0/1117 (0,0%)	0/221 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
MENDEL-2	12 tyg.	0/306 (0,0%)	0/154 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%#)	12 tyg.	0/1750 (0,0%)	0/554 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na

6.3.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i ezetymibu w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Tab. 113. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie						
GAUSS-1	12 tyg.	1/32 (3,1%)	0/32 (0,0%)	3,00 [0,13; 71,00]	0,03 [-0,05; 0,11]	na
GAUSS-2	12 tyg.	6/205 (2,9%)	4/102 (3,9%)	0,75 [0,22; 2,59]	-0,01 [-0,05; 0,03]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	23/1117 (2,1%)	2/221 (0,9%)	2,28 [0,54; 9,58]	0,01 [-0,004; 0,03]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
MENDEL-2	12 tyg.	4/306 (1,3%)	1/154 (0,6%)	2,01 [0,23; 17,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)	12 tyg.	35/1750 (2,0%)	7/554 (1,3%)	1,50 [0,68; 3,30]	0,01 [-0,004; 0,02]	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
MENDEL-2	12 tyg.	2/306 (0,7%)	0/154 (0,0%)	2,52 [0,12; 52,26]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)	12 tyg.	2/396 (0,5%)	0/199 (0,0%)	2,52 [0,12; 52,26]	0,01 [-0,01; 0,02]	na

6.3.4 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i ezetymibu w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Tab. 114. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie						
GAUSS-1	12 tyg.	1/32 (3,1%)	2/32 (6,3%)	0,50 [0,05; 5,24]	-0,03 [-0,13; 0,07]	na
GAUSS-2	12 tyg.	17/205 (8,3%)	13/102 (12,7%)	0,65 [0,33; 1,29]	-0,04 [-0,12; 0,03]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	21/1117 (1,9%)	4/221 (1,8%)	1,04 [0,36; 3,00]	0,001 [-0,02; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
MENDEL-2	12 tyg.	7/306 (2,3%)	5/154 (3,2%)	0,70 [0,23; 2,18]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)	12 tyg.	46/1750 (2,6%)	24/554 (4,3%)	0,73 [0,44; 1,20]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na

6.3.5 Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i ezetymibu w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, w tym potencjalnych zdarzeń niepożądanych, bólu, obrzęku lub rumienia.

Tab. 115. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Potencjalne zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia						
GAUSS-2	12 tyg.	6/205 (2,9%)	8/102 (7,8%)	0,37 [0,13; 1,05]	-0,05 [-0,11; 0,01]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	15/1117 (1,3%)	2/221 (0,9%)	1,48 [0,34; 6,44]	0,004 [-0,01; 0,02]	na
MENDEL-2	12 tyg.	16/306 (5,2%)	7/154 (4,5%)	1,15 [0,48; 2,74]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
ŁĄCZNIE (I ² =42%/54%#)		37/1628 (2,3%)	17/477 (3,6%)	0,84 [0,47; 1,51]	-0,01 [-0,02; 0,01]*	na*
Ból w miejscu wstrzyknięcia						
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
MENDEL-2	12 tyg.	5/306 (1,6%)	1/154 (0,6%)	2,52 [0,30; 21,35]	0,01 [-0,01; 0,03]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	12 tyg.	6/396 (1,5%)	1/199 (0,5%)	2,18 [0,37; 12,78]	-0,01 [-0,01; 0,03]	na
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
Rumień w miejscu wstrzyknięcia						
GAUSS-2	12 tyg.	4/205 (2,0%)	3/102 (2,9%)	0,66 [0,15; 2,91]	-0,01 [-0,05; 0,03]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
MENDEL-2	12 tyg.	5/306 (1,6%)	2/154 (1,3%)	1,26 [0,25; 6,41]	0,003 [-0,02; 0,03]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	12 tyg.	9/601 (1,5%)	5/301 (1,7%)	0,90 [0,31; 2,66]	-0,002 [-0,02; 0,02]	na

* I²≥50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*); # I² dla odpowiednio RR/RD.

6.3.6 Obecność przeciwciał

W żadnym badaniu w żadnej z grup nie raportowano występowania przeciwciał neutralizujących i wiążących.

Tab. 116. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – obecność przeciwciał.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Obecność przeciwciał neutralizujących						
GAUSS-2	12 tyg.	0/205 (0,0%)	0/102 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	0/1117 (0,0%)	0/221 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
MENDEL-2	12 tyg.	0/306 (0,0%)	0/154 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² = 0%)	12 tyg.	0/1718 (0,0%)	0/522 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
Obecność przeciwciał wiążących						
GAUSS-2	12 tyg.	0/205 (0,0%)	0/102 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	0/1117 (0,0%)	0/221 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
MENDEL-2	12 tyg.	0/306 (0,0%)	0/154 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² = 0%)	12 tyg.	0/1718 (0,0%)	0/522 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na

6.3.7 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu ewolokumabu

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i ezetymibu w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych.

Tab. 117. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w ramieniu ewolokumabu.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zakażenia górnych dróg oddechowych						
GAUSS-1	12 tyg.	1/32 (3,1%)	0/32 (0,0%)	3,00 [0,13; 71,00]	0,03 [-0,05; 0,11]	na
MENDEL-1	12 tyg.	6/90 (6,7%)	5/45 (11,1%)	0,60 [0,19; 1,86]	-0,04 [-0,15; 0,06]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	12 tyg.	7/122 (5,7%)	5/77 (6,5%)	0,77 [0,27; 2,15]	-0,02 [-0,09; 0,06]	na

6.3.8 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu

Wyniki metaanalizy wskazują na statystycznie częstsze występowanie bólu kończyn w grupie ewolokumabu w porównaniu do grupy ezetymibu, wynik RR osiągnął poziom istotności statystycznej (RR=2,41 [95% CI: 1,01; 5,74], RD=0,03 [95% CI: -0,01; 0,06], NNH=na). [REDACTED]

Wyniki metaanalizy wskazują na większą częstość występowania bólu mięśni w grupie ezetymibu w porównaniu do grupy ewolokumabu, wynik RR osiągnął poziom istotności statystycznej (RR=0,49 [95% CI: 0,28; 0,86], RD=-0,04 [95% CI: -0,07; 0,01], NNT_{12 tyg.}=na).

Tab. 118. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu.

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Biegunka						
GAUSS-2	12 tyg.	5/205 (2,4%)	7/102 (6,9%)	0,36 [0,12; 1,09]	-0,04 [-0,10; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	5/90 (5,6%)	1/45 (2,2%)	2,50 [0,30; 20,77]	0,03 [-0,03; 0,10]	na
MENDEL-2	12 tyg.	9/306 (2,9%)	3/154 (1,9%)	1,51 [0,41; 5,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I ² =51%/55%#)	12 tyg.	19/601 (3,2%)	11/301 (3,7%)	0,92 [0,28; 3,03]*	-0,0004[-0,04; 0,04]*	na*
Ból w klatce piersiowej (mięśniowo-szkieletowy)						
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	0/45 (0,0%)	2,53 [0,12; 51,56]	0,02 [-0,02; 0,07]	na
Ból głowy						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	0/32 (0,0%)	na	0,00 [-0,06; 0,06]	na
GAUSS-2	12 tyg.	16/205 (7,8%)	9/102 (8,8%)	0,88 [0,40; 1,93]	-0,01 [-0,08; 0,06]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	19/1117 (1,7%)	5/221 (2,3%)	0,75 [0,28; 1,99]	-0,01 [-0,03; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	3/90 (3,3%)	1/45 (2,2%)	1,50 [0,16; 14,02]	0,01 [-0,05; 0,07]	na
MENDEL-2	12 tyg.	10/306 (3,3%)	5/154 (3,2%)	1,01 [0,35; 2,89]	0,0002 [-0,03; 0,03]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	12 tyg.	48/1750 (2,7%)	20/554 (3,6%)	0,90 [0,54; 1,50]	-0,009 [-0,02; 0,01]	na
Ból jamy ustnej i gardła						
GAUSS-1	12 tyg.	3/32 (9,4%)	0/32 (0,0%)	7,00 [0,38; 130,26]	0,09 [-0,02; 0,21]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	1/45 (2,2%)	1,00 [0,09; 10,74]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
ŁĄCZNIE (I ² =6%/61%#)	12 tyg.	5/122 (4,1%)	1/77 (1,3%)	2,64 [0,49; 14,13]	0,04 [-0,06; 0,13]*	na*
Ból kończyn						

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
GAUSS-1	12 tyg.	2/32 (6,3%)	1/32 (3,1%)	2,00 [0,19; 20,97]	0,03 [-0,07; 0,13]	na
GAUSS-2	12 tyg.	14/205 (6,8%)	1/102 (1,0%)	6,97 [0,93; 52,24]	0,06 [0,02; 0,10]	29 [18; 81]
LAPLACE-2	12 tyg.	17/1117 (1,5%)	3/221 (1,4%)	1,12 [0,33; 3,79]	0,002 [-0,02; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	3/90 (3,3%)	0/45 (0,0%)	3,54 [0,19; 67,06]	0,03 [-0,02; 0,08]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%/64%#)	12 tyg.	36/1444 (2,5%)	5/400 (1,3%)	2,41 [1,01; 5,74]	0,03 [-0,01; 0,06]*	na*
Ból mięśni						
GAUSS-1	12 tyg.	1/32 (3,1%)	1/32 (3,1%)	1,00 [0,07; 15,30]	0,00 [-0,09; 0,09]	na
GAUSS-2	12 tyg.	16/205 (7,8%)	18/102 (17,6%)	<u>0,44 [0,24; 0,83]</u>	<u>-0,10 [-0,18; -0,02]</u>	<u>11 [6; 64]^</u>
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	1/45 (2,2%)	1,00 [0,09; 10,74]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
MENDEL-2	12 tyg.	3/306 (1,0%)	3/154 (1,9%)	0,50 [0,10; 2,46]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%/66%#)	12 tyg.	22/633 (3,5%)	23/333 (6,9%)	<u>0,49 [0,28; 0,86]</u>	-0,04 [-0,07; 0,01]*	na*^
Ból pleców						
GAUSS-1	12 tyg.	2/32 (6,3%)	0/32 (0,0%)	5,00 [0,25; 100,20]	0,06 [-0,04; 0,16]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	20/1117 (1,8%)	7/221 (3,2%)	0,57 [0,24; 1,32]	-0,01 [-0,04; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	5/90 (5,6%)	1/45 (2,2%)	2,50 [0,30; 20,77]	0,03 [-0,03; 0,10]	na
ŁĄCZNIE (I²=40%/46%#)	12 tyg.	27/1239 (2,2%)	8/298 (2,7%)	0,92 [0,45; 1,89]	0,001 [-0,02; 0,02]	na
Grypa						
GAUSS-1	12 tyg.	2/32 (6,3%)	2/32 (6,3%)	1,00 [0,15; 6,67]	0,00 [-0,12; 0,12]	na
GAUSS-2	12 tyg.	1/205 (0,5%)	3/102 (2,9%)	0,17 [0,02; 1,57]	-0,02 [-0,06; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	12 tyg.	4/327 (1,2%)	5/179 (2,8%)	0,55 [0,17; 1,81]	-0,01 [-0,04; 0,02]	na
Nadciśnienie						
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	1/45 (2,2%)	1,00 [0,09; 10,74]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
Napięcie mięśni						
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	0/45 (0,0%)	2,53 [0,12; 51,56]	0,02 [-0,02; 0,07]	na
Nudności						
GAUSS-1	12 tyg.	1/32 (3,1%)	1/32 (3,1%)	1,00 [0,07; 15,30]	0,00 [-0,09; 0,09]	na
GAUSS-2	12 tyg.	9/205 (4,4%)	7/102 (6,9%)	0,64 [0,25; 1,67]	-0,02 [-0,08; 0,03]	na
MENDEL-1	12 tyg.	4/90 (4,4%)	0/45 (0,0%)	4,55 [0,25; 82,69]	0,04 [-0,01; 0,10]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%/44%#)	12 tyg.	14/327 (4,3%)	8/179 (4,5%)	0,91 [0,40; 2,08]	-0,00 [-0,04; 0,04]	na
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła						
GAUSS-1	12 tyg.	1/32 (3,1%)	5/32 (15,6%)	0,20 [0,02; 1,62]	-0,13 [-0,26; 0,01]	na
GAUSS-2	12 tyg.	7/205 (3,4%)	3/102 (2,9%)	1,16 [0,31; 4,40]	0,005 [-0,04; 0,05]	na
MENDEL-1	12 tyg.	3/90 (3,3%)	4/45 (8,9%)	0,38 [0,09; 1,60]	-0,06 [-0,15; 0,04]	na
MENDEL-2	12 tyg.	6/306 (2,0%)	6/154 (3,9%)	0,50 [0,17; 1,53]	-0,02 [-0,05; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%/33%#)	12 tyg.	17/633 (2,7%)	18/333 (5,4%)	0,52 [0,27; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,0002]	na
Zapalenie oskrzeli						
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	1/45 (2,2%)	1,00 [0,09; 10,74]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
Zapalenie zatok						
GAUSS-1	12 tyg.	3/90 (3,3%)	2/45 (4,4%)	0,75 [0,13; 4,33]	-0,01 [-0,08; 0,06]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zaparcia						
GAUSS-1	12 tyg.	1/32 (3,1%)	0/32 (0,0%)	3,00 [0,13; 71,00]	0,03 [-0,05; 0,11]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	1/45 (2,2%)	1,00 [0,09; 10,74]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	12 tyg.	3/122 (2,5%)	1/77 (1,3%)	1,55 [0,25; 9,70]	0,01 [-0,03; 0,06]	na
Zmęczenie						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	2/32 (6,3%)	0,20 [0,01; 4,01]	-0,06 [-0,16; 0,04]	na
GAUSS-2	12 tyg.	9/205 (4,4%)	10/102 (9,8%)	0,45 [0,19; 1,07]	-0,05 [-0,12; 0,01]	na
MENDEL-1	12 tyg.	5/90 (5,6%)	2/45 (4,4%)	1,25 [0,25; 6,19]	0,01 [-0,07; 0,09]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%/3%#)	12 tyg.	14/327 (4,3%)	14/179 (7,8%)	0,53 [0,26; 1,09]	-0,04 [-0,08; 0,01]	na

* I²≥50% - model efektów losowych (ang. *random effects model*); # I² dla odpowiednio RR/RD; ^ NNT zdefiniowane jako liczba chorych, u których zastosowanie danego leczenia w określonym czasie powoduje uniknięcie jednego niekorzystnego punktu końcowego.

6.3.9 Inne zdarzenia niepożądane

Świąd występował istotnie statystycznie częściej w grupie ezetymibu w porównaniu do grupy ewolokumabu, (RR=0,19 [95% CI: 0,04; 0,80], RD=-0,02 [95% CI: -0,05; 0,003], NNT_{12 tyg.}=na⁺⁺⁺).

+++ NNT zdefiniowane jako liczba chorych, u których zastosowanie danego leczenia w określonym czasie powoduje uniknięcie jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Tab. 119. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – inne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Alergia sezonowa						
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	1/45 (2,2%)	0,50 [0,03; 7,81]	-0,01 [-0,06; 0,04]	na
Astma						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
Bezsennaść						
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
Ból szyi						
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
Ból w klatce piersiowej (pozasercowy)						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
Ból związany z leczeniem						
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
Ból mięśniowo-szkieletowy						
GAUSS-1	12 tyg.	3/205 (1,5%)	3/102 (2,9%)	0,50 [0,10; 2,42]	-0,01 [-0,05; 0,02]	na
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
MENDEL-2	12 tyg.	3/306 (1,0%)	1/154 (0,6%)	1,51 [0,16; 14,39]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		6/601 (1,0%)	4/301 (1,3%)	0,75 [0,21; 2,63]	-0,00 [-0,02; 0,01]	na
Ból stawów						
LAPLACE-2	12 tyg.	19/1117 (1,7%)	4/221 (1,8%)	0,94 [0,32; 2,74]	-0,001 [-0,02; 0,02]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		20/1207 (1,7%)	4/266 (1,5%)	0,99 [0,36; 2,73]	0,001 [-0,02; 0,02]	na
Ból w nadbrzuszu						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
Dyspepsja						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	1/45 (2,2%)	0,17 [0,01; 4,06]	-0,02 [-0,08; 0,03]	na
Kaszel						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	0/32 (0,0%)	na	0,00 [-0,06; 0,06]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	2/45 (4,4%)	0,50 [0,07; 3,43]	-0,02 [-0,09; 0,05]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		2/122 (1,6%)	2/77 (2,6%)	0,50 [0,07; 3,43]	-0,01 [-0,06; 0,03]	na
Kołatanie serca						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
Niedokrwistość						
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej > 10 x GGN						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	0/32 (0,0%)	na	0,00 [-0,06; 0,06]	na
GAUSS-2	12 tyg.	0/205 (0,0%)	1/102 (1,0%)	0,17 [0,01; 4,06]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	0/1117 (0,0%)	0/221 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-2	12 tyg.	1/306 (0,3%)	0/154 (0,0%)	1,51 [0,06; 36,96]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		1/1660 (0,1%)	1/509 (0,2%)	0,50 [0,07; 3,55]	-0,00 [-0,01; 0,01]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej > 5 x GGN						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	1/32 (3,1%)	0,33 [0,01; 7,89]	-0,03 [-0,11; 0,05]	na
GAUSS-2	12 tyg.	2/205 (1,0%)	3/102 (2,9%)	0,33 [0,06; 1,95]	-0,02 [-0,06; 0,02]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	1/1117 (0,1%)	0/221 (0,0%)	0,60 [0,02; 14,58]	0,001 [-0,01; 0,01]	na
MENDEL-2	12 tyg.	2/306 (0,7%)	0/154 (0,0%)	2,52 [0,12; 52,26]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		5/1660 (0,3%)	4/509 (0,8%)	0,57 [0,18; 1,85]	-0,005 [-0,01; 0,01]	na
poziom enzymów wątrobowych > 3 x GGN						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	1/32 (3,1%)	0,33 [0,01; 7,89]	-0,03 [-0,11; 0,05]	na
GAUSS-2	12 tyg.	0/205 (0,0%)	0/102 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	4/1117 (0,4%)	3/221 (1,4%)	0,26 [0,06; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
MENDEL-2	12 tyg.	3/306 (1,0%)	1/154 (0,6%)	1,51 [0,16; 14,39]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		7/1660 (0,4%)	5/509 (0,9%)	0,49 [0,16; 1,46]	-0,01 [-0,01; 0,01]	na
Poziom enzymów wątrobowych > 5 x GGN						
GAUSS-1	12 tyg.	1/306 (0,3%)	0/154 (0,0%)	na	0,00 [-0,06; 0,06]	na
MENDEL-2	12 tyg.	1/145 (0,7%)	0/63 (0,0%)	1,51 [0,06; 36,96]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		1/338 (0,4%)	0/186 (0,0%)	1,51 [0,06; 36,96]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
Skurcze mięśni						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	3/32 (9,4%)	0,14 [0,01; 2,66]	-0,09 [-0,21; 0,02]	na
GAUSS-2	12 tyg.	13/205 (6,3%)	4/102 (3,9%)	1,62 [0,54; 4,83]	0,02 [-0,03; 0,07]	na
LAPLACE-2	12 tyg.	17/1117 (1,5%)	6/221 (2,7%)	0,56 [0,22; 1,41]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
MENDEL-2	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
ŁĄCZNIE (I ² =43%/27%#)		30/1444 (2,1%)	13/400 (3,3%)	0,78 [0,41; 1,50]	-0,01 [-0,03; 0,01]	na
Stłuczenie						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
Świąd						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	2/32 (6,3%)	0,06 [0,00; 1,02]	-0,04 [-0,08; 0,001]	na
GAUSS-2	12 tyg.	0/205 (0,0%)	4/102 (3,9%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	0,15 [0,01; 3,54]	-0,02 [-0,05; 0,02]	na
ŁĄCZNIE (I ² =15%/41%#)		1/440 (0,2%)	5/210 (2,4%)	<u>0,19 [0,04; 0,80]</u>	-0,02 [-0,05; 0,003]	na [^]
Ukąszenie owada						
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
Upadek						
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
Wymioty						
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
Wyprysk						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
Wysypka						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na

Punkt końcowy	Horyzont	EVO, n/N (%)	EZE, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zakażenia układu moczowego						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	0/32 (0,0%)	na	0,00 [-0,06; 0,06]	na
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	1/45 (2,2%)	0,50 [0,03; 7,81]	-0,01 [-0,06; 0,04]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		1/122 (0,8%)	1/77 (1,3%)	0,50 [0,03; 7,81]	-0,01 [-0,05; 0,03]	na
Zapalenie błony śluzowej żołądka						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	na	0,00 [-0,02; 0,02]	na
Zapalenie gardła						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	1/45 (2,2%)	0,17 [0,01; 4,06]	-0,02 [-0,08; 0,03]	na
Zapalenie pęcherza moczowego						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	0/32 (0,0%)	na	0,00 [-0,06; 0,06]	na
Zapalenie żołądka i jelit						
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 [0,06; 36,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	na
Zawroty głowy (dizziness)						
GAUSS-1	12 tyg.	0/32 (0,0%)	1/32 (3,1%)	0,33 [0,01; 7,89]	-0,03 [-0,11; 0,05]	na
MENDEL-1	12 tyg.	2/90 (2,2%)	1/45 (2,2%)	1,00 [0,09; 10,74]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
ŁĄCZNIE (I ² =0%)		2/122 (1,6%)	2/77 (2,6%)	0,65 [0,10; 4,06]	-0,01 [-0,06; 0,03]	na
Zawroty głowy (vertigo)						
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	2/45 (4,4%)	0,10 [0,00; 2,06]	-0,04 [-0,11; 0,02]	na

GGN – górna granica normy; # I² dla odpowiednio RR/RD; ; ^ NNT zdefiniowane jako liczba chorych, u których zastosowanie danego leczenia w określonym czasie powoduje uniknięcie jednego niekorzystnego punktu końcowego.

6.4 Dodatkowe dowody bezpieczeństwa ewolokumabu

6.4.1 Dane zintegrowane

The table content is completely redacted with black bars. The table structure is not discernible from the image.

6.4.2 Przedłużone obserwacje

Badania OSLER były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, kontrolowanymi, otwartymi badaniami klinicznymi z randomizacją obejmującymi chorych, którzy ukończyli 5 badań II fazy (OSLER-1: MENDEL-1, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, RUTHERFORD-1, YUKAWA-1) oraz 7 badań III fazy (OSLER-2: MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2, RUTHERFORD-2, DESCARTES, THOMAS-1, THOMAS-2). Badania OSLER-1 i OSLER-2 były sponsorowane przez firmę Amgen.

W badaniu OSLER-1 pacjenci przyjmowali ewolokumab w dawce 420 mg QM w skojarzeniu z opieką standardową, natomiast w badaniu OSLER-2 – ewolokumab w dawce 140 mg Q2W lub 420 mg QM w skojarzeniu z opieką standardową. W obu badaniach grupę kontrolną stanowiła opieka standardowa (nie podawano placebo). Skład opieki standardowej był różny w zależności od lokalnych wytycznych dotyczących leczenia podwyższonego poziomu LDL-C.

Analiza zbiorcza badań OSLER-1 i OSLER-2 obejmuje 2 976 pacjentów w grupie ewolokumabu i 1 489 pacjentów w grupie opieki standardowej, w tym 1 324 pacjentów w badaniu OSLER-1 i 3 141 pacjentów w badaniu OSLER-2 (74,1% pacjentów z badań rejestracyjnych). Mediana okresu obserwacji wyniosła 11,1 miesiący [IQR: 11,0; 12,8], tj. 4219,4 pacjentolat.

Danych z badań OSLER nie uwzględniono w głównej części analizy bezpieczeństwa ze względu na odmienną grupę kontrolną (opieka standardowa zamiast placebo lub ezetymibu).

Dane z publikacji Koren 2014 (MENDEL-1, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, RUTHERFORD-1) zawierają się w wynikach z publikacji Sabatine 2015 (MENDEL-1, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, RUTHERFORD-1, YUKAWA-1), w związku z czym w celu uniknięcia dwukrotnej analizy tych samych danych nie analizowano ich osobno.

Tab. 121. Charakterystyka badań – przedłużone obserwacje.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Chorzy z badań	Porównywane interwencje (N)
OSLER-1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	190 ośrodków na całym świecie	1 324	11,1 mies.	MENDEL-1 LAPLACE(TIMI)-1 GAUSS-1 RUTHERFORD-1 YUKAWA-1	<ul style="list-style-type: none"> EVO 420 mg Q4W + SoC SoC
OSLER-2	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	305 ośrodków na całym świecie	3 141	11,1 mies.	MENDEL-2 LAPLACE-2 GAUSS-2 RUTHERFORD-2 DESCARTES THOMAS-1 THOMAS-2	<ul style="list-style-type: none"> EVO 140 mg Q2W+ SoC lub EVO 420 mg QM+ SoC SoC

SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*).

Tab. 122. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.

Badanie	Szczegó- łowy protokół	Metody staty- styczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
OSLER-1	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen	tak	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority*</i>)	nie
OSLER-2	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen Inc.	tak	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority*</i>)	nie

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); * EVO + SoC vs SoC.

6.4.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie raportowano różnic pomiędzy grupami ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową oraz opieki standardowej w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami, poziomu ALT/AST > 3 x GGN oraz obecności przeciwciał wiążących. W badaniach nie zidentyfikowano obecności przeciwciał neutralizujących.

Zdarzenia niepożądane łącznie występowały częściej w grupie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu do grupy opieki standardowej (RR=1,07 [95% CI: 1,02; 1,12], RD=0,04 [95% CI: 0,01; 0,07], NNH_{11,1 mies.}=22 [95% CI: 13; 67]). Należy zaznaczyć, że zgodnie z protokołem badania pacjenci z grupy przyjmującej ewolokumab w skojarzeniu z opieką standardową mieli wizyty kontrolne częściej niż chorzy z grupy standardowej opieki.

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia ewolokumabem oraz zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej w grupie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu do grupy opieki standardowej (przy czym pacjenci z grupy standardowej opieki nie otrzymywali żadnych wstrzyknięć).

Zdarzenia niepożądane neuropoznawcze były raportowane częściej w grupie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu do grupy opieki standardowej (RR=3,38 [95% CI: 1,18; 9,63], RD=0,01 [95% CI: 0,002; 0,01], NNH_{11,1 mies.}=156 [95% CI: 93; 480]). Ponadto, wydarzenia te odznaczały się bardzo niską częstotliwością występowania i nie podano informacji związanych z ich rodzajem, czasem do wystąpienia lub ustępowaniem. Należy również zauważyć, że wizyty pacjentów z grupy standardowej opieki były rzadsze niż pacjentów z grupy przyjmującej dodatkowo ewolokumab. Co więcej, w początkowych kontrolowanych badaniach prowadzonych z zaślepieniem nie stwierdzono różnic w zakresie występowania neuropoznawczych zdarzeń niepożądanych. Nie uważa się, że stosowanie ewolokumabu wiąże się z ryzykiem w tym zakresie,

lecz jest to analizowane w trwającym obecnie badaniu EBBINGHAUS (~2000 pacjentów).

W badaniach raportowano częstsze występowania poziomu kinazy kreatynowej $> 5 \times$ GGN w grupie opieki standardowej w porównaniu do grupy ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową (RR=0,50 [95% CI: 0,26; 0,98], RD=-0,01 [95% CI: -0,01; 0,0003], NNT=na).

Tab. 123. Ocena bezpieczeństwa EVO + SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane ogółem (badania OSLER 1 i OSLER 2).

Punkt końcowy	EVO+SoC, N=2 976, n (%)	SoC, N=1 489, n (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
ZN łącznie	2060 (69,2)	965 (64,8)	1,07 [1,02; 1,12]	0,04 [0,01; 0,07]	22 [13; 67]
Ciężkie ZN	222 (7,5)	111 (7,5)	1,00 [0,80; 1,25]	0,0001 [-0,02; 0,02]	na
ZN prow. do przerw. EVO	71 (2,4)	0 (0,0)	71,57 [4,44; 1154,58]	0,02 [0,02; 0,03]	41 [33; 54]
ZN związane z mięśniami	190 (6,4)	90 (6,0)	1,06 [0,83; 1,35]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
ZN w miejscu wstrzyknięcia	129 (4,3)	0 (0,0)	129,63 [8,07; 2082,13]	0,04 [0,04; 0,05]	23 [19; 27]
ZN w miejscu wstrzyknięcia pow. przerw. leczenia	6 (0,2)	0 (0,0)	6,51 [0,37; 115,42]	0,002 [0,0001; 0,004]	496 [254; 10124]
ZN neurorozpoznawcze	27 (0,9)	4 (0,3)	3,38 [1,18; 9,63]	0,01 [0,002; 0,01]	156 [93; 480]
ALT/AST > 3 x GGN	31 (1,0)	18 (1,2)	0,86 [0,48; 1,54]	-0,002 [-0,01; 0,005]	na
Kinaza kreatynowa > 5 x GGN	17 (0,6)	17 (1,1)	0,50 [0,26; 0,98]	-0,01 [-0,01; 0,0003]	na
Obecność przeciwciał wiążących	9 (0,3)	4 (0,3)	1,13 [0,35; 3,65]	0,0003 [-0,003; 0,004]	na
Obecność przeciwciał neutralizujących	0 (0,0)	0 (0,0)	na	0,00 [-0,001; 0,001]	na

6.4.2.2 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ w grupie ewolokumabu

Ból stawów, ból głowy, ból kończyn, zmęczenie, wymioty oraz ból szyi występowały częściej w grupie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu do grupy opieki standardowej (odpowiednio: RR=1,43 [95% CI: 1,03; 1,97], RD=0,01 [95% CI: 0,002; 0,03], NNH_{11,1 mies.}=72 [95% CI: 39; 479]; RR=1,66 [95% CI: 1,12; 2,45], RD=0,01 [95% CI: 0,004; 0,02], NNH_{11,1 mies.}=70 [95% CI: 41; 238]; RR=1,55 [95% CI: 1,04; 2,29], RD=0,01 [95% CI: 0,002; 0,02], NNH_{11,1 mies.}=84 [95% CI: 46; 502]; RR=2,77 [95% CI: 1,60; 4,78], RD=0,02 [95% CI: 0,01; 0,03], NNH_{11,1 mies.}=56 [95% CI: 39; 99]; RR=2,30 [95% CI: 1,16; 4,55], RD=0,01 [95% CI: 0,003; 0,01], NNH_{11,1 mies.}=114 [95% CI: 67; 374]; RR=2,50 [95% CI: 1,04; 6,00], RD=0,01 [95% CI: 0,001; 0,01], NNH_{11,1 mies.}=165 [95% CI: 91; 812]).

Zasinienie, rumień i ból w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej w grupie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu do grupy opieki standardowej, przy czym należy zauważyć, że zdarzenia te raportowano wyłącznie w grupie pacjentów przyjmujących ewolokumab – w grupie opieki standardowej nie wstrzykiwano żadnego z leków (odpowiednio: RR=38,54 [95% CI: 2,37; 626,86], RD=0,01 [95% CI: 0,01; 0,02], NNH_{11,1 mies.}=78 [95% CI: 59; 116]; RR=35,54 [95% CI: 2,18; 578,89], RD=0,01 [95% CI: 0,01; 0,02], NNH_{11,1 mies.}=85 [95% CI: 63; 128]; RR=33,53 [95% CI: 2,06; 546,91], RD=0,01 [95% CI: 0,01; 0,01], NNH_{11,1 mies.}= 90 [95% CI: 66; 139]).

Tab. 124. Ocena bezpieczeństwa EVO + SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ w grupie ewolokumabu (badania OSLER-1 i OSLER-2).

Punkt końcowy	EVO + SoC, N=2976, n (%)	SoC, N=1489, n (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zapalenie nosogardzieli	280 (9,4)	140 (9,4)	1,00 [0,82; 1,21]	0,0001 [-0,02; 0,02]	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	160 (5,4)	71 (4,8)	1,13 [0,86; 1,48]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
Ból stawów	137 (4,6)	48 (3,2)	1,43 [1,03; 1,97]	0,01 [0,002; 0,03]	72 [39; 479]
Ból pleców	124 (4,2)	55 (3,7)	1,13 [0,83; 1,54]	0,005 [-0,01; 0,02]	na
Ból głowy	106 (3,6)	32 (2,1)	1,66 [1,12; 2,45]	0,01 [0,004; 0,02]	70 [41; 238]
Grypa	106 (3,6)	45 (3,0)	1,18 [0,84; 1,66]	0,01 [-0,01; 0,02]	na
Kaszel	105 (3,5)	48 (3,2)	1,09 [0,78; 1,53]	0,003 [-0,01; 0,01]	na
Ból kończyn	99 (3,3)	32 (2,1)	1,55 [1,04; 2,29]	0,01 [0,002; 0,02]	84 [46; 502]
Ból mięśni	89 (3,0)	43 (2,9)	1,04 [0,72; 1,48]	0,001 [-0,01; 0,01]	na
Zmęczenie	83 (2,8)	15 (1,0)	2,77 [1,60; 4,78]	0,02 [0,01; 0,03]	56 [39; 99]
Zakażenie dróg moczowych	83 (2,8)	34 (2,3)	1,22 [0,82; 1,81]	0,01 [-0,005; 0,01]	na
Biegunka	81 (2,7)	27 (1,8)	1,50 [0,98; 2,31]	0,01 [0,0001; 0,02]	110 [55; 7451]
Skurcze mięśni	73 (2,5)	29 (1,9)	1,26 [0,82; 1,93]	0,01 [-0,004; 0,01]	na
Choroba zwyrodnieniowa stawów	72 (2,4)	24 (1,6)	1,50 [0,95; 2,37]	0,01 [-0,0004; 0,02]	na
Ból mięśniowo-szkieletowy	62 (2,1)	30 (2,0)	1,03 [0,67; 1,59]	0,001 [-0,01; 0,01]	na
Zawroty głowy (dizziness)	56 (1,9)	26 (1,7)	1,08 [0,68; 1,71]	0,001 [-0,01; 0,01]	na
Nudności	53 (1,8)	15 (1,0)	1,77 [0,9999; 3,13]	0,01 [0,001; 0,01]	129 [68; 1274]
Ból jamy ustnej i gardła	47 (1,6)	20 (1,3)	1,18 [0,70; 1,98]	0,002 [-0,01; 0,01]	na
Wymioty	46 (1,5)	10 (0,7)	2,30 [1,16; 4,55]	0,01 [0,003; 0,01]	114 [67; 374]
Zapalenie żołądka i jelit	44 (1,5)	12 (0,8)	1,83 [0,97; 3,46]	0,01 [0,0004; 0,01]	148 [76; 2238]

Punkt końcowy	EVO + SoC, N=2976, n (%)	SoC, N=1489, n (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Bezsennaść	44 (1,5)	16 (1,1)	1,38 [0,78; 2,43]	0,004 [-0,003; 0,01]	na
Wysypka	43 (1,4)	12 (0,8)	1,79 [0,95; 3,39]	0,01 [0,0001; 0,01]	156 [79; 6931]
Zaparcia	40 (1,3)	11 (0,7)	1,82 [0,94; 3,54]	0,01 [0,0001; 0,01]	165 [82; 19857]
Refluks żołądkowo-przełykowy	40 (1,3)	19 (1,3)	1,05 [0,61; 1,81]	0,001 [-0,01; 0,01]	na
Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	38 (1,3)	0 (0,0)	38,54 [2,37; 626,86]	0,01 [0,01; 0,02]	78 [59; 116]
Ból w klatce piersiowej (niesercowy)	36 (1,2)	15 (1,0)	1,20 [0,66; 2,19]	0,002 [-0,004; 0,01]	na
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	35 (1,2)	0 (0,0)	35,54 [2,18; 578,89]	0,01 [0,01; 0,02]	85 [63; 128]
Stłuczenie	34 (1,1)	14 (0,9)	1,22 [0,65; 2,26]	0,002 [-0,004; 0,01]	na
Cukrzyca	34 (1,1)	11 (0,7)	1,55 [0,79; 3,04]	0,004 [-0,002; 0,01]	na
Ból w miejscu wstrzyknięcia	33 (1,1)	0 (0,0)	33,53 [2,06; 546,91]	0,01 [0,01; 0,01]	90 [66; 139]
Napięcie mięśni	33 (1,1)	12 (0,8)	1,38 [0,71; 2,66]	0,003 [-0,003; 0,01]	na
Ból brzucha	32 (1,1)	12 (0,8)	1,33 [0,69; 2,58]	0,003 [-0,003; 0,01]	na
Niepokój	32 (1,1)	11 (0,7)	1,46 [0,74; 2,88]	0,003 [-0,002; 0,01]	na
Ból górnej części brzucha	31 (1,0)	11 (0,7)	1,41 [0,71; 2,80]	0,003 [-0,003; 0,01]	na
Niestrawność	31 (1,0)	14 (0,9)	1,11 [0,59; 2,08]	0,001 [-0,01; 0,01]	na
Duszność	31 (1,0)	11 (0,7)	1,41 [0,71; 2,80]	0,003 [-0,003; 0,01]	na
Obrzęk obwodowy	31 (1,0)	10 (0,7)	1,55 [0,76; 3,16]	0,004 [-0,002; 0,01]	na
Zawroty głowy (vertigo)	31 (1,0)	10 (0,7)	1,55 [0,76; 3,16]	0,004 [-0,002; 0,01]	na
Ból szyi	30 (1,0)	6 (0,4)	2,50 [1,04; 6,00]	0,01 [0,001; 0,01]	165 [91; 812]
Zachorowania grypopodobne	29 (1,0)	13 (0,9)	1,12 [0,58; 2,14]	0,001 [-0,005; 0,01]	na

6.4.2.3 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Zdarzenia sercowo-naczyniowe łącznie, MACE^{###}, rewaskularyzacja wieńcowa oraz przemijający napad niedokrwienności raportowano częściej w grupie opieki standardowej w porównaniu do grupy ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową (odpowiednio: RR=0,47 [95% CI: 0,28; 0,77], RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,003], NNH=na; RR=0,47 [95% CI: 0,28; 0,78], RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,003], NNH=na; RR=0,44 [95% CI: 0,22; 0,88], RD= -0,01 [95% CI: -0,01; -0,0004], NNH=na oraz RR=0,10 [95% CI: 0,01; 0,86], RD=-0,003 [95% CI: -0,01; -0,00001], NNH=na).

Na podstawie parametru RR stwierdzono większą częstotliwość występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych w grupie opieki standardowej w porównaniu do grupy ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową (RR=0,29 [95% CI: 0,08; 0,98], RD=-0,003 [95% CI: -0,01; 0,0004], NNH=na).

^{###} MACE – złożony punkt końcowy (post hoc): zgon, duże zdarzenia wieńcowe, duże zdarzenia mózgowo-naczyniowe.

Tab. 125. Ocena bezpieczeństwa EVO + SoC vs SoC. Zdarzenia sercowo-naczyniowe (badania OSLER-1 i OSLER-2).

Punkt końcowy	EVO + SoC (N=2976) n (%)	SoC (N=1489) n (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia sercowo-naczyniowe łącznie	29 (0,95)	31 (2,18)	0,47 [0,28; 0,77]	-0,01 [-0,02; -0,003]	na
MACE	28 (0,95)	30 (2,11)	0,47 [0,28; 0,78]	-0,01 [-0,02; -0,003]	na
Zgony łącznie	4 (0,14)	6 (0,41)	0,33 [0,09; 1,18]	-0,003 [-0,01; 0,001]	na
Zgony z przyczyny sercowo-naczyniowej lub nieznaney	4 (0,1)	3 (0,2)	0,67 [0,15; 2,98]	-0,001 [-0,003; 0,002]	na
Zgony z przyczyny innej niż sercowo-naczyniowa	0 (0,0)	3 (0,2)	0,07 [0,00; 1,38]	-0,002 [-0,005; 0,0005]	na
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji	1 (0,03)	1 (0,07)	0,50 [0,03; 7,99]	-0,0003 [-0,002; 0,001]	na
Zdarzenia wieńcowe	22 (0,75)	18 (1,30)	0,61 [0,33; 1,14]	-0,005 [-0,01; 0,002]	na
Zawał mięśnia sercowego	9 (0,3)	5 (0,3)	0,90 [0,30; 2,68]	-0,0003 [-0,004; 0,003]	na
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	3 (0,1)	3 (0,2)	0,50 [0,10; 2,48]	-0,001 [-0,004; 0,002]	na
Rewaskularyzacja wieńcowa	15 (0,5)	17 (1,1)	0,44 [0,22; 0,88]	-0,01 [-0,01; -0,0004]	na
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	4 (0,14)	7 (0,47)	0,29 [0,08; 0,98]	-0,003 [-0,01; 0,0004]	na
Udar	3 (0,1)	2 (0,1)	0,75 [0,13; 4,49]	-0,0003 [-0,003; 0,002]	na
Przemijający napad niedokrwienny	1 (0,0)	5 (0,3)	0,10 [0,01; 0,86]	-0,003 [-0,01; -0,00001]	na

MACE – złożony punkt końcowy (post hoc): zgon, duże zdarzenia wieńcowe, duże zdarzenia mózgowo-naczyniowe.

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

6.4.3 Raporty dotyczące bezpieczeństwa

[Redacted text block containing multiple paragraphs of safety reports, all content obscured by black bars.]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



7 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ewolokumab z ezetymibem w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną. Dodatkowo, zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami RUTHERFORD i ENHANCE uniemożliwiły przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego.

Wyniki w grupach placebo raportowane w badaniach klinicznych RUTHERFORD i ENHANCE różniły się znacznie - w badaniu ENHANCE w grupie placebo obserwowano znaczne zmiany poziomu lipidów względem wartości początkowych, co może być wynikiem zastosowanego przed badaniem 6-tygodniowego okresu wstępnego, podczas którego chorzy nie przyjmowali żadnych leków obniżających poziom lipidów, natomiast w badaniach RUTHERFORD (brak okresu wstępnego) zmiany te były niewielkie. Ponadto, w badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 62-64% pacjentów w grupie ewolokumabu i placebo oprócz statyn przyjmowało ezetymib. Wyjściowe wartości poziomu lipidów w badaniach RUTHERFORD i ENHANCE różniły się znacznie na skutek wspomnianego wcześniej okresu wstępnego zastosowanego jedynie w badaniu ENHANCE (wyjściowe stężenie LDL-C w badaniu ENHANCE wynosiło średnio ok. 8 mmol/l, a w badaniach RUTHERFORD - ok. 4 mmol/l). Ponadto, w badaniach zastosowano różne pierwszorzędowe cele badania (% zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych w badaniach RUTHERFORD vs zmiana średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych od wartości początkowych w badaniu ENHANCE) i inne okresy obserwacji (12 tyg. vs 24 mies.). Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w postaci zmian procentowych parametrów względem wartości wyjściowych – brak możliwości porównania wobec zidentyfikowanych różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy badaniami RUTHERFORD i ENHANCE.

Mając na uwadze szereg różnic w metodyce badań RUTHERFORD oraz ENHANCE, tj. inne pierwszorzędowe cele badania, inna charakterystyka wyjściowa pacjentów, inne terapie w momencie randomizacji, 6-tygodniowy okres wstępny w badaniu ENHANCE, inne okresy obserwacji oraz sposób raportowania wyników (% zmiana względem wartości początkowych) przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego obarczone byłoby bardzo dużym błędem.

W związku z powyższym, przeprowadzono jedynie analizę jakościową, tj. zestawiono wyniki leczenia w obu grupach. Wydaje się, że o skuteczności stosowania ewolokumabu w porównaniu z ezetymibem można bardziej wiarygodnie wnioskować np. z bezpośredniego porównania EVO vs EZE przeprowadzonego wśród pacjentów z hipercholesterolemią stosujących statyny o umiarkowanej lub wysokiej intensywności działania (wyniki badania LAPLACE-2).

Analizę kliniczną przeprowadzono w zasadniczej części w oparciu o opublikowane dane z randomizowanych badań klinicznych, które obejmowały populację szerszą niż

wnioskowana. Z powodu braku badań w dedykowanych populacjach do analizy włączono badania w określonym wskazaniu bez ograniczeń dodatkowych, tj. bez ograniczania się do wyjściowego LDL-C ≥ 160 mg/dl (we wszystkich wskazaniach) i/lub występowania u pacjentów zdarzeń sercowo-naczyniowych (we wskazaniach: SP i SI + SP). Analizy w docelowej populacji chorych, tj. z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniach sercowo-naczyniowych (w przypadku hipercholesterolemii i nietolerancji statyn) przeprowadzono jedynie dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany poziomu LDL-C na podstawie danych nieopublikowanych. Z powodu niewielkiej liczebności subpopulacji, w których występowały oba precyzyjne określone czynniki, nie przeprowadzono analizy jakościowej. Należy podkreślić, że wyniki uzyskane w analizie pełnej populacji chorych są spójne z wynikami dla analizowanych subpopulacji, zgodnych z wnioskiem refundacyjnym.

Ponadto poziom stężenia LDL-C badano trzema różnymi metodami: obliczeniową (z formuły Friedewalda), metodą złożoną/refleksyjną (poziom LDL-C był obliczony albo uzyskany metodą ultrawierowania, jeśli obliczone stężenie LDL-C wynosiło < 40 mg/dl lub poziom triglicerydów wynosił > 400 mg/dl) lub przy pomocy ultrawierowania. Oznaczanie LDL-C poprzez ultrawierowanie surowicy jest metodą najdokładniejszą, ale bardzo rzadko stosowaną w praktyce klinicznej, dlatego preferowana jest analiza danych z zakresu zmiany poziomu LDL-C uzyskanego przy metody obliczeniowej. W przypadku braku takiej możliwości porównywano ze sobą wyniki uzyskane różnymi metodami. Wyniki uzyskane metodą obliczeniową, ultrawierowania i złożoną są spójne i bardzo do siebie zbliżone, zatem ich łączenie w metaanalizach i porównywanie nie stanowi dużego ograniczenia analizy.

We wskazaniu SI + SP porównywano skuteczność ewolokumabu i ezetymibu m.in. w pełnej populacji chorych z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn. Nie opracowano jednak jednej ogólnie przyjętej definicji nietolerancji statyn. Według najnowszej odnalezionej definicji (stanowisko Międzynarodowego Forum Ekspertów Lipidowych z 2015 r.¹⁶) nietolerancją statyn nazywa się nietolerancję co najmniej 2 statyn, w tym co najmniej 1 w najniższej średniej dawce i co najmniej 1 statyny niezależnie od dawki. Szersze omówienie problemu znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹ Nietolerancję statyn w badaniu GAUSS-1²⁷ zdefiniowano jako niezdolność do tolerowania 1 statyny w jakiegokolwiek dawce lub zwiększenia dawki statyny powyżej tygodniowych dawek maksymalnych: rozuwastatyna 35 mg, atorwastatyna 70 mg, symwastatyna 140 mg, prawastatyna 140 mg, lowastatyna 140 mg, lub fluwastatyna 280 mg z powodu silnych bóli mięśniowych (ból, bolesność, osłabienie lub skurcze) lub miopatii (ból mięśni i podwyższona kinaza keratynowa) w powiązaniu z ustaniem dolegliwości po odstawieniu statyny. Definicja ta nie pokrywa się z definicją proponowaną przez Międzynarodowe Forum Ekspertów Lipidowych, co jest ograniczeniem analizy. Z charakterystyki populacji włączonej do badania GAUSS-1 wynika jednak, że u 75% pacjentów w ramionach analizowanych ramionach stwierdzono nietolerancję co najmniej 2 statyn

(patrz rozdz. 4.2.3.4). Ponadto w badaniu nie analizowano skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w dawce 140 mg co dwa tygodnie (zgodnej z wnioskiem refundacyjnym). Badanie GAUSS-1 włączono jedynie do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w dawce 420 mg Q4W w porównaniu z ezetymibem, którą prowadzono jako umocnienie dowodów. Należy zaznaczyć, że wśród chorych z nietolerancją statyn włączonych do analizy, u większości stwierdzono nietolerancję co najmniej 3 statyn.

Dodatkowym ograniczeniem w przypadku badania GAUSS-1 był brak zaślepienia w ramieniu ezetymibu, który występował również w innym badaniu drugiej fazy – MENDEL-1 włączonym dodatkowo do analizy bezpieczeństwa. Oba badania (biorąc pod uwagę ramiona włączone do analizy) charakteryzowały się jednak stosunkowo małą liczebnością populacji.

W badaniach nie oceniano twardych punktów końcowych (m.in. częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych). Należy jednak podkreślić, że obniżenie stężenia LDL z użyciem statyn i leków innych niż statyny ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru. Według danych pochodzących z metaanalizy 26 badań randomizowanych (90 056 chorych) obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.²⁸ Wyniki dedykowanych badań dla ewolokumabu są spodziewane w 2017 r. Stąd, LDL jako zastępczy punkt końcowy jest dobrym surogatem ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego i nie może być interpretowany jako parametr laboratoryjny bez istotnego znaczenia klinicznego (patrz rozdz. 8).

Ograniczeniem w przypadku większości badań włączonych do analizy jest krótki czas ich trwania (przeważnie 12 tygodni), a w przypadku badań drugiej fazy niewielka liczebność prób. Ponadto w ocenie skuteczności ewolokumabu w SP na koniec badania metaanalizowano ze sobą wyniki 12-tygodniowych obserwacji (badania LAPLACE(TIMI)-1 i LAPLACE-2) z wynikami 52-tygodniowej obserwacji (badanie DESCARTES), jednak w związku z wspomnianym już stałym efektem ewolokumabu w zakresie redukcji LDL-C różnica w horyzoncie czasowym obserwacji nie powinna wpłynąć w istotny sposób na wyniki porównań.

W głównej części analizy nie uwzględniono danych z badań randomizowanych OSLER-1 i OSLER-2 ze względu na odmienną grupę kontrolną (opieka standardowa zamiast placebo lub ezetymib). Po upływie okresu randomizowanego, tj. 56 tygodni w badaniu OSLER-1 i 48 tygodni w badaniu OSLER-2, pacjenci przyjmowali ewolokumab w otwartym i nierandomizowanym badaniu klinicznym.

W analizie skuteczności w przypadku niektórych punktów końcowych występowała heterogeniczność pomiędzy badaniami. W przypadku, gdy badania charakteryzowały się

dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 w zakresie 50-90%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku $I^2 > 90\%$ wyniki analizowano w podgrupach (nie metaanalizowano).

W ocenie bezpieczeństwa wyniki wszystkich badań metaanalizowano łącznie pomimo różnic między badaniami takich jak charakterystyka wyjściowa pacjentów, liczba, rodzaj i dawkowanie terapii towarzyszących, horyzont czasowy w porównaniu EVO vs PLA (52 tygodnie w badaniu DESCARTES vs 12 tygodni w pozostałych badaniach), liczebność poszczególnych ramion itp., przyjmując założenie o co najmniej identycznym kierunku efektu, który jest niezależny od wymienionych czynników. W badaniu LAPLACE porównywana EZE z EVO łącznie dla wszystkich podgrup, tj. niezależnie od stosowanej dawki statyn, które były różne w różnych grupach (w grupie EVO wszystkie dawki; w grupie EZO dawka atorwastatyny 10 mg i 80 mg).

W przypadku heterogeniczności mieszczącej się w zakresie 50%-90%, podobnie jak w analizie skuteczności, stosowano model efektów losowych. W celu uwzględnienia pełnego profilu bezpieczeństwa w analizie uwzględniono także skumulowane dane z przedłużonych obserwacji oraz dane z raportów przedrejestracyjnych.

8 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 1 kwietnia 2015 r. zidentyfikowano 8 randomizowanych badań klinicznych oraz dodatkowo 3 randomizowane badania kliniczne dodatkowo włączone do analizy bezpieczeństwa. W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego w analizie uwzględniono także przedłużone obserwacje badań oraz raporty dotyczące bezpieczeństwa. Wyniki przedłużonych obserwacji dostarczają dodatkowych dowodów szczególnie w kontekście długoterminowego bezpieczeństwa ewolokumabu w analizowanych populacjach chorych.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych, włączonych do głównej części analizy jest wysoka – 6 z 8 badań włączonych do głównej części przeglądu oceniono na 5 punktów w 5-stopniowej skali Jadad. Jakość 2 pozostałych badań oceniono na 3 i 4 punkty. Przyczyną obniżenia oceny w przypadku badania ENHANCE był brak opisu metody zaślepienia, a w badaniu GAUSS-1 brak zaślepienia w przypadku stosowania ezetymibu.

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ewolokumab z ezetymibem w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej, a zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami RUTHERFORD i ENHANCE (m.in. inne terapie w momencie randomizacji, inne okresy obserwacji, inne pierwszorzędowe cele badania, inna charakterystyka wyjściowa pacjentów) uniemożliwiły przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego (zestawiono jedynie wyniki leczenia w grupie ewolokumabu i ezetymibu - analiza jakościowa).

Analiza jakościowa dla porównania ewolokumabu z ezetymibem w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną wskazuje na przewagę ewolokumabu, ale z powodu ograniczeń metodycznych należy ją interpretować ostrożnie. Wydaje się, że o bezpośredniej przewadze ewolokumabu nad ezetymibem można bardziej wiarygodnie i jednoznacznie wnioskować na podstawie badania LAPLACE-2 u chorych z hipercholesterolemią wielogenową.

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg co 2 tygodnie oraz 420 mg co 4 tygodnie powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C (pierwszorzędowy punkt końcowy) względem wartości początkowych w porównaniu do placebo i ezetymibu we wszystkich analizowanych wskazaniach, tj. w leczeniu hipercholesterole-

mii rodzinnej z utrzymującym się poziomem cholesterolu LDL pomimo intensywnej terapii statynami, hipercholesterolemii z utrzymującym się poziomem cholesterolu LDL pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym oraz hipercholesterolemii z utrzymującym się poziomem cholesterolu LDL w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Stosowanie ewolokumabu pozwala uzyskać dodatkową redukcję LDL-C o 75% w porównaniu z kontynuacją leczenia statynami w monoterapii. Stężenie LDL-C na poziomie docelowym dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (LDL-C <70 mg/dl) może być osiągnięte nawet u 95% chorych.

Dodatkowo, wykazano istotną statystycznie przewagę stosowania ewolokumabu w przypadku innych parametrów lipidowych, tj. wzrostu poziomu HDL-C oraz redukcji stężenia TC, nie-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, Lp(a) i wolnego PCSK9 w porównaniu do komparatorów. Korzystne działanie ewolokumabu wykazano również dla poziomu VLDL-C, TG i ApoA1, jednak w przypadku niektórych porównań i okresów obserwacji wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Niemniej jednak, w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie raportowano przewagi placebo lub ezetymibu nad ewolokumabem.

Analizę skuteczności w zasadniczej części przeprowadzono w pełnych populacjach włączonych do badań (analizowano dawki zgodne z ChPL) nie ograniczając się do chorych z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl i po zdarzeniach sercowo-naczyniowych w przypadku hipercholesterolemii i nietolerancji statyn). [REDACTED]

[REDACTED]



Oprócz spójności wyników potwierdzających skuteczność ewolokumabu w specyficznych subpopulacjach chorych, długofalową ocenę skuteczności ewolokumabu w leczeniu hipercholesterolemii potwierdzają wyniki przedłużonych obserwacji z badań randomizowanych – patrz poniżej.

W badaniach OSLER-1 i OSLER-2 po pierwszych 12 tygodniach obserwacji wykazano, że stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C, nie-HDL-C, ApoB, TC, TG i Lp(a) oraz istotnie statystycznie większy wzrost stężenia HDL-C i ApoA1 w porównaniu do grupy opieki standardowej.

Tab. 128. EVO + SoC vs SoC - zmiana parametrów lipidowych od wartości wyjściowych do 12 tygodni obserwacji w badaniach OSLER-1 i OSLER-2 (Sabatine 2015).

Punkt końcowy	EVO+SoC vs SoC, WMD [95% CI]	p
LDL-C	-61% [-63; -59]*	<0,001
LDL-C	-73 mg/dl [-76; -71]	<0,001
nie-HDL-C	-52% [bd]	<0,001
ApoB	-47,3% [bd]	<0,001
TC	-36,1% [bd]	<0,001
TG	-12,6% [bd]	<0,001
Lp(a)	-25,5% [bd]	<0,001
HDL-C	+7,0% [bd]	<0,001
ApoA1	+4,2% [bd]	<0,001

* -58,4%, tj. -70,5 mg/dl (p<0,001) po 48 tyg.

Wyniki badań OSLER-1 i OSLER-2 po 12 tygodniach obserwacji są spójne z wynikami otrzymanymi w badaniu OSLER po 52 tygodniach obserwacji (mniejsza liczebność populacji, ale dłuższy okres obserwacji w porównaniu do OSLER-1 + OSLER-2) – patrz poniżej. Co więcej, redukcja poziomu LDL-C utrzymywała się przez ponad 2 lata obserwacji: -54% po 52 tyg. obserwacji i -52% po 124 tyg. obserwacji.

Tab. 129. EVO 420 mg QM + SoC vs SoC - % zmiana parametrów lipidowych od wartości wyjściowych do 52 tygodni obserwacji w badaniu OSLER (Koren 2014), cz. 1.

Punkt końcowy	EVO+SoC, N=736 średnia (SD)	SoC, N=368 średnia (SD)	WMD [95% CI]	p
LDL-C (ultrawierowanie)	-52,1 (24,4)	-2,5 (24,9)	-49,60 [-52,70; -46,50]	<0,00001
LDL-C (metoda obliczeniowa)	-55,0 (24,4)	-3,2 (24,9)	-51,80 [-54,90; -48,70]	<0,00001
TC	-32,9 (19,0)	-1,2 (17,3)	-31,70 [-33,94; -29,46]	<0,00001

Punkt końcowy	EVO+SoC, N=736 średnia (SD)	SoC, N=368 średnia (SD)	WMD [95% CI]	p
nie-HDL-C	-46,4 (21,7)	-2,4 (23,0)	-44,00 [-46,82; -41,18]	<0,00001
TC/HDL-C	-37,4 (19,0)	-2,9 (23,0)	-34,50 [-37,22; -31,78]	<0,00001
ApoB	-42,5 (19,0)	-3,7 (19,2)	-38,80 [-41,19; -36,41]	<0,00001
ApoB/ApoA1	-44,4 (21,7)	-3,0 (23,0)	-41,40 [-44,22; -38,58]	<0,00001
HDL-C	9,0 (19,0)	3,6 (17,3)	5,40 [3,16; 7,64]	<0,00001
ApoA1	4,6 (13,6)	0,3 (13,4)	4,30 [2,61; 5,99]	<0,00001



Tym samym oceniany w badaniach dla ewolokumabu surogat (LDL-C) jest adekwatnym punktem końcowym, na podstawie którego można wnioskować o klinicznej wartości leku, bez konieczności wstrzymywania procesów rejestracyjnych i refundacyjnych do czasu uzyskanie wyników z długofalowych obserwacji.

Zgodnie z wynikami badań OSLER-1 i OSLER-2 zdarzenia sercowo-naczyniowe łącznie, MACE (złożony punkt końcowy *post hoc*: zgon, duże zdarzenia wieńcowe, duże zdarzenia mózgowo-naczyniowe), rewaskularyzacja wieńcowa oraz przemijający napad niedokrwienny występowały istotnie statystycznie częściej w grupie opieki standardowej w porównaniu do grupy ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową. Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych w grupie opieki standardowej w porównaniu do grupy ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową, jednak wynik RD nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (patrz rozdz. 6.4.2.3).

Wskazania refundacyjne obejmują chorych z wysokim poziomem LDL-C i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, niedostatecznie kontrolowanych statynami lub z nietolerancją statyn. Wszyscy ci pacjenci mogą odnieść korzyści z dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C (i ryzyka sercowo-naczyniowego). Pacjenci niedostatecznie kontrolowani statynami lub wykazujący nietolerancję na tę grupę leków mogą co prawda stosować inne leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi, tj. fibraty, leki wiążące kwasy żółciowe czy inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib). Stosowanie

tych leków związane jest jednak z redukcją poziomu LDL-C jedynie o 5-25%^{31,32}, przy czym największą redukcję obserwowano przy użyciu leków wiążących kwasy żółciowe, które nie są w Polsce refundowane (Vasosan P, [*Colestyraminum*] uzyskał jedynie zgodę Prezesa AOTM na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta).³³

Zastosowanie ewolokumabu w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych chorych z utrzymującym się poziomem LDL-C pomimo terapii statynami spowoduje dalszą redukcję poziomu LDL-C, przynosząc choremu, m.in. zgodnie z wynikami badania IMPROVE-IT, korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z kolei zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych spowoduje redukcję kosztów medycznych (hospitalizacji, wizyt specjalistycznych, leków itp.) oraz kosztów odległych i pośrednich związanych z utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub przedwczesnej niezdolności do pracy (zwolnienia lekarskie, renty, emerytury, opieka sprawowana nad chorymi przez bliskich). W tym kontekście, brak refundacji ewolokumabu będzie skutkował utrzymywaniem się straty z perspektywy społecznej, zarówno pod względem zdrowotnym, jak i ekonomicznym.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, co niewątpliwie spowoduje wzrost satysfakcji pacjentów. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z hipercholesterolemią, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej. Dostęp do terapii ewolokumabem będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym alternatywę dla aktualnie dostępnego, mniej skutecznego leczenia statynami i ezetymibem.

9 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

SKUTECZNOŚĆ

Poniżej przedstawiono kluczowe i reprezentacyjne wyniki analizy skuteczności ewolokumabu 140 mg Q2W w porównaniu z placebo i ezetymibem dla pełnych populacji po 10-12 tygodniach (średnia arytmetyczna z tygodni 10 i 12), które lepiej oddają uśredniony efekt terapii w czasie. Wyniki przedstawiono dla stężenia LDL-C (pierwszorzędowy punkt końcowy) uzyskiwanego metodą obliczeniową, która odpowiada metodzie wykorzystywanej w praktyce klinicznej.

Skuteczność EVO vs PLA w FH (pełna populacja: EVO 140 mg Q2W + STA +/- EZE vs PLA Q2W + STA +/- EZE) – porównanie bezpośrednie (RUTHERFORD-2):



- stosowanie EVO wiązało się ponadto z osiągnięciem istotnie statystycznie większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (67% pacjentów) i powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, TG i Lp(a) oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C i ApoA1 względem wartości początkowych w porównaniu do PLA.

Skuteczność EVO vs EZE w FH (EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE [badanie RUTHERFORD-2] oraz EZE + STA vs PLA + STA [badanie ENHANCE – wyniki po 24 miesiącach]):

- nie przeprowadzono ilościowego porównania pośredniego ze względu na różnice pomiędzy badaniami (m.in. inne terapie w momencie randomizacji, inne okresy obserwacji, inne pierwszorzędowe cele badania, inna charakterystyka wyjściowa pacjentów);
- w badaniu RUTHERFORD-2 w grupie EVO (EVO + STA +/- EZE) obserwowano o 60,1% większą redukcję LDL-C niż w grupie kontrolnej (PLA + STA +/- EZE), podczas gdy w badaniu ENHANCE analogiczna różnica ta wynosiła 16,5% dla porównania EZE + STA vs STA.

Analiza jakościowa dla porównania ewolokumabu z ezetymibem w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną wskazuje na przewagę ewolokumabu, ale z powodu ograniczeń metodycznych należy ją interpretować ostrożnie. Wydaje się, że o bezpośredniej przewadze ewolokumabu nad ezetymibem można bardziej wiarygodnie i jednoznacznie wnioskować na podstawie badania LAPLACE-2 u chorych z hipercholesterolemią wielogenową.


Skuteczność EVO vs PLA w SP (pełna populacja; EVO 140 mg Q2W + STA vs PLA Q2W + STA; wyniki łączne dla wszystkich statyn stosowanych w badaniu) – porównanie bezpośrednie (LAPLACE-2):

- stosowanie EVO powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C (%) względem wartości początkowych w porównaniu do PLA: WMD=-71,77 [95% CI: -74,41; -68,83], $p < 0,00001$;
- stosowanie EVO wiązało się ponadto z osiągnięciem istotnie statystycznie większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C $< 1,8$ mmol/l (92% pacjentów) i powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, ApoB, TG i Lp(a), TC i VLDL-C oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C względem wartości początkowych w porównaniu do PLA.

Skuteczność EVO vs EZE w SP (pełna populacja pacjentów z hipercholesterolemią leczonych dawkami statyn o umiarkowanej lub wysokiej intensywności); EVO 140 mg Q2W + STA + PLA QD vs PLA Q2W + STA + EZE; wyniki łączne dla wszystkich statyn stosowanych w badaniu) – porównanie bezpośrednie (LAPLACE-2):

- stosowanie EVO powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C (%) względem wartości początkowych w porównaniu do EZE: WMD=-42,65 [95% CI: -47,67; -37,62], $p < 0,00001$;
- stosowanie EVO wiązało się ponadto z osiągnięciem istotnie statystycznie większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C $< 1,8$ mmol/l (91% pacjentów) i powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, ApoB, Lp(a) i TC oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C względem wartości początkowych w porównaniu do EZE;
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany poziomu VLDL-C i TC.

Skuteczność EVO vs EZE w SI + SP (pełna populacja; EVO 140 mg Q2W+PLA QD vs PLA Q2W +EZE) – porównanie bezpośrednie (GAUSS-2):

- 
- stosowanie EVO wiązało się ponadto z osiągnięciem istotnie statystycznie większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C $< 1,8$ mmol/l (46% pacjentów) i powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, Lp(a) i wolnego PCSK9 względem wartości początkowych w porównaniu do EZE;
 - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany poziomu VLDL-C.

Przedstawione wyniki były spójne z analizą wyników badań po 12 tygodniach dla EVO 140 mg Q2W i 420 mg QM oraz po 52 tygodniach dla EVO 420 mg QM.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności ewolokumabu 140 mg Q2W w porównaniu z placebo i ezetymibem dotyczące redukcji poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) dla analizowanych subpopulacji zgodnych z wnioskowanymi wskazaniami – analiza jakościowa.

Skuteczność EVO vs PLA w FH (subpopulacja z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl; EVO 140 mg Q2W + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE) – porównanie bezpośrednie (po 12 tyg.):

[Redacted text]

Skuteczność EVO vs EZE w FH (subpopulacja z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl; EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE oraz EZE + STA vs PLA + STA) – badania RUTHERFORD-2 [wyniki po 12 tyg.] i ENHANCE [wyniki po 24 mies.]:

[Redacted text]

Skuteczność EVO vs PLA w SP (subpopulacja z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; EVO 140 mg Q2W + STA [Redacted] vs PLA Q2W + STA [Redacted] wyniki łączne dla wszystkich statyn stosowanych w badaniu) – porównanie bezpośrednie (po 12 tyg.):

[Redacted text]

Skuteczność EVO vs EZE w SP (subpopulacja z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; EVO 140 mg Q2W + STA + PLA QD [Redacted] vs PLA Q2W + STA + EZE [Redacted] wyniki łączne dla wszystkich statyn stosowanych w badaniu) – porównanie bezpośrednie (po 12 tyg.):

[Redacted text]

Skuteczność EVO vs EZE w SI + SP (subpopulacja z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; EVO 140 mg Q2W + PLA QD [Redacted] vs PLA Q2W + EZE [Redacted] wyniki łączne dla wszystkich statyn stosowanych w badaniu) – porównanie bezpośrednie (po 10-12 tyg.):

Wyniki analizy dla subpopulacji zgodnych ze wskazaniami refundacyjnymi są spójne z wynikami w pełnych populacjach.

W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie raportowano przewagi placebo lub ezetimibu nad ewolokumabem.

Wstępne wyniki przedłużonych obserwacji OSLER-1 i OSLER-2 wskazują, że długotrwałe stosowanie ewolokumabu w celu obniżenia poziomu LDL-C może powodować zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. W analizie eksploracyjnej wykazano, że po 1 roku stosowania ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych uległa redukcji o 53% w porównaniu do grupy przyjmującej tylko opiekę standardową (RR=0,47 [95% CI: 0,28; 0,78, p=0,003, Sabatine et al., 2015), przy czym należy pamiętać o wstępnym charakterze wyników (mała liczba zdarzeń). Wpływ ewolokumabu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zostanie potwierdzony w trwającym obecnie badaniu FOURIER z udziałem 27 500 pacjentów.

BEZPIECZEŃSTWO

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane ogółem, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń łącznie, zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu ewolokumabu, zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu, inne zdarzenia niepożądane.

Bezpieczeństwo EVO vs PLA:

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z miażdżycą naczyń oraz zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia.
- W żadnej z grup nie raportowano występowania przeciwciał neutralizujących. Łącznie raportowano 2 przypadki występowania przeciwciał wiążących w grupie EVO oraz 1 przypadek w grupie PLA (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami).
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu EVO.

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych występujących z częstością od 2 do 5% w ramieniu EVO.
- Spośród innych zdarzeń niepożądanych występujących z częstością <2% w ramieniu ewolokumabu, metaanaliza wyników badań wykazała jedynie istotnie statystycznie częstsze występowanie zapań w grupie EVO niż PLA. [REDACTED]

Bezpieczeństwo EVO vs EZE:

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i EZE w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i EZE w częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia. Podczas prowadzenia badań nie obserwowano przypadków zgonu w grupie EVO 0/1750 (0,0%) i grupie EZE 0/554(0,0%).
- W żadnym badaniu w żadnej z grup nie raportowano występowania przeciwciał neutralizujących i wiążących.

Wyniki metaanalizy wskazują na statystycznie częstsze występowanie bólu kończyn w grupie ewolokumabu w porównaniu do grupy ezetymibu. [REDACTED]

- Wyniki metaanalizy wskazują na częstsze występowanie bólu mięśni w grupie EZE w porównaniu do grupy EVO.
- Wyniki metaanalizy wskazują na częstsze występowanie świądu w grupie EZE w porównaniu do grupy EVO.

10 Wnioski

W Polsce główną przyczyną zgonów są choroby sercowo-naczyniowe, stanowiące aż 49% wszystkich zgonów. Rocznie z tego powodu umiera około 180 000 chorych. Korzyści płynące z redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych i proponowane w związku z tym coraz niższe stężenia LDL-C, nietolerancja statyn przez chorych, a czasami nawet brak skuteczności maksymalnych dawek statyn wiążą się z koniecznością poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych. Ewolokumab to pierwsze, całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne, hamujące aktywność konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9), tj. hamujące aktywność białka ograniczającego zdolność wątroby do usuwania z krwi cholesterolu frakcji LDL.

Ewolokumab skutecznie redukuje poziom cholesterolu LDL u chorych, którzy nie mogą uzyskać odpowiedniego poziomu cholesterolu LDL pomimo intensywnej terapii statynami. W ramach wykonanej analizy klinicznej udowodniono, że ewolokumab w zależności od analizowanej populacji istotnie zmniejsza stężenie LDL od około 55% do 75% w porównaniu z placebo i od około 35% do 50% w porównaniu z leczeniem ezetymibem. Potwierdzono, że dzięki terapii ewolokumabem można uzyskać obniżenie LDL-C poniżej 70 mg/dL aż u 95% pacjentów.

Przedstawione dodatkowe analizy z badań klinicznych, w tym dla grup wysokiego ryzyka, konsekwentnie wskazują na stały i bardzo spójny efekt terapeutyczny w postaci znacznej redukcji poziomu LDL, niezależnie od wyjściowego poziomu i innych zdefiniowanych czynników ryzyka.

Obniżenie stężenia LDL ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru. Potwierdzają to wyniki z przedłużonych obserwacji chorych z badań klinicznych (OSLER-1 i OSLER-2), gdzie wykazano istotnie statyczną przewagę ewolokumabu nad dotychczasowym leczeniem w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych o 53%.

Ewolokumab był dobrze tolerowany przez chorych. Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego, uzupełnionego o dane z długoterminowych obserwacji, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą ewolokumabu są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku. Ponadto, zastosowanie ewolokumabu nie powoduje wystąpienia niekorzystnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w przypadku innych terapii hipolipemizujących (np. miopatii, podwyższenie enzymów wątrobowych) oraz zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z hamowaniem PCSK9 (np. zapalenie wątroby typu C). Nie wykryto żadnych przeciwciał neutralizujących, a przeciwciała wiążące obserwowano w pojedynczych przypadkach. Wyniki metaanaliz zamieszczonych w 2 odnalezionych opracowaniach wtórnych potwierdzają wysoką

skuteczność stosowania ewolokumabu w zakresie zmniejszania poziomu LDL-C w pełnej populacji pacjentów z hipercholesterolemią oraz dobry profil bezpieczeństwa analizowanego leku.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, ewolokumab w skojarzeniu ze statyną lub bez może być uznany za terapię bezpieczną, oferującą znacznie większą korzyść kliniczną w stosunku do kontynuacji leczenia statynami lub ezetymibu.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z hipercholesterolemią. Dostęp do terapii ewolokumabem będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym alternatywę dla aktualnie dostępnego, mniej skutecznego leczenia statynami i ezetymibem. Brak zapewnienia chorym odpowiedniej profilaktyki przyczynia się do wciąż zwiększającej się liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, a tym samym do dalszego obciążania budżetu Państwa.

11 Aneks

11.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 130. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

11.2 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
badania randomizowane włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu		
1	RUTHERFORD-1	Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. <i>Circulation</i> . 2012 Nov 13;126(20):2408-17. Raal F, Stein E, Scott R, Somartne R, Bridges I, Wasserman SM. Reduction of Ldl-C with Pcsk9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD): Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Circulation</i> 126(23): 2781-2782.
2	RUTHERFORD-2	Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD- Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled

Nr	Oznaczenie	Publikacja
3	DESCARTES	<p>trial. <i>Lancet</i>. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.</p> <p>Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. <i>N Engl J Med</i>. 2014 May 8;370(19):1809-19.</p> <p>Blom DJ, Djedjos CS, Tsirtsonis K, Wasserman SM, Scott R, Roth E. Abstract 17005: Effects of Evolocumab Treatment on Serum Adrenal and Gonadal Hormone Levels: Results from the 52week, Phase 3, Doubleblind, Randomized, Placebo-controlled DESCARTES Study. <i>Circulation</i>. 2014; 130: A17005.</p>
4	LAPLACE(TIMI)-1	<p>Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, Hoffman EB, Huang F, Rogers WJ, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. <i>Circulation</i>. 2013 Aug 27;128(9):962-9.</p> <p>Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, Liu T, Mohanavelu S, Hoffman EB, McDonald ST, Abrahamsen TE, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS; LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. <i>Lancet</i>. 2012 Dec 8;380(9858):2007-17.</p> <p>Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, Kim JB, Somaratne R, Huang F, Knusel B, McDonald S, Abrahamsen T, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. Design and rationale of the LAPLACE-TIMI 57 trial: a phase II, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a monoclonal antibody inhibitor of PCSK9 in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. <i>Clin Cardiol</i>. 2012;35(7):385-91.</p> <p>Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). <i>J Am Coll Cardiol</i>. 2014 Feb 11;63(5):430-3.</p> <p>Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Somaratne R, Huang F, Monnavelu S, McDonald ST, Abrahamsen TE, Wassermann SM, Scott R, Sabatine</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
5	LAPLACE-2	<p>MS, 1Brigham and Womens Hosp, Boston, MA, Amgen, Inc, Thousand Oaks, CA, Brigham Womens Hosp, Boston, MA LAPLACE-TIMI 57 Primary Results. <i>Circulation</i> 126(23): 2790-2791.</p> <p>Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somartne R, Hoffman EB, Huang F, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. Abstract 17630: Reduction in Lipoprotein (a) with the PCSK9 Inhibitor AMG145 in Hypercholesterolemic Patients on Background Statin: Results from the LAPLACE-TIMI 57 Trial. <i>Circulation</i> 126(21).</p> <p>Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. <i>Clin Cardiol.</i> 2014 Apr;37(4):195-203.</p> <p>Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. <i>JAMA.</i> 2014 May 14;311(18):1870-82.</p>
6	GAUSS-1	<p>Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, Wasserman SM, Stein EA. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. <i>JAMA.</i> 2012 Dec 19;308(23):2497-506.</p> <p>Sullivan D, Civeira F, Watts GF, Shou MB, Tikkanen MJ, Simons LA, Masana L, Kim JB, Xue A, Stein EA. Intolerance to statins and response to PCSK9 inhibition with AMG 145. <i>European Heart Journal</i> 34((Sullivan D.) Department of Clinical Biochemistry, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia): 135.</p> <p>Sullivan D, Olson A, Scott R, Kim JB, Xue A, Liu T, Wasserman SM, Stein E. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects (GAUSS): Interim Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Circulation</i> 126(23): 2782.</p>
7	GAUSS-2	<p>Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS- Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2014 Jun 17;63(23):2541-8.</p> <p>Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy. <i>Clin Cardiol.</i> 2014 Mar;37(3):131-9.</p> <p>Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 Gauss-2 Study. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 30(10): S79.</p>
badania randomizowane włączone do jakościowego porównania EVO z EZE w FH		
1	ENHANCE	<p>Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. <i>N Engl J Med.</i> 2008 May 1;358(18):1977.</p>
badania randomizowane dodatkowo włączone do analizy bezpieczeństwa ewolokumabu		
1	MENDEL-1	<p>Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, Bolognese M, Wasserman SM. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. <i>Lancet.</i> 2012 Dec 8;380(9858):1995-2006.</p> <p>Koren, M. J., R. Scott, et al. Efficacy and Safety of a Fully Human Monoclonal Antibody against Pcsk9 as Monotherapy for Hypercholesterolemia: Results from the Mendel Study, a Global Phase 2 Trial of AMG 145. <i>Circulation</i> 126(23): 2791.</p>
2	MENDEL-2	<p>Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; MENDEL- Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2014 Jun 17;63(23):2531-40.</p>
3	YUKAWA	<p>Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, Teramoto T. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk--primary results from the phase 2 YUKAWA study. <i>Circ J.</i> 2014;78(5):1073-82.</p>
Badania wtórne		
1	Navarese	<p>Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB Sr, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2015 Jul 7;163(1):40-51.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
2	Zhang	Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. <i>BMC Med.</i> 2015 Jun 23;13:123.
badania otwarte włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa ewolocumabu		
1	OSLER	<p>Koren M, Giugliano RP, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Nelson P, Xu F, Sabatine M. Randomized Comparison of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Long-term Administration of AMG 145 versus Standard of Care in 1104 Patients: 52-week Results from the OSLER Study. <i>Circulation</i> 128(24): 2717-2718.</p> <p>Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS; OSLER Investigators. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. <i>Circulation.</i> 2014 Jan 14;129(2):234-43.</p> <p>Koren M, Giugliano RP, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Nelson P, Xu F, Sabatine M. Safety, tolerability, and efficacy of long-term administration of AMG 145: preliminary results from the OSLER study. <i>European Heart Journal</i> 34((Koren M.) Jacksonville Center For Clinical Research, Jacksonville, United States): 767.</p> <p>Koren MJ, Giugliano RP, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Scott R, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Xu F, Wasserman SM, Sabatine MS. Safety, Tolerability, and Efficacy of Long-Term Administration of AMG 145: Preliminary Results from the Osler Study. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 29(10): S332.</p> <p>Koren MJ, Blom D, Giugliano RP, Stroer E, Somaratne R, Lowy A, Monsalvo ML, Hsu HCh, Wasserman SM, Scorr R, Sabatine MS. Abstract 16865: Safety and Tolerability of Very Low LDL-C Levels in Patients Treated with 52 Weeks of Evolocumab (AMG 145). <i>Circulation</i> 130.</p> <p>Koren MJ, Giugliano R, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Lowy A, Somaratne R, Liu T, Wasserman S, Scott R, Sabatine M. Two year analysis of the safety and tolerability of evolocumab: the OSLER-1 study. <i>JACC</i> March 17. 2015;65(10s):A1364.</p> <p>Toth PP, Sattar N, Genest J, Descamps OS, Dent R, Djedjos C, Legg J, Wasserman S, Stein E. A comprehensive safety analysis of 6026 patients from phase 2 and 3 short and long term clinical trials with evolocumab (amg 145). <i>Journal of the American College of Cardiology</i> (2015) 65:10 SUPPL. 1 (A1351).</p>
2	OSLER-1 OSLER-2	Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1500-9.

11.3 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania RCT wykluczone z przeglądu		
1	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. <i>Circulation</i> . 2013 Nov 5;128(19):2113-20.	brak komparatora, nieprawidłowa populacja (HoFH)
2	Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators.. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2015 Jan 24;385(9965):341-50.	nieprawidłowa populacja (HoFH)
Badania wtórne		
1	Ling H, Burns TL, Hilleman DE. An update on the clinical development of proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors, novel therapeutic agents for lowering low-density lipoprotein cholesterol. <i>Cardiovasc Ther</i> . 2014 Apr;32(2):82-8.	brak cech przeglądu systematycznego
2	Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2014 Apr 8;63(13):1278-88.	brak cech przeglądu systematycznego

Do analizy skuteczności nie włączono również badania YUKAWA prowadzonego w specyficznej populacji (pacjenci z Japonii) oraz badań MENDEL-1 i MENDEL-2 w których uczestniczyli jedynie pacjenci z hipercholesterolemią bez wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych (objęci prewencją pierwotną) i nie stosujący statyn – chorzy o niskim ryzyku sercowo-naczyniowym.

11.4 Krytyczna ocena badań pierwotnych

Tab. 131. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

RUTHERFORD-1					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy II z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	24 ośrodki w Ameryce Płn., Europie Zach., Hong Kongu, Singapurze i RPA <u>Sponsor badania:</u> Amgen Inc.	chorzy z hipercholesterolemią heterozygotyczną zdiagnozowaną według kryteriów Simon Broome N=168 <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • STA +/-EZE + EVO 350 mg Q4W • STA +/-EZE + EVO 420 mg Q4W • STA +/-EZE + PLA Q4W 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu*</u> • zmiana bezwzględna stężenia LDL-C • zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 12 tygodniu • stężenie ApoB w 12 tygodniu • zmiana stosunku całkowitego cholesterolu do nie-HDL-C w 12 tygodniu • zmiana stosunku ApoB/Apo1 w 12 tygodniu • ocena bezpieczeństwa i tolerancji na leczenie (występowanie zdarzeń niepożądanych, ocena czynności życiowych, wyniki badań laboratoryjnych i występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi) • częstotliwość zweryfikowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych • zmiany bezwzględne i procentowe uzyskane na wszystkich wizytach dla wszystkich parametrów lipidowych (LDL-C, cholesterol całkowity, nie-HDL-C, ApoB, stosunek całkowity cholesterol/HDL-C, stosunek ApoB/Apo1, triglicerydy, Lp(a) i hsCRP)** 	Jadad: 5 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-75 lat • hipercholesterolemia zdiagnozowana zgodnie z kryteriami Simon-Broome • LDL-C ≥ 100 mg/dl i triglicerydy ≤ 400 mg/dl pomimo przyjmowania statyn w stabilnej dawce i innego leku obniżającego stężenie lipidów (ezetymib, leki wiążące kwasy żółciowe, stanole lub zatwierdzona i wprowadzona do obrotu niacyna) przez minimum 4 tygodnie przed włączeniem do badania 			<ul style="list-style-type: none"> • homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej • afereza LDL-C lub plazmafereza w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją • niewydolność serca klasy III lub IV zgodnie z <i>New York Heart Failure Association</i> lub frakcja wyrzutowa lewej komory $< 30\%$ • jakiegokolwiek ostre lub niestabilne zdarzenie sercowe z planowaną interwencją w ciągu 3 miesięcy od randomizacji • cukrzyca typu 1 lub nowo zdiagnozowana lub nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina A1c $> 8,5\%$) • ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg lub rozkurczowe > 100 mmHg • poziom hormonu tyreotropowego $< 1 \times$ dolnego limitu normy lub $> 1,5 \times$ górnej granicy normy • współczynnik przesączania kłębuszkowego < 30 mL/min/1,73 m² • trwała aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransterazy alaninowej $> 2 \times$ górnej granicy 		

normy lub kinazy kreatynowej >3× górnej granicy normy					
Komentarz					
* oznaczane przy użyciu metody ultrawirowania; ** eksploracyjne punkty końcowe.					
RUTHERFORD-2					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	39 ośrodków w 14 krajach <u>Sponsor badania:</u> Amgen Inc.	chorzy z hipercholesterolemią heterozygotyczną zdiagnozowaną według kryteriów Simon Broome N=331 <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • STA +/-EZE + EVO 140 mg Q2W • STA +/-EZE + PLA Q4W • STA +/-EZE + EVO 420 mg QM • STA +/-EZE + PLA Q4W 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu</u> • <u>średnia zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w tygodniach 10 i 12</u> • zmiana bezwzględna stężenia LDL-C • odsetek pacjentów osiągających LDL-C <1,8 mmol/l • zmiana stężeń innych lipidów, alipoprotein i wysoko czułego białka C-reaktywnego • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • ciężkie zdarzenia niepożądane • wzrost aktywności kinazy kreatynowej i enzymów wątrobowych • obecność przeciwciał skierowanych przeciw ewolokumabowi • ustalone zdarzenia sercowo-naczyniowe 	Jadad: 5 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-80 lat • diagnoza kliniczna heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, zgodnie z kryteriami Simon-Broome • przyjmowanie stabilnej dawki statyn opcjonalnie w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów we krwi (tj. ezetymibem, żywicami, stanolami lub niacyną, z wyłączeniem fibratów) przez co najmniej 4 tygodnie przed datą włączenia do badania • LDL-C na czczo $\geq 2,6$ mmol/l 			<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana klinicznie lub genetycznie homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej • afereza LDL-C lub plazmafereza w ciągu ostatnich 4 miesięcy • niewydolność serca klasy III lub IV zgodnie z <i>New York Heart Failure Association</i> lub frakcja wyrzutowa lewej komory <30% • jakiegokolwiek ostre lub niestabilne zdarzenie sercowe w ciągu 3 miesięcy od randomizacji • planowana operacja kardiologiczna • leczenie fibratami w ciągu 6 tygodni przed datą włączenia do badania • cukrzyca typu 1 lub nowo zdiagnozowana lub nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina A1c >8,5%) • niekontrolowane nadciśnienie zdefiniowane jako ciśnienie skurczowe >160 mm Hg lub rozkurczowe >100 mmHg; poziom hormonu tyreotropowego <1× dolnego limitu normy lub >1,5× górnej granicy normy • poziom hormonu tyreotropowego <1× dolnego limitu normy lub >1,5× górnej granicy normy • średnie do ciężkich zaburzenie czynności nerek – współczynnik przesączania kłębuszkowego <30 mL/min/1,73 m² • czynna choroba wątroby – aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransterazy alaninowej > 2× górnej granicy normy • aktywność kinazy kreatynowej >3× górnej granicy normy • wcześniejszy udział w badaniu z inhibitorami PCSK9 		

Komentarz					
-					
ENHANCE					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	18 ośrodków w USA, Kanadzie, RPA, Hiszpanii, Danii, Norwegii, Szwecji i Holandii <u>Sponsor badania:</u> Merck, Schering-Plough	chorzy z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną <u>Horyzont czasowy:</u> 24 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> • STA 80 mg + PLA • STA 80 mg + EZE 10 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>zmiana średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych od wartości początkowych</u> • odsetek pacjentów, u których wystąpiła regresja średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych od wartości początkowych • odsetek pacjentów z nowymi płytkami > 1,3 mm • zmiana średniej maksymalnej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej od wartości początkowych • zmiana średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej i tętnic udowych od wartości początkowych • zmiana poziomu lipidów od wartości początkowych • pomiary laboratoryjne poziomu aminotransferaz wątrobowych, funkcji nerek, wartości hematologicznych • zdarzenia niepożądane 	Jadad: 4 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety w wieku 30-75 lat z hipercholesterolemią rodzinną rozpoznaną na podstawie genotypowania lub kryteriów WHO niezależnie od wcześniejszego leczenia obniżającego poziom lipidów • poziom LDL-C u chorych nieleczonych ≥ 210 mg/dl • poziom LDL-C u chorych leczonych ≥ 210 mg/dl po 6-tygodniowym okresie wstępnym, podczas którego chorzy nie otrzymywali żadnych leków obniżających poziom lipidów 			<ul style="list-style-type: none"> • wysokiego stopnia stenoza lub niedrożność tętnic szyjnych, • endarterektomia lub stentowanie tętnic szyjnych w historii • homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna • zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA • zaburzenia rytmu serca • dławica piersiowa • zdarzenia sercowo-naczyniowe w ostatnim czasie 		
Komentarz					
-					

DESCARTES					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	88 ośrodków w 9 krajach <u>Sponsor badania:</u> Amgen	pacjenci z hiperlipidemią i LDL-C ≥ 75 mg/dl i poziomem triglicerydów ≤ 400 mg/dl N=901 <u>Horyzont czasowy:</u> 52 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> • <i>dieta + PLA</i> • <i>dieta + EVO</i> • <i>dieta + ATO 10 mg QD + EVO 420 mg Q4W</i> • <i>dieta + ATO 10 mg QD + PLA</i> • <i>dieta + ATO 80 mg QD + EVO 420 mg Q4W</i> • <i>dieta + ATO 80 mg QD + PLA</i> • <i>dieta + ATO 80 mg QD + EZE + EVO 420 mg Q4W</i> • <i>dieta + ATO 80 mg QD + EZE + PLA</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 52 tygodniu*</u> • zmiana bezwzględna stężenia LDL-C w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu • odsetek pacjentów z LDL-C < 70 mg/dl w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia całkowitego cholesterolu uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia HDL-C uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia VLDL-C uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia ApoB uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do HDL-C uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stosunku stężenia ApoB do Apo1 uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia lipoproteiny (a) uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia triglicerydów uzyskana w 52 tygodniu • zmiana procentowa stężenia Apo1 uzyskana w 52 tygodniu** • występowanie potwierdzonych zdarzeń niepożądanych*** • bezwzględne i procentowe zmiany parametrów lipidowych przy poszczególnych wizytach** • wartość bezwzględna i zmiana HbA1c*** • zmiana stężenia hs-CRP*** 	Jadad: 5 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-75 lat • stężenie LDL-C na czczo ≥ 75 mg/dl (przed okresem wstępnym i po nim) • stężenie LDL-C na czczo < 100 mg/dl u pacjentów z chorobą wieńcową lub ryzykiem jej odpowiadającym • stężenie LDL-C na czczo < 130 mg/dl u pozostałych pacjentów • LUB w grupie ATO 80 mg QD + EZE 10 mg QD stężenie LDL-C na czczo ≥ 75 mg/dl po okresie wstępnego 			<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza choroby wieńcowej (lub jej odpowiednik) przy braku terapii statynami i LDL-C w badaniu wstępnym ≤ 99 mg/dl • niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 30\%$ • niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe lub udar (3 miesiące przed randomizacją) • niedawno przebyty lub planowany zabieg rewaskularyzacji lub planowana operacja serca • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe > 160 mm Hg lub rozkurczowe > 100 mm Hg) • cukrzyca typu 1 lub niedawno zdiagnozowana albo niedostatecznie kontrolowana (HbA1c $> 8,5\%$) cukrzyca typu 2 		

<ul style="list-style-type: none">• stężenie triglicerydów ≤ 400 mg/dl (przed okresem wstępnym i po nim)	<ul style="list-style-type: none">• nadczynność lub niedoczynność tarczycy średnio ciężkie do ciężkich zaburzenia czynności nerek• czynna choroba wątroby lub zaburzenia czynności wątroby• leczenie w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania: cyklosporyną, sterydami systemowymi, pochodnymi witaminy A i retinolu w schorzeniach dermatologicznych• nadczynność i niedoczynność tarczycy (TSH poniżej dolnej granicy normy lub powyżej 1,5•górną granicą normy)• umiarkowane do ciężkich zaburzeń nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 30 ml / min / $1,73\text{m}^2$ w dwóch pomiarach z co najmniej 1-tygodniowym odstępem)• znane czynne zakażenie lub silne zaburzenia układu krwiotwórczego, nerek, układu pokarmowego lub hormonalnego• zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna 3 miesiące przed randomizacją• terapia antykoagulantami (aktualnie) z użyciem antagonistów witaminy K, heparyny, bezpośredniego inhibitora trombiny lub inhibitora czynnika Xa• zawodność jako uczestnika badania w oparciu o badanie (np. nadużywanie alkoholu, narkotyków, psychozy)• kobiety w okresie rozrodczym nie będące skłonne korzystać z co najmniej 1 skutecznej metody antykoncepcji oraz kobiety w ciąży/karmiące (podczas badania i 15 tygodni po jego zakończeniu)• historia choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak, szyjki macicy, raka in-situ piersi lub przewodowego lub pierwszy etap raka prostaty)• uczestnictwo w badaniu ewolokumabu lub innego inhibitora PCSK9
<p>Komentarz * mierzone z użyciem metody ultrawiwowania, o ile nie podano inaczej; ** trzeciorzędowy punkt końcowy; *** eksploracyjne punkty końcowe.</p>	

LAPLACE(TIMI)-1					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	78 ośrodków w 5 krajach <u>Sponsor badania:</u> Amgen	pacjenci z historią hipercholesterolemii i LDL-C $\geq 2,2$ mmol/l mimo leczenia statynami (stabilna dawka, ≥ 4 tyg.) N=631 <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • STA + PLA Q2W +/- EZE • STA + EVO 70 mg Q2W +/- EZE • STA + EVO 105 mg Q2W +/- EZE • STA + EVO 140 mg Q2W +/- EZE • STA + PLA Q4W +/- EZE • STA + EVO 280 mg Q4W +/- EZE • STA + EVO 350 mg Q4W +/- EZE • STA + EVO 420 mg Q4W +/- EZE 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu • zmiana bezwzględna stężenia LDL-C w 12 tygodniu • zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 12 tygodniu • zmiana procentowa stężenia ApoB w 12 tygodniu • zmiana procentowa stosunku stężenia ApoB do Apo1 w 12 tygodniu • zmiany procentowe i bezwzględne stężeń: LDL-C, nie-HDL-C i ApoB oraz stosunku stężenia ApoB do Apo1 przy każdej wizycie • odsetek pacjentów z LDL-C $< 1,8$ mmol/l, nie-HDL-C $< 2,6$ mmol/l i ApoB $< 0,8$ g/l • występowanie zdarzeń niepożądanych • występowanie potwierdzonych zdarzeń sercowo-naczyniowych* • zmiany procentowe i bezwzględne stężeń: triglicerydów, Apo1 i HDL-C przy każdej wizycie** 	Jadad: 5 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-80 lat • historia hipercholesterolemii • stężenie LDL-C $\geq 2,2$ mmol/l pomimo przyjmowania stabilnej dawki statyny (z lub bez ezetymibu) przez co najmniej 4 tygodnie 			<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 30\%$ • poważna arytmia serca (częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków z kursu szybkiego komór, częstoskurcz nadkomorowy) w przeciągu 3 miesięcy niedostatecznie kontrolowana terapeutykami • zawał serca / niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych przeszczepu, udar, zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna w ciągu trzech miesięcy przed włączeniem do badania • planowana operacja lub przezskórna interwencja wieńcowa • ciśnienie skurczowe > 160 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mm Hg • cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowana lub źle kontrolowana cukrzyca typu II (HbA1c $\geq 8, 5\%$) • aktualnie prowadzona terapia przeciwwzakrzepowa (leki przeciwplatekcyjne, tj. aspiryna i klopidogrel są dozwolone) • przyjmowanie niacyny (> 200 mg/dzień), drożdży czerwonego ryżu, kwasu omega-3 (> 1000 mg/dobę) i fibratów w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania • przyjmowanie cyklosporyny ogólnoustrojowej, steroidów systemowych lub izotretynoiny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania • przebyte w ciągu 3 miesięcy zakażenia, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego lub hormonalnego, zaburzenia metaboliczne lub hematologiczne • przebyty w ciągu ostatnich 5 lat nowotwór (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak, szyjki 		

	<ul style="list-style-type: none"> macicy, raka in-situ piersi lub przewodowego lub pierwszego etapu raka prostaty) kobiety w okresie rozrodczym nie korzystające ze skutecznej metody antykoncepcji oraz kobiety w ciąży/karmiące uczestnictwo w badaniu ewolokumabu lub innego inhibitora PCSK9
Komentarz	
* trzeciorzędowy punkt końcowy; ** eksploracyjne punkty końcowe.	

LAPLACE-2					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	198 ośrodków w 17 krajach Sponsor badania: Amgen	pacjenci z hipercholesterolemią – z odpowiednio wysokim poziomem LDL-C i poziomem triglicerydów ≤400 mg/dl N=2067 Horyzont czasowy: 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> ATO 80 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD ATO 80 mg QD + PLA QM+ PLA QD ATO 80 mg QD + PLA Q2D + EZE ATO 80 mg QD + PLA QM + EZE ATO 80 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD ATO 80 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD ATO 10 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD ATO 10 mg QD + PLA QM+ PLA QD ATO 10 mg QD + PLA Q2D + EZE ATO 10 mg QD + PLA QM + EZE ATO 10 mg QD + EVO 140 mg Q2W + PLA QD ATO 10 mg QD + EVO 420 mg QM + PLA QD SIM 40 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD SIM 40 mg QD + PLA QM+ PLA QD SIM 40 mg QD + EVO 140 mg Q2W+ PLA QD SIM 40 mg QD + EVO 420 mg QM+ PLA QD ROZ 5 mg QD + PLA Q2W+ PLA QD ROZ 5 mg QD + PLA QM+ PLA QD ROZ 5 mg QD + EVO 140 mg + PLA QD ROZ 5 mg QD + EVO 420 mg Q4W + PLA QD 	<ul style="list-style-type: none"> <u>średnia zmian procentowych stężenia LDL-C uzyskanych w 10 i 12 tygodniu</u> <u>zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu</u> średnia zmiany bezwzględnej stężenia LDL-C uzyskana w 10 i 12 tygodniu średnia zmian stężenia innych parametrów lipidowych (nie-HDL-C, ApoB, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, Lp(a), TG, HDL-C i VLDL-C) w 10 i 12 tygodniu i w 12 tygodniu odsetek pacjentów z LDL-C <70 mg/dl występowanie zdarzeń niepożądanych występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych obecność przeciwciał skierowanych przeciw ewolokumabowi wyniki badań laboratoryjnych dotyczących bezpieczeństwa (poziomy transaminazy, bilirubiny i kinazy kreatynowej) ustalone zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, hospitalizacja spowodowana niestabilną dławicą piersiową, rewaskularyzacja wieńcowa, udar, hospitalizacja z powodu niewydolności serca) zaburzenia neuropoznawcze# 	Jadad: 5 AOTMiT: IIA

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat intensywna dawka statyn* + LCL-C na czczo ≥ 80 mg/dl LUB nieintensywna dawka statyn stężenie LDL-C $\geq 2,2$ mmol/l pomimo przyjmowania stabilnej dawki statyny (z lub bez ezetymibu) przez co najmniej 4 tygodnie stężenie triglicerydów na czczo ≤ 400 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 30\%$ poważna arytmia serca w przebiegu 3 miesięcy zawał serca / niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych przeszczepu, udar, zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania planowana operacja lub przezskórna interwencja wieńcowa ciśnienie skurczowe > 160 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mm Hg cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowane lub źle kontrolowana cukrzyca typu II (HbA1c $\geq 8, 5\%$) przyjmowanie niacyny (> 200 mg/dzień), żywic wiążących kwasy żółciowe, drożdży czerwonego ryżu, kwasu omega-3 (> 1000 mg/dobę) i fibratów lub ich pochodnych w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania przyjmowanie cyklosporyny, steroidów systemowych lub pochodnych witaminy A (witamina A w formie multiwitamin była dozwolona) albo retinolu w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania przyjmowanie inhibitorów CETP w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania TSH poniżej dolnej granicy normy lub powyżej 1,5•górną granicę normy wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 30 ml / min / 1,73m² czynne zakażenie lub silne zaburzenia układu krwiotwórczego, nerek, układu pokarmowego lub hormonalnego zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna historia nietolerancji statyn lub potrzeba przyjmowania najwyższych dawek statyn historia dziedzicznych zaburzeń mięśniowych u pacjenta lub w jego rodzinie ciąża lub karmienie piersią wcześniejsze przyjmowanie ewelokumabu lub innego inhibitora PCSK9
Komentarz	
<p>* symwastatyna 80 mg/dzień, atorwastatyna ≥ 40 mg/dzień, rozuwastatyna ≥ 20 mg/dzień lub jakkolwiek statyna w skojarzeniu z ezetymibem; # nie zostały sprecyzowane jako zdarzenia niepożądane w protokole badania, ale były dokumentowane, jeśli pacjenci zgłaszali je podczas wizyt klinicznych (bez formalnych ocen funkcji poznawczych).</p>	

GAUSS-1					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane	33 ośrodki w Ameryce Płn., Australii i	pacjenci z hipercholesterolemią i	<ul style="list-style-type: none"> EVO 280 mg Q4W EVO 350 mg Q4W EVO 420 mg Q4W 	<ul style="list-style-type: none"> <u>zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu*</u> zmiana bezwzględna stężenia LDL-C w 12 tygodniu zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 12 tygodniu 	Jadad: 3 AOTMiT: IIA

<p>badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p>	<p>Europie <u>Sponsor badania:</u> Amgen</p>	<p>nietolerancją statyn N=236 <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tygodni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EVO 420 mg Q4W + EZE • PLA Q4W + EZE 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana procentowa stężenia ApoB w 12 tygodniu • zmiana procentowa stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do HDL-C w 12 tygodniu • zmiana procentowa stosunku stężenia ApoB do Apo1 w 12 tygodniu • zmiany procentowe dodatkowych parametrów lipidowych, np. stężenia lipoproteiny (a) mierzone przy każdej wizycie** • potwierdzone zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci (ogółem i sercowo-naczyniowe)** • zdarzenia związane z chorobą niedokrwinną serca (zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzacja wieńcowa)** • hospitalizacji z powodu niewydolności serca* • zdarzenia niepożądane dotyczące naczyń mózgowych (przemijający atak niedokrwienny i udar mózgu)** • rewaskularyzacja niewieńcowa** • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • wyniki badań laboratoryjnych dotyczących bezpieczeństwa terapii • ocena czynności życiowych • parametry elektrokardiograficzne • obecność przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi (wiązących i neutralizujących) 	
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>			
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-75 lat • hipercholesterolemia (LDL-C \geq100 – pacjenci z chorobą wieńcową lub jej odpowiednikiem odnośnie ryzyka sercowo-naczyniowego; LDL-C 130 mg/dl – pacjenci bez choroby wieńcowej i z co najmniej 32 czynnikami ryzyka; LDL-C \geq160 mg/dl – pacjenci bez choroby wieńcowej i z 0 lub 1 czynnikiem ryzyka) • nietolerancja statyn • stężenie triglicerydów \leq400 mg/dl 		<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $<$30% • niekontrolowane poważne zaburzenia rytmu serca lub nadciśnienie tętnicze • poważne zdarzenie sercowo, naczyniowo-mózgowe, płucne lub żyłne w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją • cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowane lub źle kontrolowana cukrzyca typu II • choroby tarczycy • dysfunkcja nerek zdefiniowana jako szybkość przesączania kłębuszkowego mniejsza niż 30 ml/min/1,73 m² • aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa wyższa niż dwukrotność górnej granicy normy • kinaza keratynowa powyżej trójrotności górnej granicy normy • stosowanie kortykosteroidów systemowych lub cyklosporyny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania • stosowanie ezetymibu w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania 			
<p>Komentarz</p>					
<p>* mierzone techniką ultrawiwiania; ** eksploracyjne punkty końcowe.</p>					

GAUSS-2					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	50 ośrodków w Ameryce Płn., Europie, Azji, Afryce i Australii Sponsor badania: Amgen	pacjenci z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn N=307 Horyzont czasowy: 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> EVO 140 mg Q2W + PLA QD PLA Q2W + EZE EVO 420 mg QM + PLA QD PLA QM + EZE 	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmian procentowych stężenia LDL-C uzyskanych w 10 i 12 tygodniu zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu zmiana bezwzględna stężenia LDL-C w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 odsetek pacjentów z LDL-C <70 mg/dl w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 zmiana procentowa stężenia ApoB w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 zmiana procentowa stosunku stężenia ApoB do Apo1 w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 zmiana procentowa stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do HDL-C w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 zmiana procentowa stężenia triglicerydów w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 zmiana procentowa stężenia VLDL-C w 12 tygodniu i średnia z tygodnia 10 i 12 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem poważne zdarzenia niepożądane zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej i enzymów wątrobowych obecność przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi 	Jadad: 5 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat stężenie LDL-C $\geq 2,2$ mmol/l powyżej celu leczenia zdefiniowanego przez NCEP nietolerancja w stosunku do ≥ 2 statyn, zdefiniowana jako niezdolność do tolerowania jakiegokolwiek dawki statyny lub zwiększenia jej dawki powyżej zawartej w tabletkę o najmniejszej intensywności działania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami brak przyjmowania statyn lub przyjmowanie ich niewielkiej dawki (tygodniowo: ≤ 70mg atorwastatyny, ≤ 140mg 			<ul style="list-style-type: none"> niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca <30% poważna arytmia serca (częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków z kursu szybkiego komór, częstoskurcz nadkomorowy) w przebiegu 3 miesięcy niedostatecznie kontrolowana lekami zawał serca / niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych przeszczepu, udar, zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna w ciągu trzech miesięcy przed włączeniem do badania planowana operacja lub przezskórna interwencja wieńcowa ciśnienie skurczowe > 160 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mm Hg cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowane lub źle kontrolowana cukrzyca typu II (HbA1c ≥ 8, 5%) 		

<p>symwastatyny, prawastatyny, albo lowastatyny ≤ 35 mg rozuwastatyny lub ≤ 280 mg fluwastatyny)</p> <ul style="list-style-type: none">• stabilne dawki leków hipolipemizujących, tj. statyny, żywice wiążące kwas żółciowy lub stanole przez ≥ 4 tygodnie przed badaniem poziomu LDL-C• brak leczenia ezetymibem przez ≥ 4 tygodnie przed pomiarem poziomu LDL-C• stężenie triglicerydów ≤ 400 mg/dl	<ul style="list-style-type: none">• aktualnie prowadzona terapia przeciwzakrzepowa (leki przeciwplatekcyjne, tj. aspiryna i kłopidogrel są dozwolone)• przyjmowanie niacyny (> 200 mg/dzień), drożdży czerwonego ryżu, kwasu omega-3 (> 1000 mg/dobę) i fibratów w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania• przyjmowanie cyklosporyny ogólnoustrojowej, steroidów systemowych lub izotretynoiny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania wyniki badań laboratoryjnych: TSH $< DGN$ lub $> 1,5 \times GGN$, eGFR < 30 mL/min/1,73m², CK $> 3 \times GGN$, AST lub ALT $> 2 \times GGN$• zakażenia, poważne zaburzenia hematologiczne, pokarmowe, nerek, metaboliczne, gospodarki hormonalnej, zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna• ciąża, karmienie piersią, lub niewystarczająca antykoncepcja w okresie przed menopauzą u kobiet• wcześniejsze leczenie ewolokumabem lub innym przeciwciałem anti-PCSK9• niezdolność do świadomej zgody lub w celu udziału wizyt kontrolnych• zawodność jako uczestnik badań na podstawie wiedzy badacza• uczestnictwo w innym badaniu leku badanego urzędnika aktualnie lub < 30 d od zakończenia innego badania
<p>Komentarz</p>	

11.5 Strategia i wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie

W celu wyszukania badań umożliwiających porównanie ewolokumabu z ezetimibem w hipercholesterolemii rodzinnej w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com) i *The Cochrane Library* zastosowano strategię przedstawioną poniżej. Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 19 maja 2015 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez analityków ([REDACTED] oraz [REDACTED]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategię: Tab. 132 – Tab. 134, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com) i *The Cochrane Library*. Strategię zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących komparatora, poszukiwanych punktów końcowych, daty lub języka publikacji. W bazie danych *The Cochrane Library*, ze względu na względnie mniejszą liczbę trafień, nie ograniczano się także do rodzaju badań.

W bazach PubMed i Embase wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Wyszukiwanie w bazie *the Cochrane Library* przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Podczas aktualizacji przeglądu (10 sierpnia 2015 r.) nie zidentyfikowano nowych badań pierwotnych

Tab. 132. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetimibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.05.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	hypercholesterolemia [MH]	22 244
#2	hypercholesterolemia* [TW]	34 374
#3	hypercholesteremia* [TW]	1 189
#4	elevated cholesterol [TW]	1 043
#5	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4</u>	35 322
#6	ezetimibe [NM]	1 318
#7	ezetimibe, simvastatin drug combination [NM]	94
#8	liptruzet [NM]	1
#9	ezetimibe glucuronide [NM]	10
#10	ezetimib* [TW]	2 109
#11	SCH 58235 [TW] OR SCH-58235 [TW] OR SCH58235 [TW]	20
#12	Zetia [TW] OR Ezetrol [TW] OR Liptruzet [TW] OR Vytorin [TW] OR Inegy [TW] OR Rosulip Plus [TW] OR Rosuzet [TW]	97

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	<u>#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</u>	2 117
#14	<u>#5 AND #13</u>	755
#15*	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	965 095
#16	<u>#14 AND #15</u>	291

* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).

Tab. 133. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetimibu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 19.05.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'hypercholesterolemia'/exp	56 969
#2	'familial hypercholesterolemia'/exp	7 395
#3	hypercholesterolemia*	62 559
#4	hypercholesteremia*	653
#5	'elevated cholesterol'	1 363
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	63 606
#7	'ezetimibe'/exp	6 216
#8	'atorvastatin plus ezetimibe'/exp	21
#9	'ezetimibe plus rosuvastatin'/exp	16
#10	'ezetimibe plus simvastatin'/exp	1 028
#11	ezetimib*	7 032
#12	SCH 58235 OR SCH-58235 OR SCH58235	62
#13	Zetia OR Ezetrol OR Zient OR Viemm OR Liptruzet OR Vytorin OR Inegy OR Zetsim OR Zintrepid OR 'Rosulip Plus' OR Rosuzet	846
#14	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</u>	7 044
#15	<u>#6 AND #14</u>	2 537
#16*	'randomized controlled trial':ti OR 'controlled clinical trial':ti OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	986 705
#17	<u>#15 AND #16</u>	1 514
#18	<u>#21 AND [embase]/lim</u>	1 477

* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).

Tab. 134. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 19.05.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	2 455
#2	hypercholesterolemia*	4 277
#3	hypercholesteremia*	31
#4	"elevated cholesterol"	159
#5	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4</u>	4 392
#6	ezetimib*	625
#7	SCH 58235 OR SCH-58235 OR SCH58235	3
#8	Zetia OR Ezetrol OR Liptruzet OR Vytorin OR Inegy OR Rosulip Plus OR Rosuzet	31
#9	<u>#6 OR #7 OR #8</u>	629
#10	<u>#5 AND #9</u>	259
	- Trials	239

Kryteria włączenia:

Populacja (P): dorośli chorzy z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Interwencja (I): ezetymib + statyna.

Komparator (C): placebo + statyna.

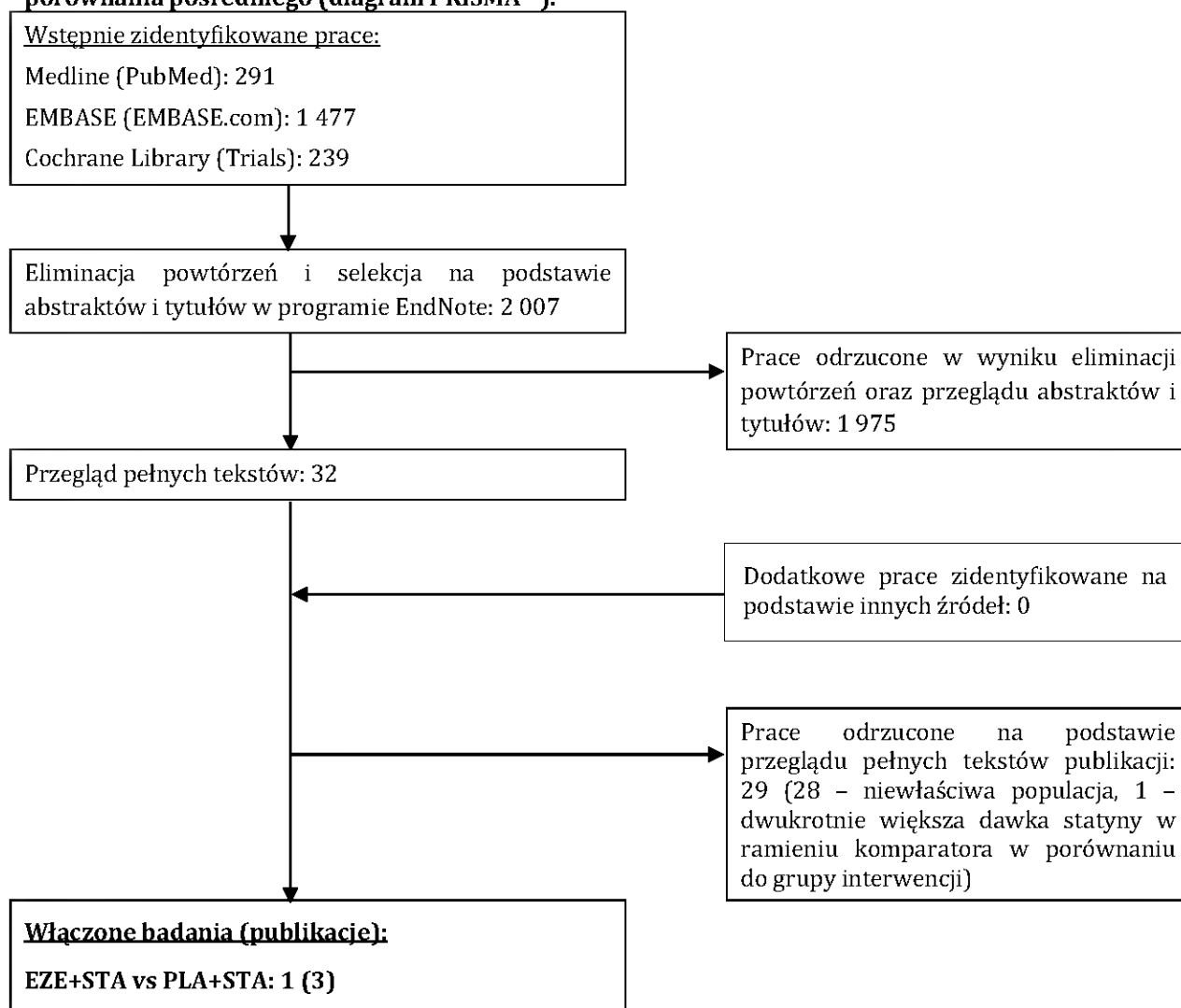
Wyniki zdrowotne (O): zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych, w tym redukcja poziomu LDL-C.

Rodzaj badań (S): randomizowane kontrolowane badania kliniczne opublikowane pełnotekstowo w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Badania włączano niezależnie od okresu obserwacji oraz dawki statyny, przy czym warunkiem włączenia była zgodność dawki statyny w ramieniu interwencji i komparatora.

Kryteria wykluczenia: brak zgodności z powyższymi kryteriami włączenia.

Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do jakościowego porównania pośredniego (diagram PRISMA²³).



Tab. 135. Spis badań włączonych do jakościowego porównania pośredniego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	ENHANCE	<p>Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. <i>N Engl J Med.</i> 2008 Apr 3;358(14):1431-43.</p> <p>Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. <i>Am Heart J.</i> 2005 Feb;149(2):234-9.</p> <p>Jakulj L, Vissers MN, Groen AK, Hutten BA, Lutjohann D, Veltri EP, Kastelein JJ. Baseline cholesterol absorption and the response to ezetimibe/simvastatin therapy: a post-hoc analysis of the ENHANCE trial. <i>J Lipid Res.</i> 2010 Apr;51(4):755-62.</p>

Tab. 136. Spis badań wykluczonych z jakościowego porównania pośredniego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Averna M, Missault L, Vaverkova H, Farnier M, Viigimaa M, Dong Q, Shah A, Johnson-Levonas AO, Taggart W, Brudi P. Lipid-altering efficacy of switching to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus rosuvastatin 10 mg in high-risk patients with and without metabolic syndrome. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2011 Oct;8(4):262-70.	niewłaściwa populacja
2	Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW; GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. <i>Atherosclerosis.</i> 2014 Jan;232(1):86-93.	niewłaściwa populacja
3	Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). <i>Am J Cardiol.</i> 2007 Mar 1;99(5):673-80.	niewłaściwa populacja
4	Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, França CN, Santana JM, Izar MC. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. <i>Life Sci.</i> 2013 May 2;92(14-16):845-51.	niewłaściwa populacja
5	Cho YK, Hur SH, Han CD, Park HS, Yoon HJ, Kim H, Nam CW, Kim YN, Kim KB, Park NH, Park HJ. Comparison of Ezetimibe/Simvastatin 10/20 mg Versus Atorvastatin 20 mg in Achieving a Target Low Density Lipoprotein-Cholesterol Goal for Patients With Very High Risk. <i>Korean Circ J.</i> 2011 Mar;41(3):149-53.	niewłaściwa populacja
6	Conard SE, Bays HE, Leiter LA, Bird SR, Rubino J, Lowe RS, Tomassini JE, Tershakovec AM. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. <i>Am J Cardiol.</i> 2008 Dec 1;102(11):1489-94.	niewłaściwa populacja
7	Cruz-Fernández JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. <i>Int J Clin Pract.</i> 2005 Jun;59(6):619-27.	niewłaściwa populacja
8	Farmer J. The Vytorin on Carotid-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity (VYCTOR) study. <i>Expert Rev Cardiovasc Ther.</i> 2009 Sep;7(9):1057-60.	niewłaściwa populacja
9	Farnier M, Averna M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R,	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Vandormael K, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. <i>Int J Clin Pract.</i> 2009 Apr;63(4):547-59.	
10	Feldman T, Koren M, Insull W Jr, McKenney J, Schrott H, Lewin A, Shah S, Sidisin M, Cho M, Kush D, Mitchel Y. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. <i>Am J Cardiol.</i> 2004 Jun 15;93(12):1481-6.	niewłaściwa populacja
11	Foody JM, Brown WV, Zieve F, Adewale AJ, Flaim D, Lowe RS, Jones-Burton C, Tershakovec AM. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin alone in adults ≥65 years of age with hypercholesterolemia and with or at moderately high/high risk for coronary heart disease (the VYTELD study). <i>Am J Cardiol.</i> 2010 Nov 1;106(9):1255-63.	niewłaściwa populacja
12	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. <i>Circulation.</i> 2002 May 28;105(21):2469-75.	niewłaściwa populacja (homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna)
13	Hing Ling PK, Civeira F, Dan AG, Hanson ME, Massaad R, De Tillegem Cle B, Milardo C, Triscari J. Ezetimibe/simvastatin 10/40 mg versus atorvastatin 40 mg in high cardiovascular risk patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study. <i>Lipids Health Dis.</i> 2012 Jan 31;11:18.	niewłaściwa populacja
14	Idris I, Tate H, Ahmad A, McCormack T. Concordance between plasma apolipoprotein B levels and cholesterol indices among patients receiving statins and nonstatin treatment: Post-hoc analyses from the U.K. InPractice study. <i>J Clin Lipidol.</i> 2011 Jul-Aug;5(4):316-23.	niewłaściwa populacja
15	Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jacobson MS, Kwiterovich PO, Lee R, Lowe RS, Massaad R, McCrindle BW, Musliner TA, Triscari J2, Kastelein JJ. Efficacy and Safety of Ezetimibe Monotherapy in Children with ozygous Familial or Nonfamilial Hypercholesterolemia. <i>J Pediatr.</i> 2015 Apr 1.	niewłaściwa populacja (dzieci w wieku od 6 do 10 r.ż.), ezetymib w monoterapii
16	Leiter LA, Bays H, Conard S, Bird S, Rubino J, Hanson ME, Tomassini JE, Tershakovec AM. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. <i>Am J Cardiol.</i> 2008 Dec 1;102(11):1495-501.	niewłaściwa populacja

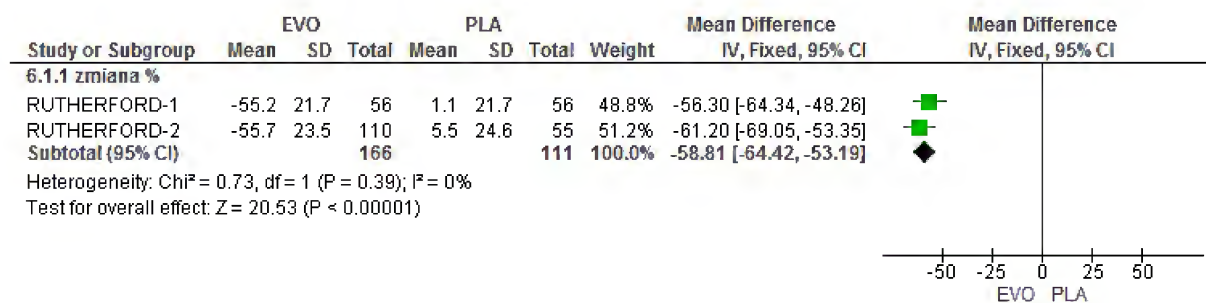
Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
17	Leiter LA, Bays H, Conard S, Lin J, Hanson ME, Shah A, Tershakovec AM. Attainment of Canadian and European guidelines' lipid targets with atorvastatin plus ezetimibe vs. doubling the dose of atorvastatin. <i>Int J Clin Pract.</i> 2010 Dec;64(13):1765-72.	niewłaściwa populacja
18	McCormack T, Harvey P, Gaunt R, Allgar V, Chipperfield R, Robinson P; IN-PRACTICE study. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. <i>Int J Clin Pract.</i> 2010 Jul;64(8):1052-61.	niewłaściwa populacja
19	Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A, Meaney E. The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2009 Jul;49(7):838-47.	niewłaściwa populacja
20	Missault L, Averna M., Farnier M., Vaverkova H., Viigimaa M., Dong Q., Shah A., Johnson-Levonas A.O., Taggart W.F., Brudi P. Efficacy of Ezetimibe/Simvastatin 10/20 mg Versus Rosuvastatin 10 mg in High-Risk Patients With or Without Obesity. <i>Combination Products in Therapy</i> 2011;1(1):1-15.	niewłaściwa populacja
21	Shekhar Pandey A, Bissonnette S, Boukas S, Rampakakis E, Sampalis JS. Effectiveness and tolerability of ezetimibe co-administered with statins versus statin dose-doubling in high-risk patients with persistent hyperlipidemia: The EZE(STAT)2 trial. <i>Arch Med Sci.</i> 2011 Oct;7(5):767-75.	niewłaściwa populacja
22	Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsonnet D, Melani L, Lipka L, Suresh R, Maccubbin D, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. <i>Am Heart J.</i> 2004 Sep;148(3):447-55.	2-krotnie większa dawka atorwastatyny w ramieniu komparatora w porównaniu do grupy interwencji
23	Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z, Seper C, Gimpelewicz CR. Efficacy and tolerability of fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone, and the combination of fluvastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins. <i>Am J Cardiol.</i> 2008 Feb 15;101(4):490-6.	niewłaściwa populacja (chorzy z dyslipidemią umiarkowanego lub wysokiego ryzyka)
24	Stojakovic T, de Campo A, Scharnagl H, Sourij H, Schmölder I, Wascher TC, März W. Differential effects of fluvastatin alone or in combination with ezetimibe on lipoprotein subfractions in patients at high risk of coronary events. <i>Eur J Clin Invest.</i> 2010 Mar;40(3):187-94.	niewłaściwa populacja
25	van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial	niewłaściwa populacja (chorzy w wieku od 10 do 17 lat)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2008 Oct 21;52(17):1421-9.	
26	Vaverkova H, Farnier M, Averna M, Missault L, Viigimaa M, Dong Q, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Switching from statin monotherapy to ezetimibe/simvastatin or rosuvastatin modifies the relationships between apolipoprotein B, LDL cholesterol, and non-HDL cholesterol in patients at high risk of coronary disease. Clin Biochem. 2011 Jun;44(8-9):627-34.	niewłaściwa populacja
27	Vaverkova H, Farnier M, Averna M, Missault L, Viigimaa M, Dong Q, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared to rosuvastatin 10 mg in high-risk patients with and without type 2 diabetes mellitus inadequately controlled despite prior statin monotherapy. Cardiovasc Ther. 2012 Apr;30(2):61-74.	niewłaściwa populacja
28	Yamazaki D, Ishida M, Watanabe H, Nobori K, Oguma Y, Terata Y, Koyama T, Iino K, Kosaka T, Ito H. Comparison of anti-inflammatory effects and high-density lipoprotein cholesterol levels between therapy with quadruple-dose rosuvastatin and rosuvastatin combined with ezetimibe. Lipids Health Dis. 2013 Feb 4;12:9.	niewłaściwa populacja
29	Zieve F, Wenger NK, et al. Safety and Efficacy of Ezetimibe Added to Atorvastatin Versus up Titration of Atorvastatin to 40 Mg in Patients (Greater-Than or Equal to)65 Years of Age (from the Zetia in the Elderly [Zeteld] Study). American journal of cardiology 2010;105(5):656-63.	niewłaściwa populacja

11.6 Ocena skuteczności – wykresy forest plot

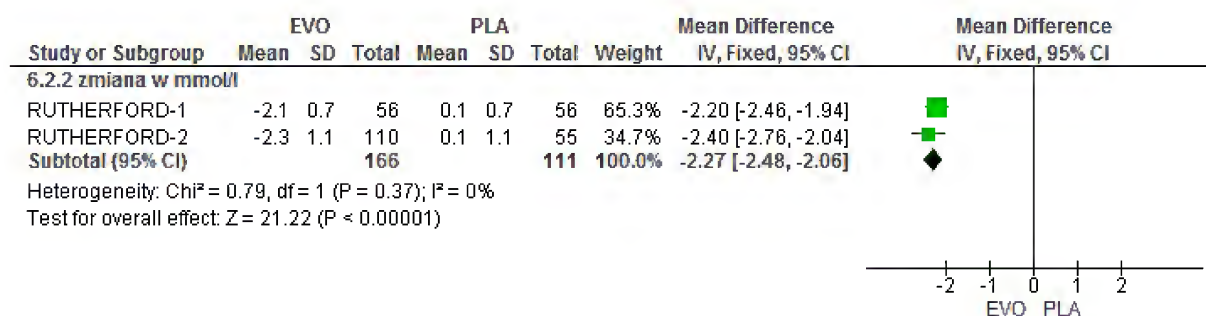
11.6.1 Hipercholesterolemia rodzinna

Ryc. 15. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji (WMD), cz. 1.



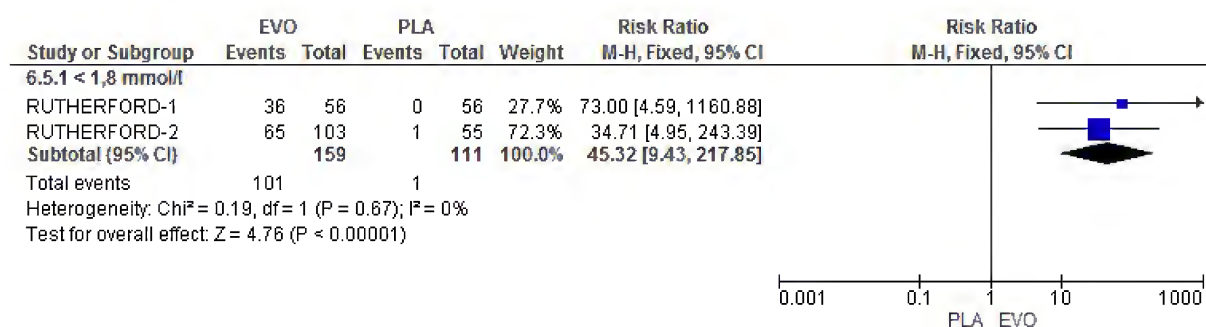
Stężenie LDL-C w badaniu RUTHERFORD-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawierowania, a w badaniu RUTHERFORD-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C ≤ 1,0 mmol/l lub poziomu triglicerydów >4,5 mmol/l).

Ryc. 16. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji (WMD), cz. 2.



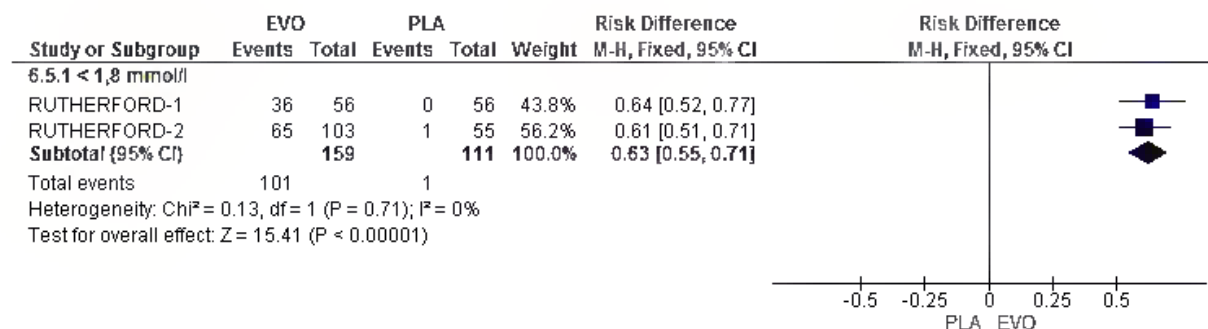
Stężenie LDL-C w badaniu RUTHERFORD-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawierowania, a w badaniu RUTHERFORD-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C ≤ 1,0 mmol/l lub poziomu triglicerydów ≥4,5 mmol/l).

Ryc. 17. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RR).



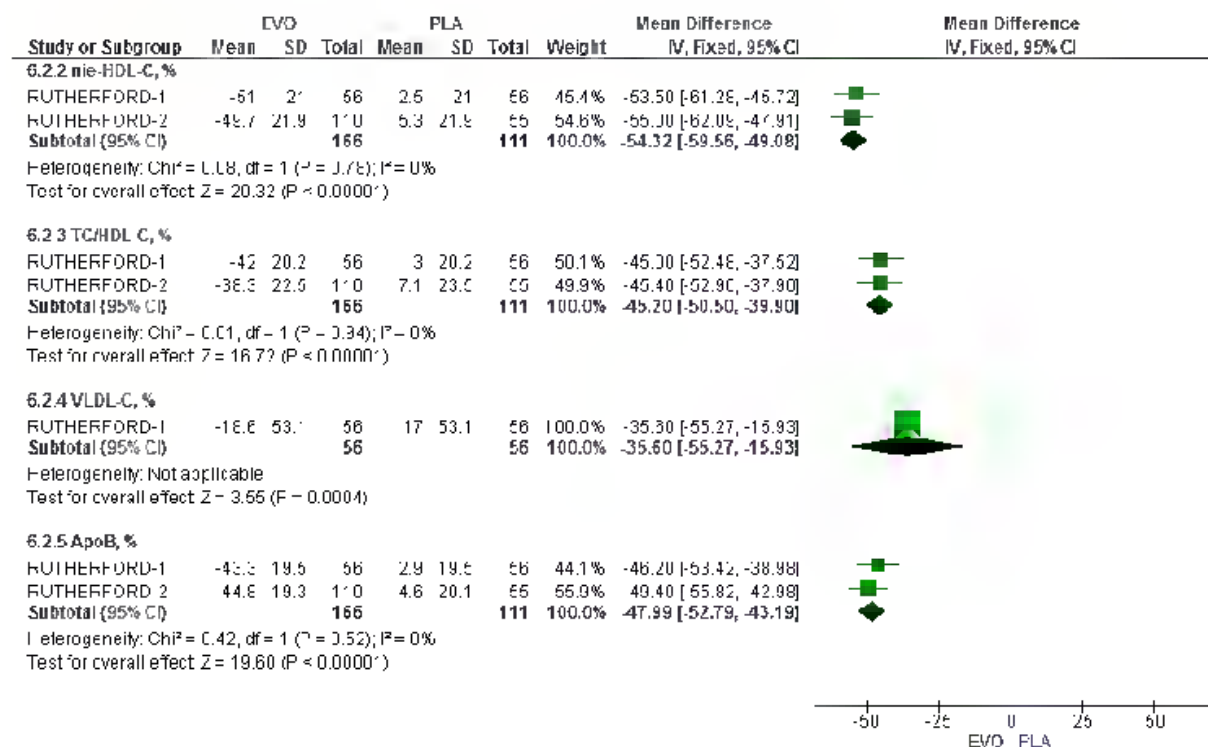
Stężenie LDL-C w badaniu RUTHERFORD-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawierowania, a w badaniu RUTHERFORD-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C ≤ 1,0 mmol/l lub poziomu triglicerydów ≥4,5 mmol/l).

Ryc. 18. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RD).

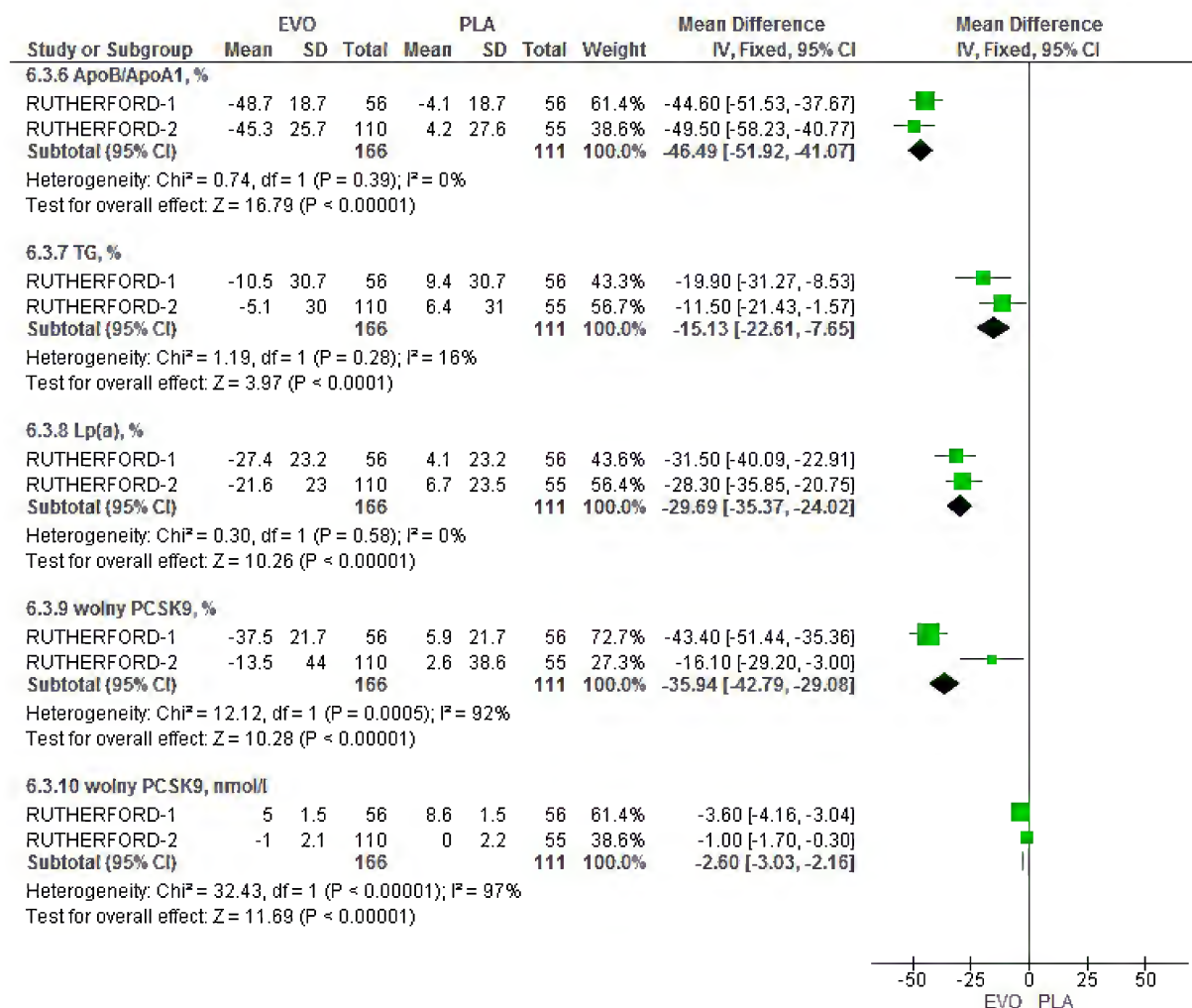


Stężenie LDL-C w badaniu RUTHERFORD-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawiwowania, a w badaniu RUTHERFORD-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiwowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C ≤ 1,0 mmol/l lub poziomu triglicerydów ≥ 4,5 mmol/l).

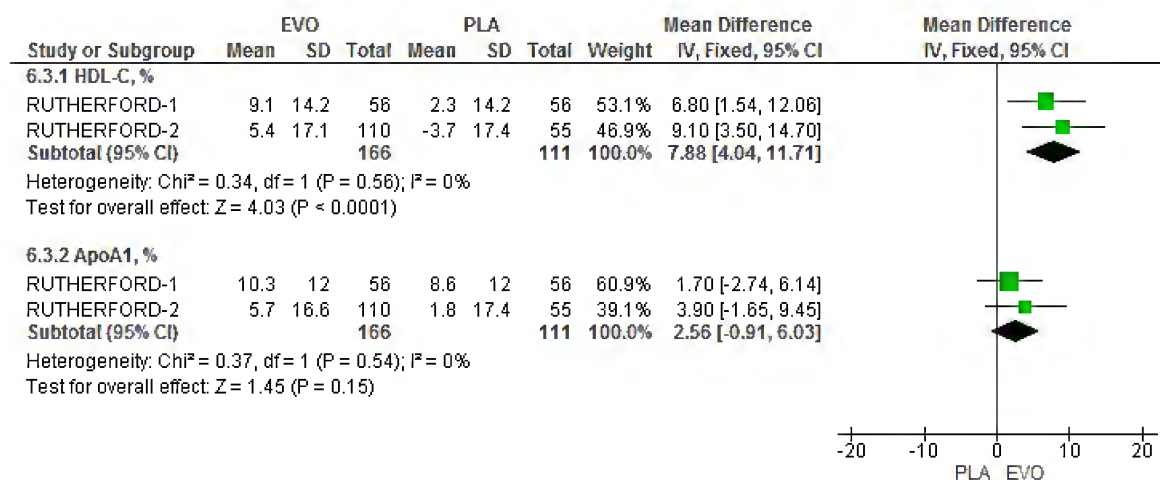
Ryc. 19. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 1 (WMD).



Ryc. 20. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 2 (WMD).



Ryc. 21. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 3 (WMD).

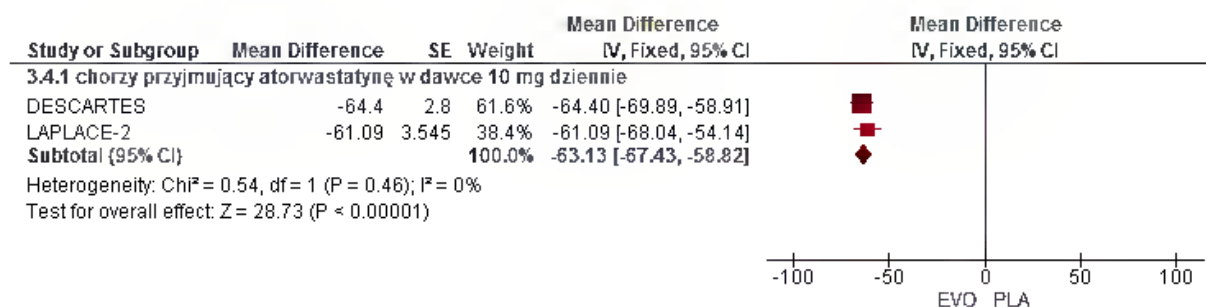


11.6.3 Hipercholesterolemia

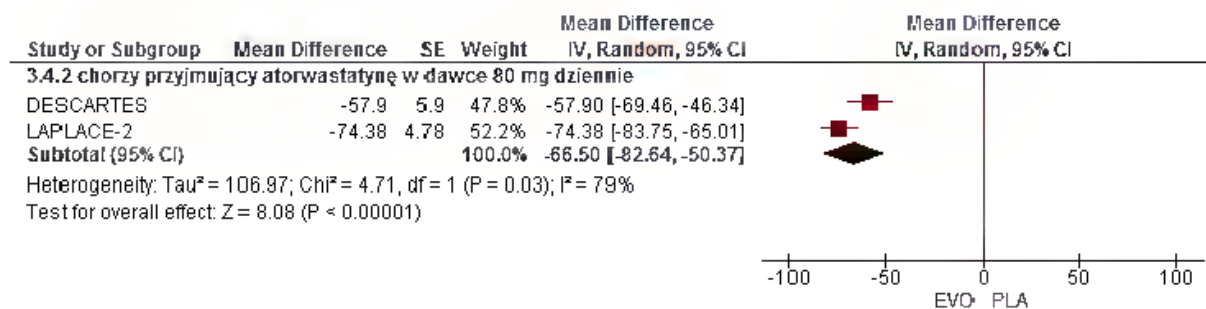
11.6.3.1 EVO vs PLA

11.6.3.1.1 Zmiana poziomu LDL-C

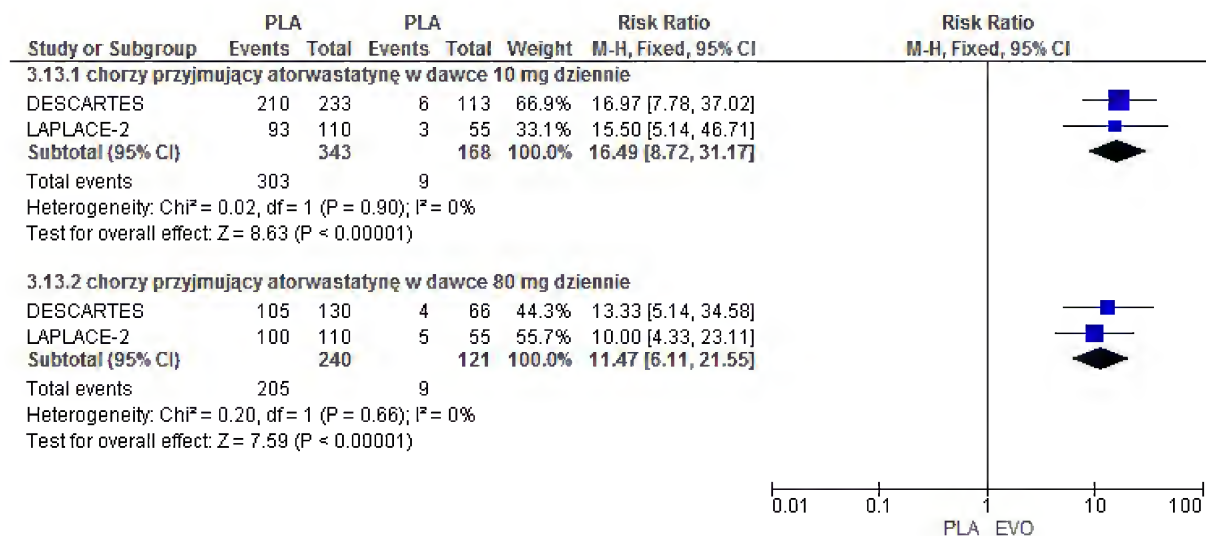
Ryc. 22. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) na koniec badania (WMD), % - cz. 1.



Ryc. 23. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) na koniec badania (WMD), % - cz. 2.

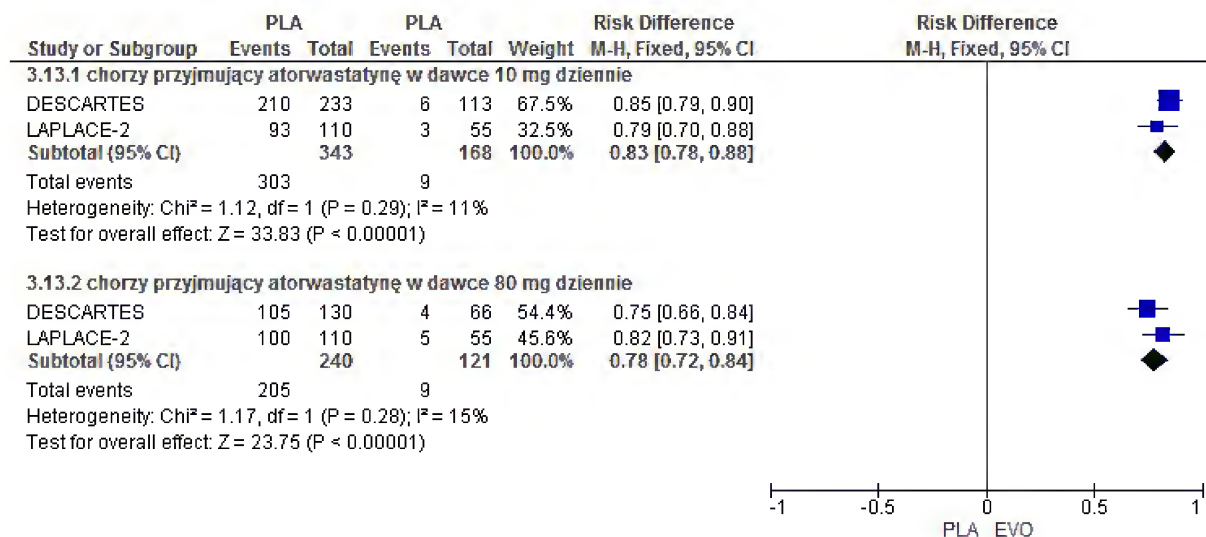


Ryc. 24. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RR).



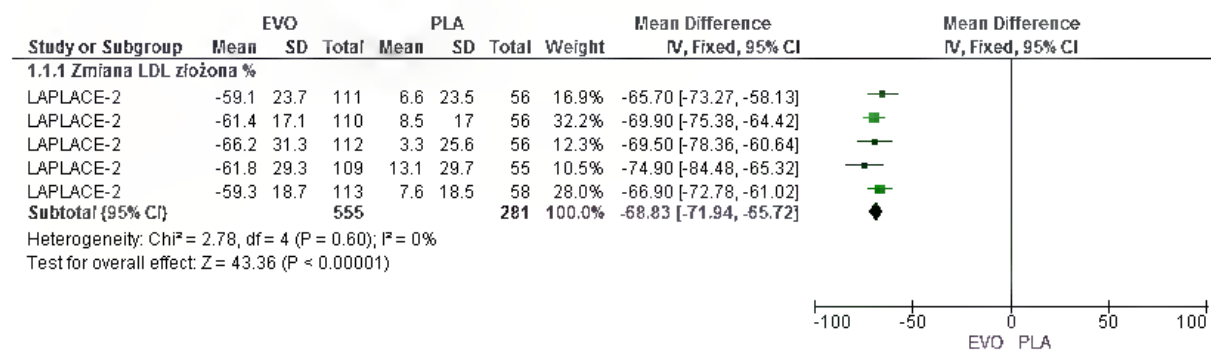
Stężenie LDL-C w badaniu DESCARTES mierzono przy pomocy techniki ultrawirowania, a w badaniu LAPLACE-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 25. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL- C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RD).

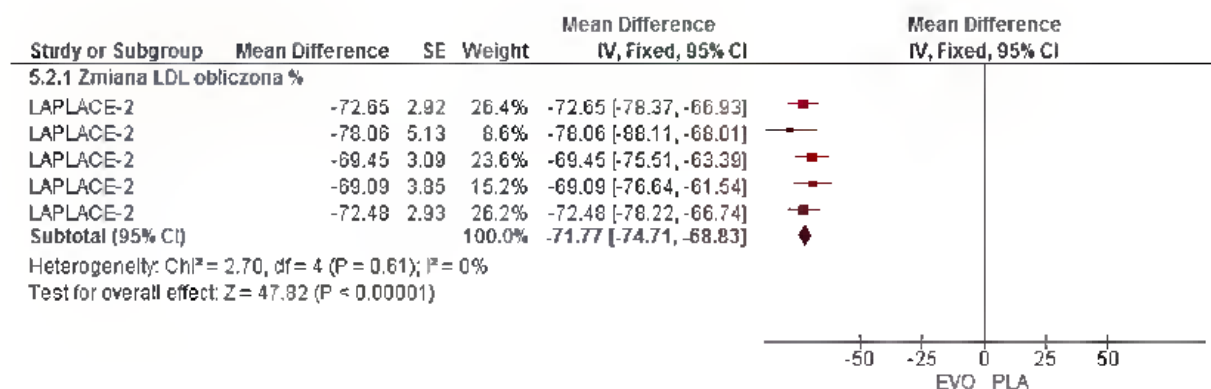


Stężenie LDL-C w badaniu DESCARTES mierzono przy pomocy techniki ultrawirowania, a w badaniu LAPLACE-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

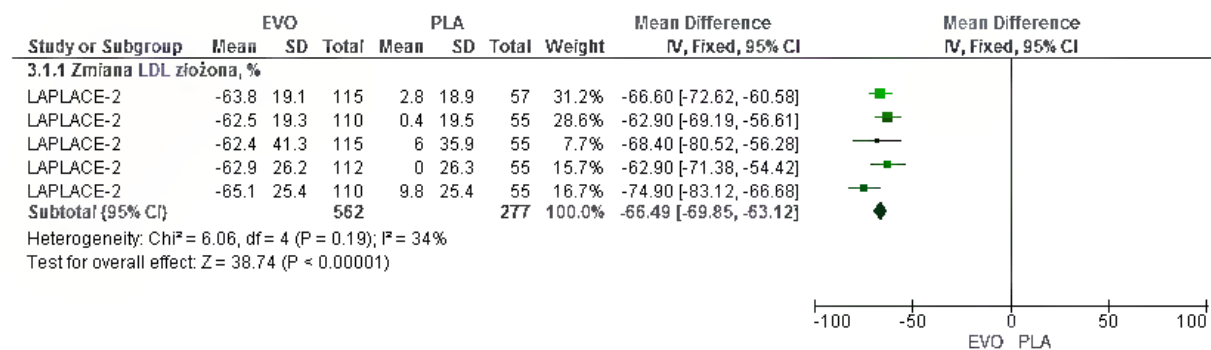
Ryc. 26. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



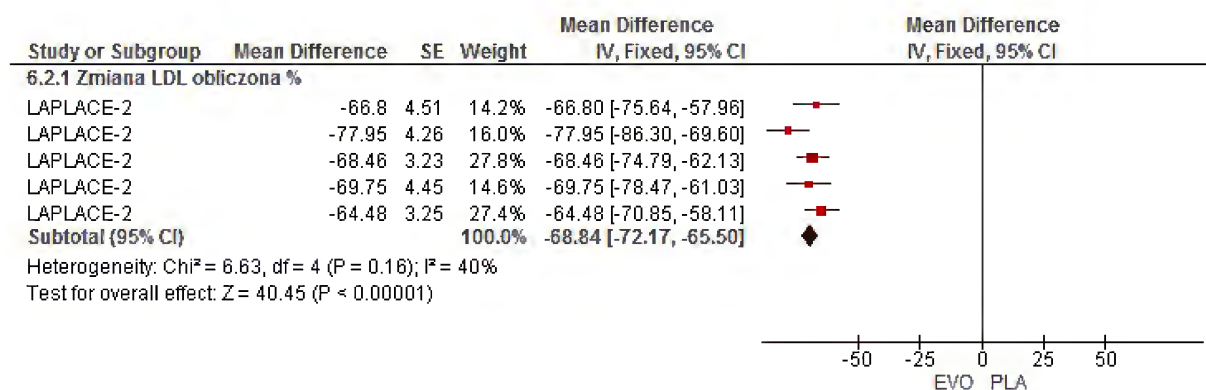
Ryc. 27. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



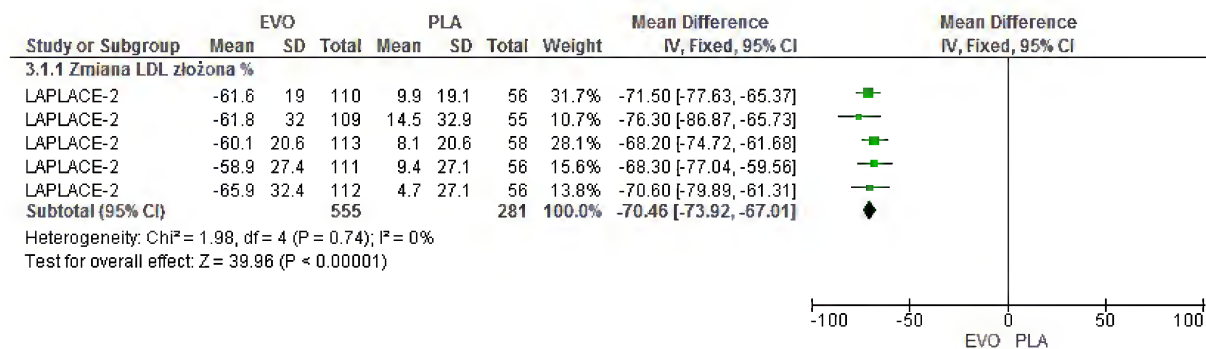
Ryc. 28. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



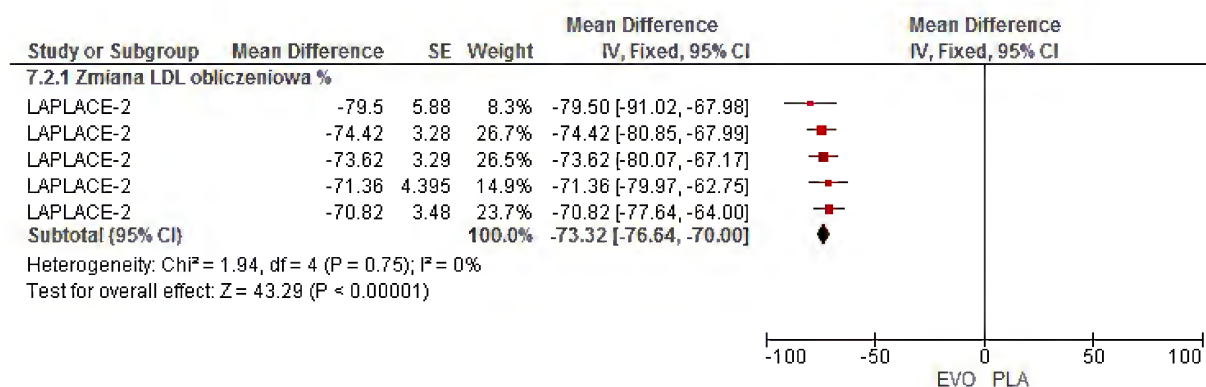
Ryc. 29. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



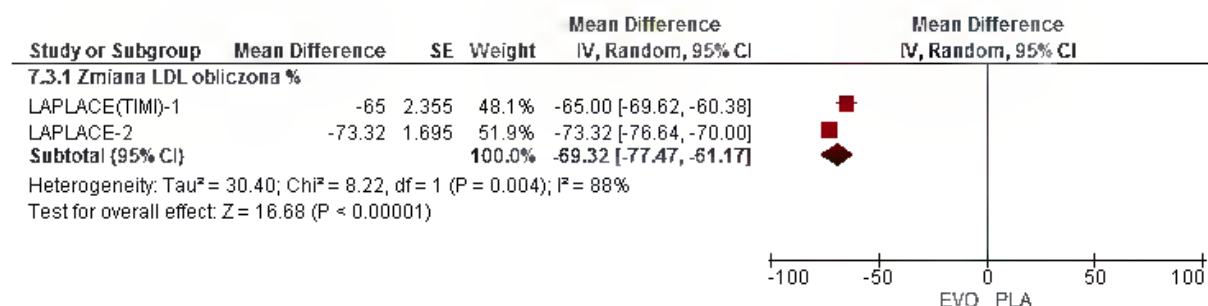
Ryc. 30. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



Ryc. 31. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) –LAPLACE-2 (metaanaliza).

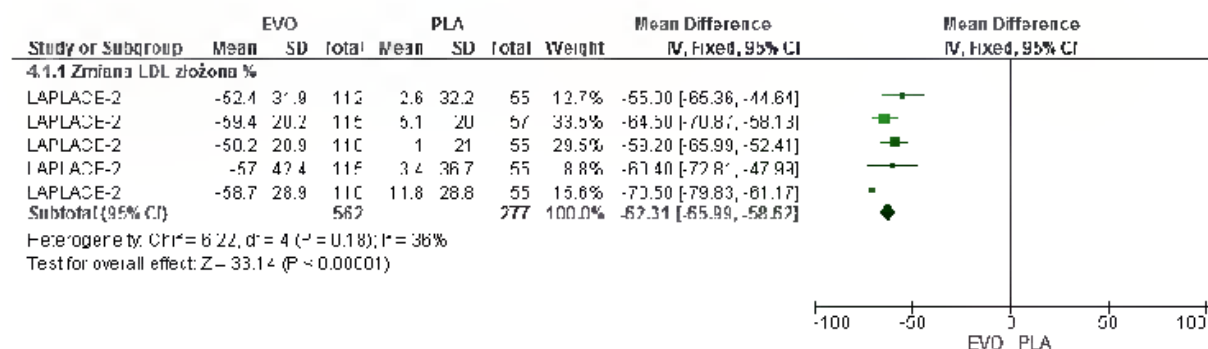


Ryc. 32. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.

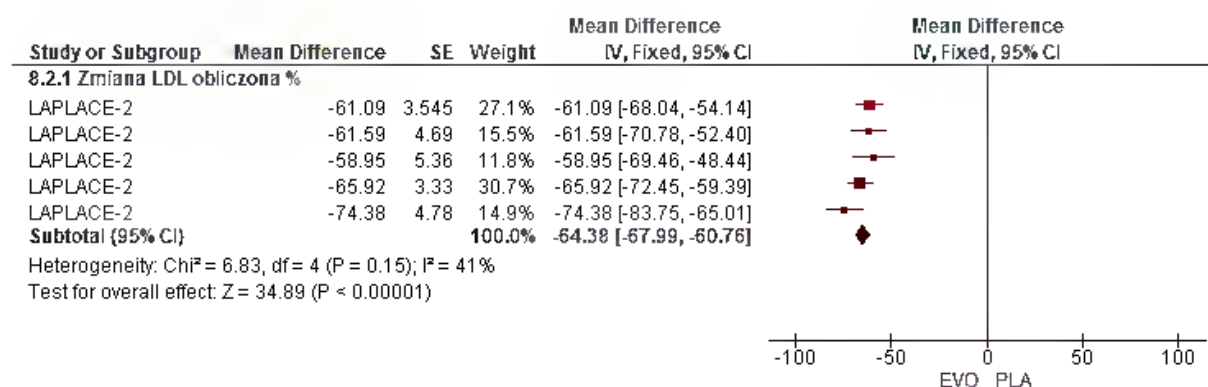


Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawiwrowania, a w badaniu LAPLACE-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiwrowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

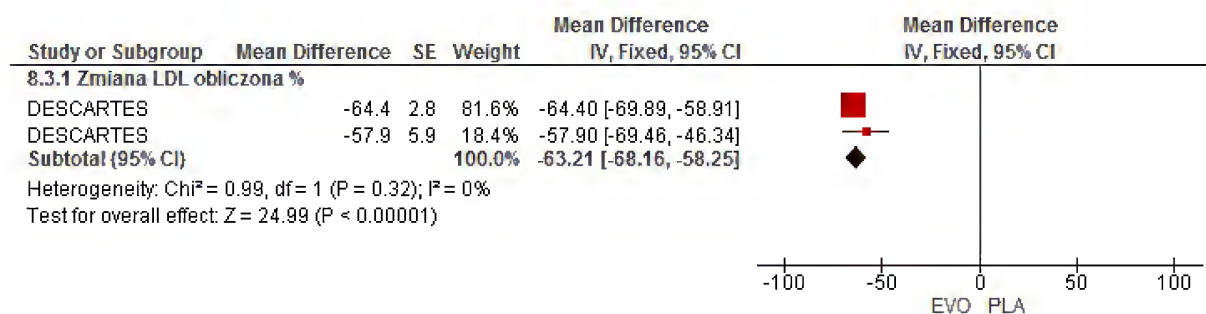
Ryc. 33. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



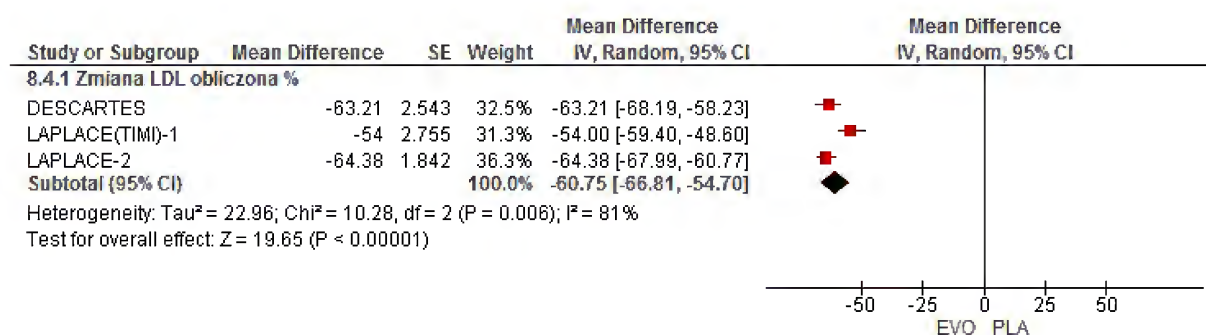
Ryc. 34. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) - LAPLACE-2 (metaanaliza).



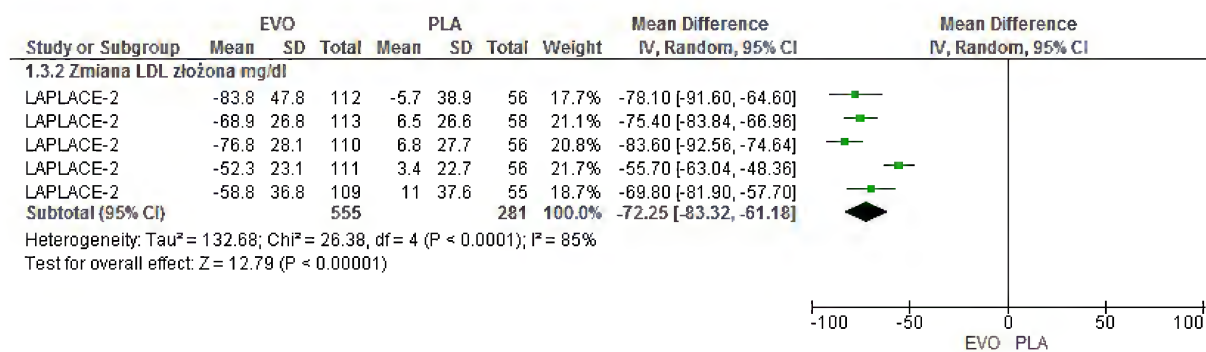
Ryc. 35. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – DESCARTES (metaanaliza).



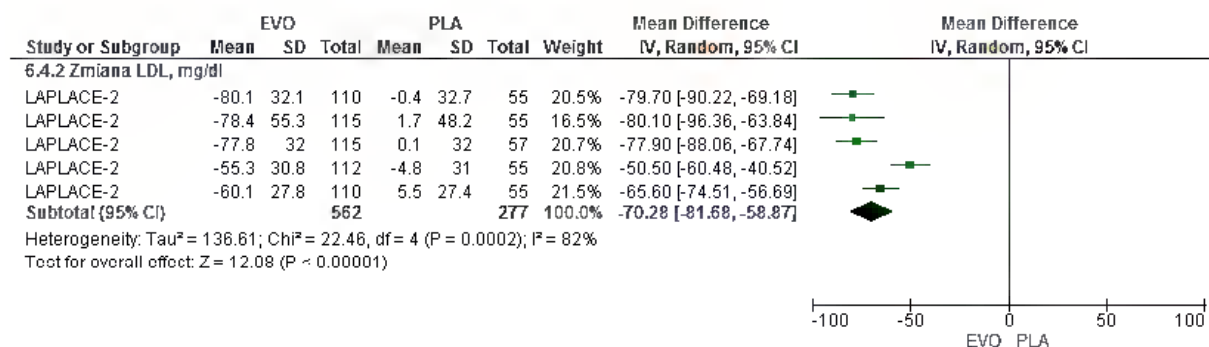
Ryc. 36. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



Ryc. 37. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.

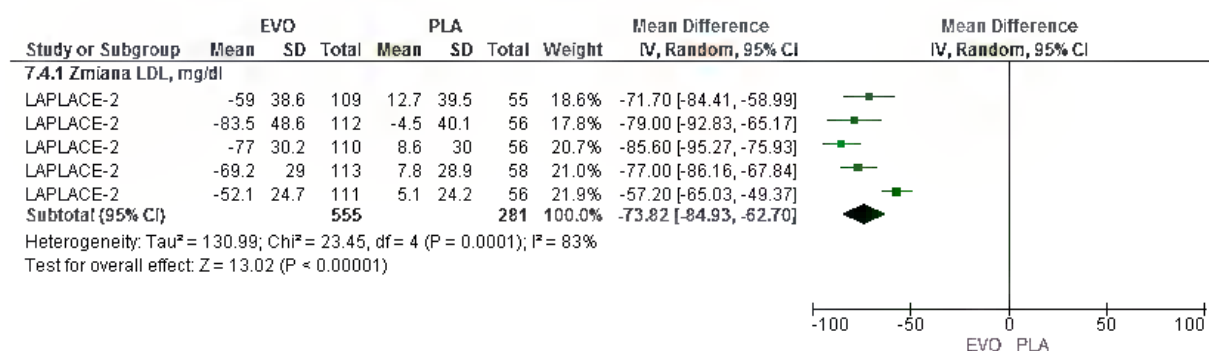


Ryc. 38. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q4W vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



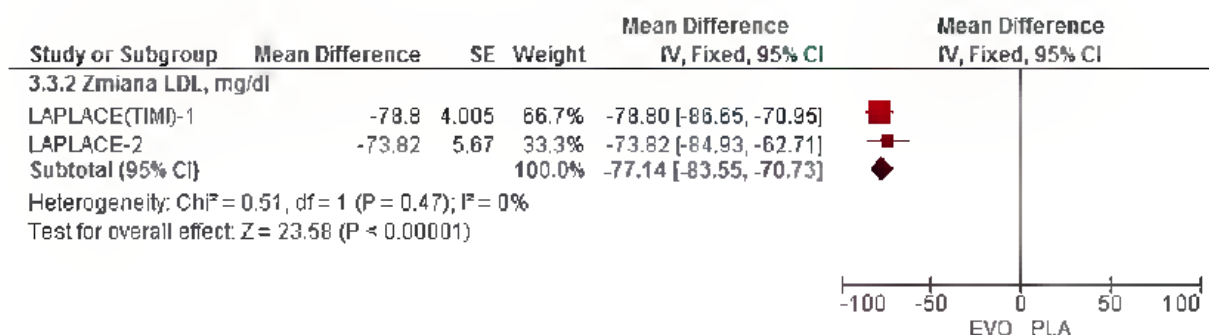
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 39. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) -LAPLACE-2 (metaanaliza).



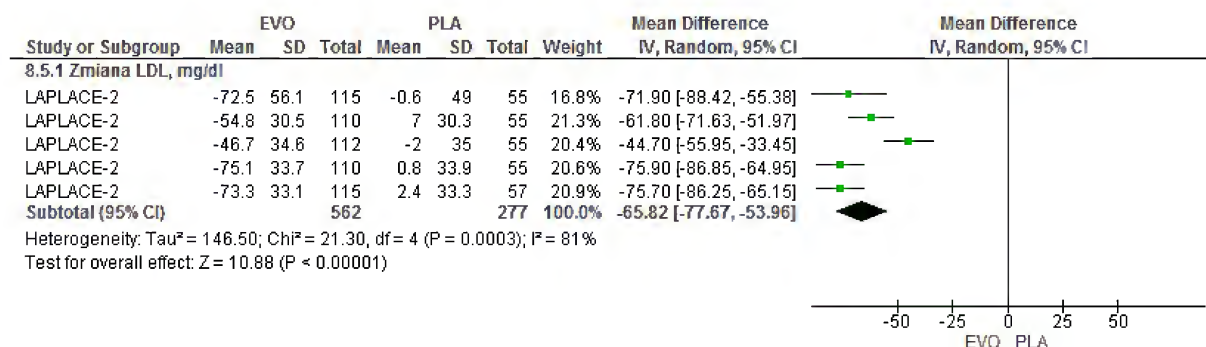
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 40. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP - zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



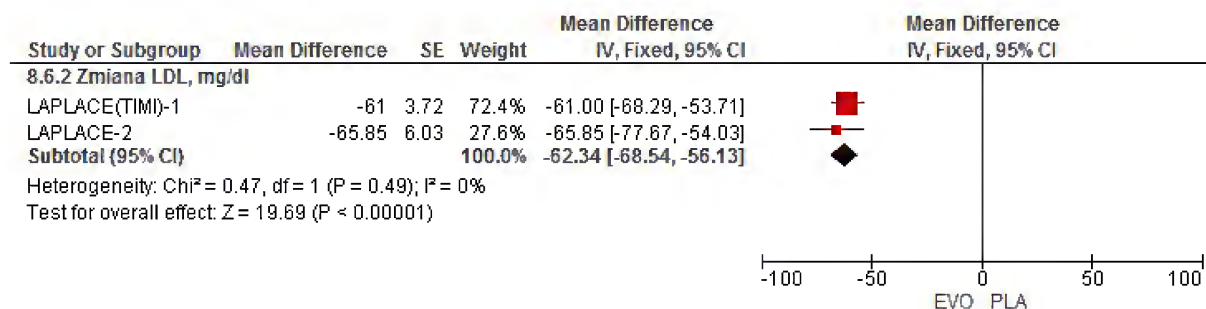
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawierowania, a w badaniu LAPLACE-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 41. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza).



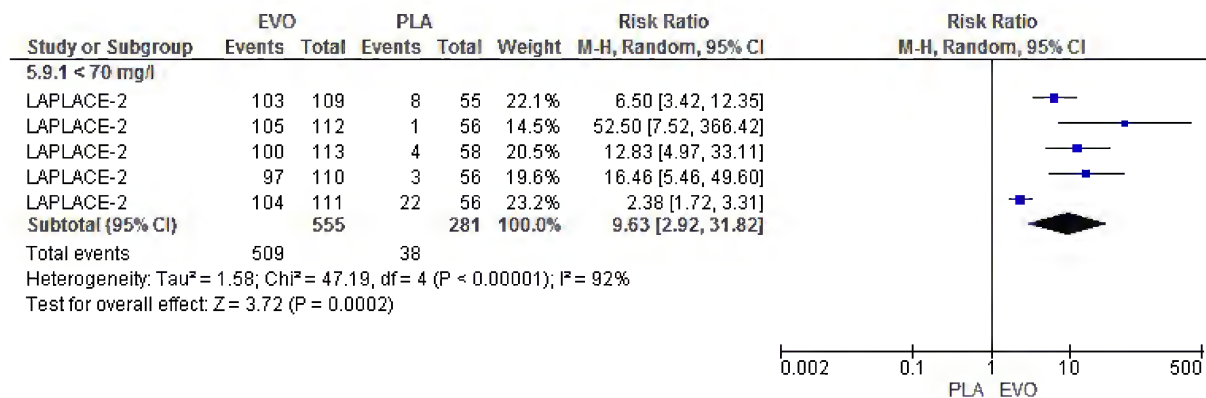
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 42. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



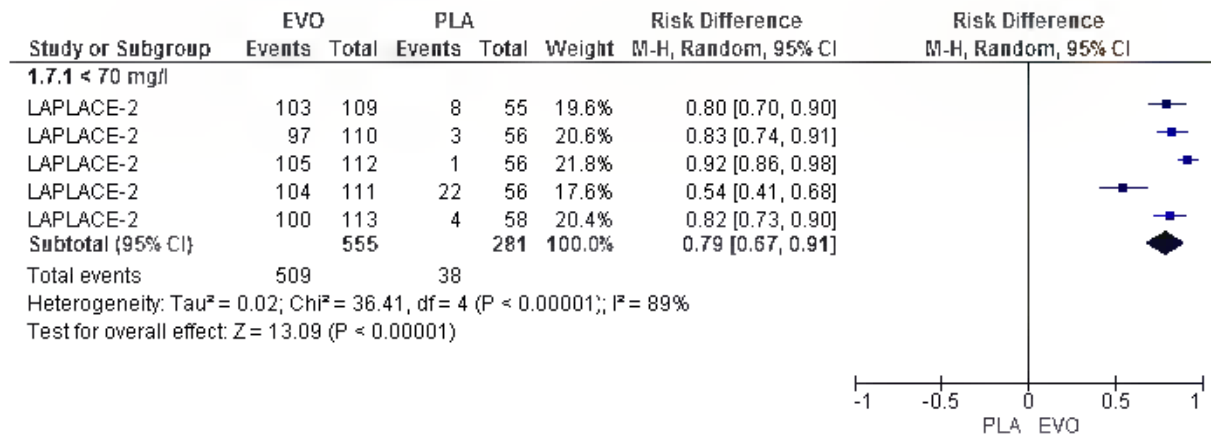
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawierowania, a w badaniu LAPLACE-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 43. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



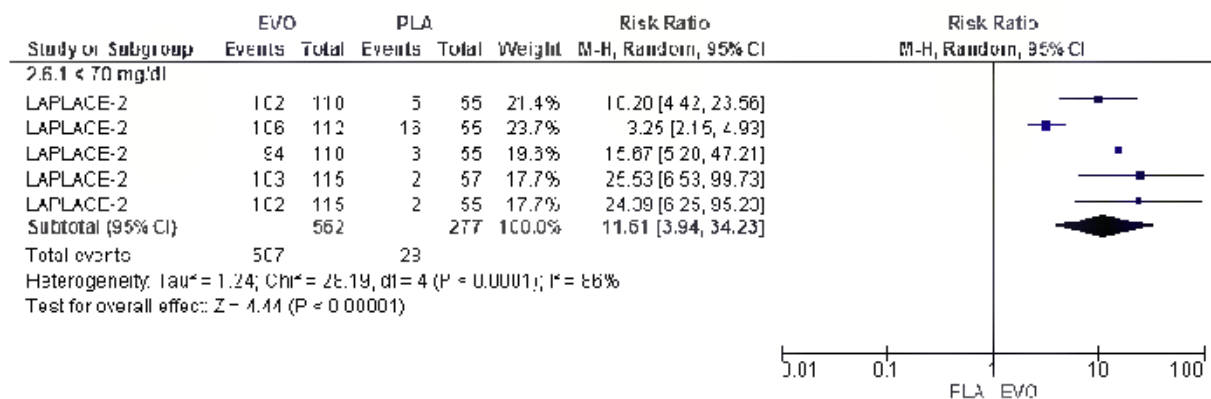
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 44. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP - odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



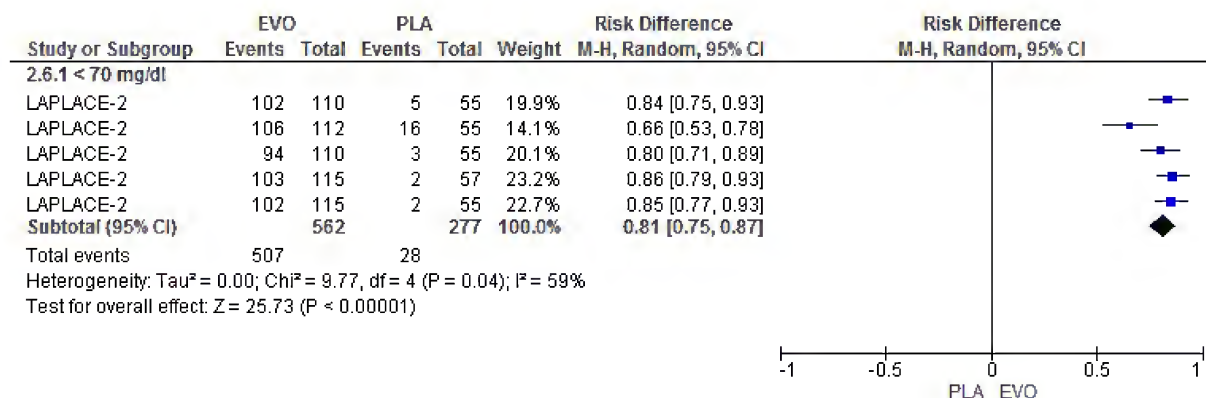
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 45. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RR) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



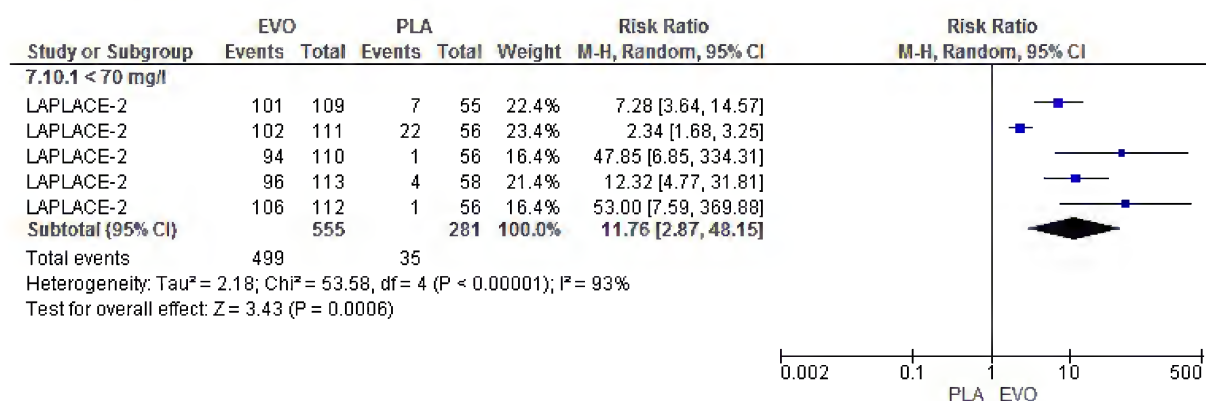
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 46. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



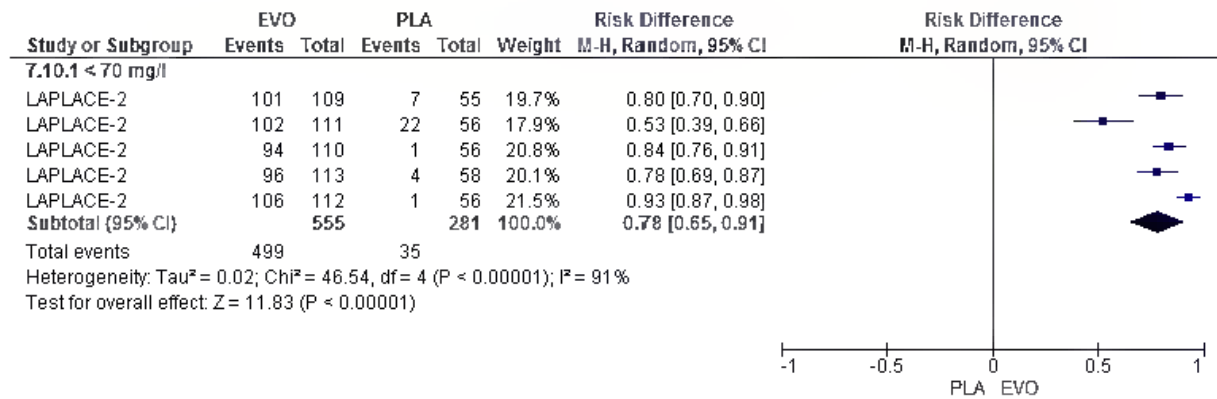
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 47. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RR) – LAPLACE-2 – metaanaliza.



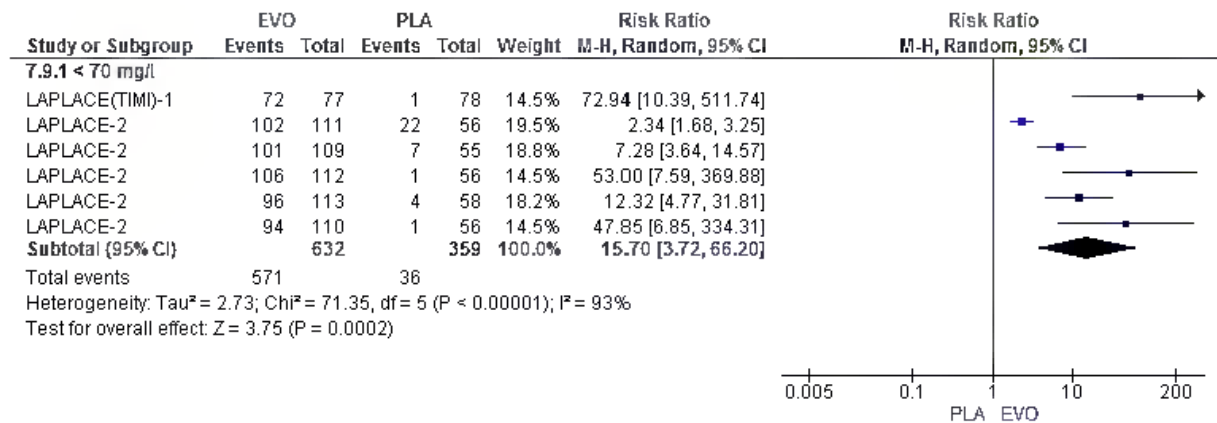
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 48. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RD) – LAPLACE-2 (metaanaliza).



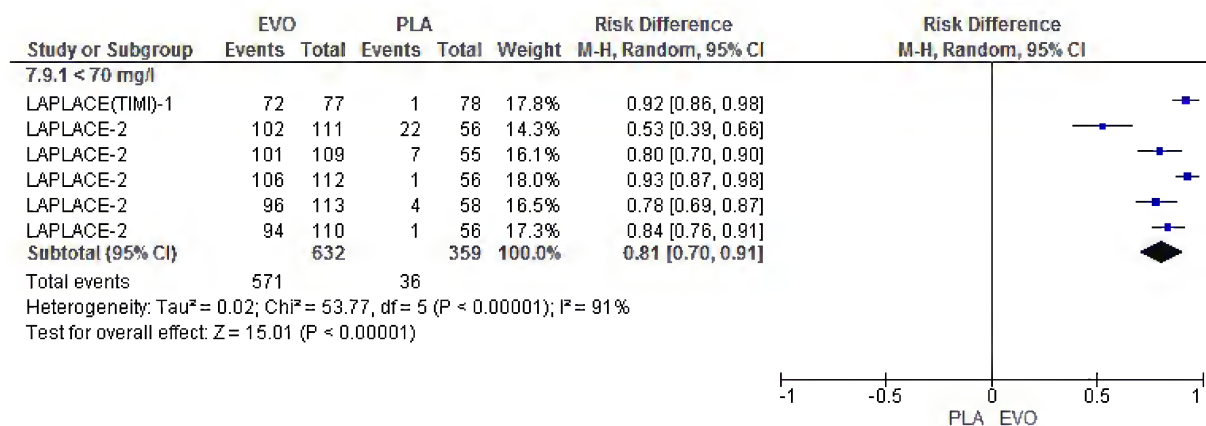
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 49. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



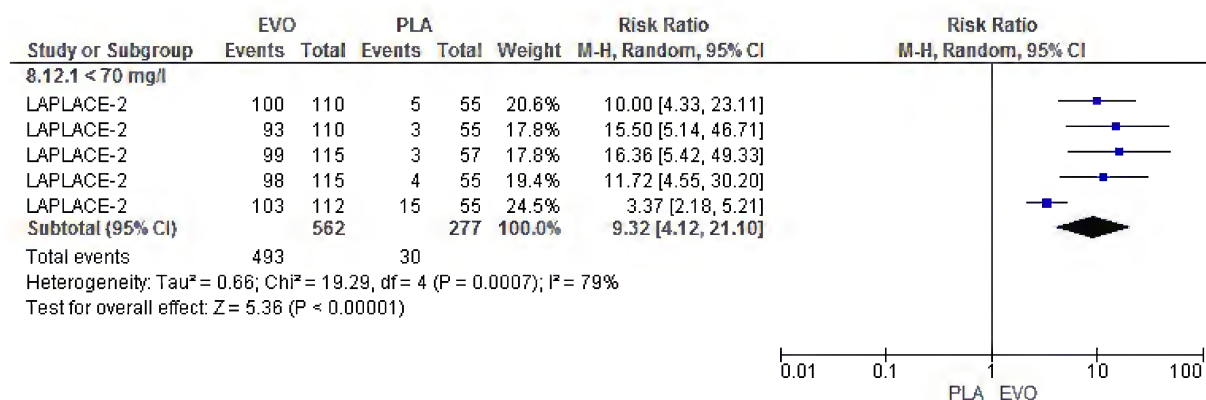
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawirowania, a w badaniu LAPLACE-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 50. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



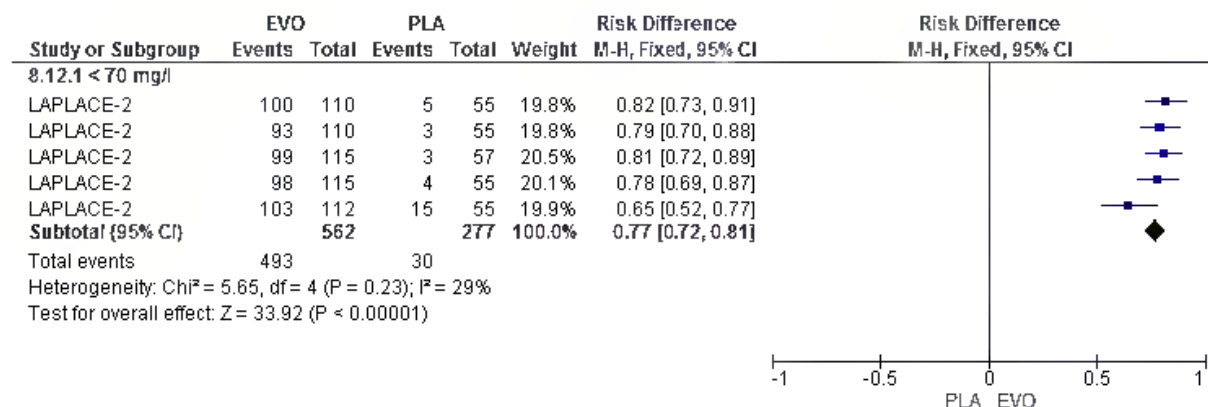
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawiorowania, a w badaniu LAPLACE-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiorowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 51. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RR) – LAPLACE-2 (metaanaliza).



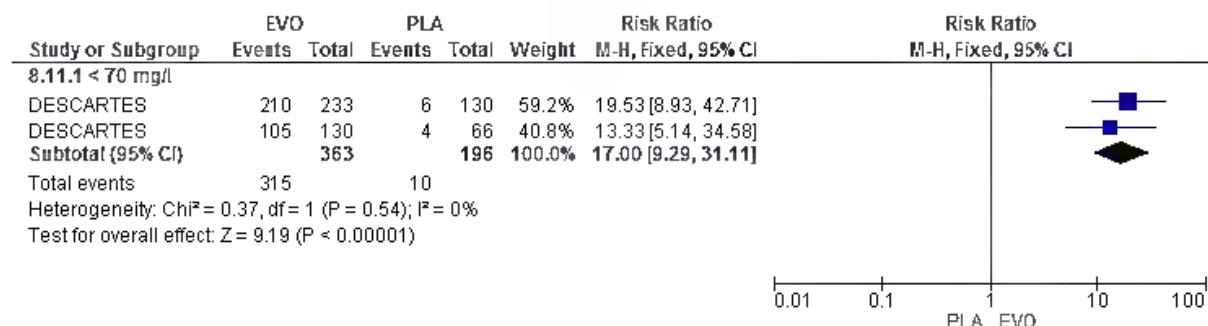
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiorowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 52. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RD) – LAPLACE-2 (metaanaliza).



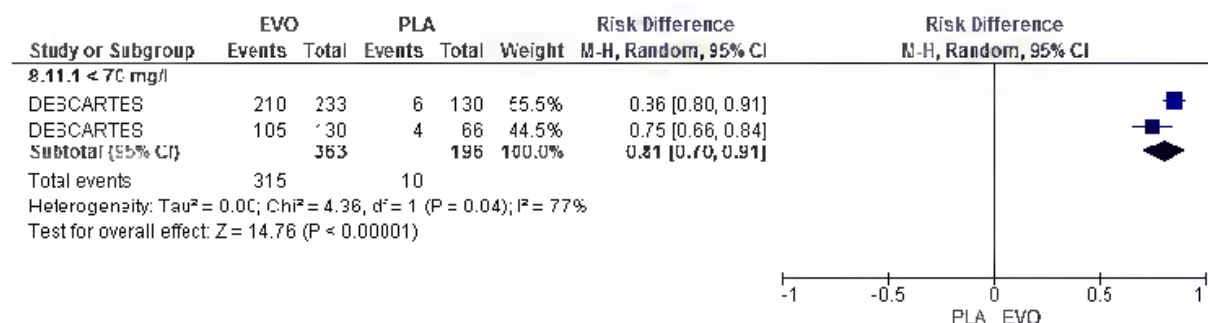
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 53. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RR) – DESCARTES (metaanaliza).



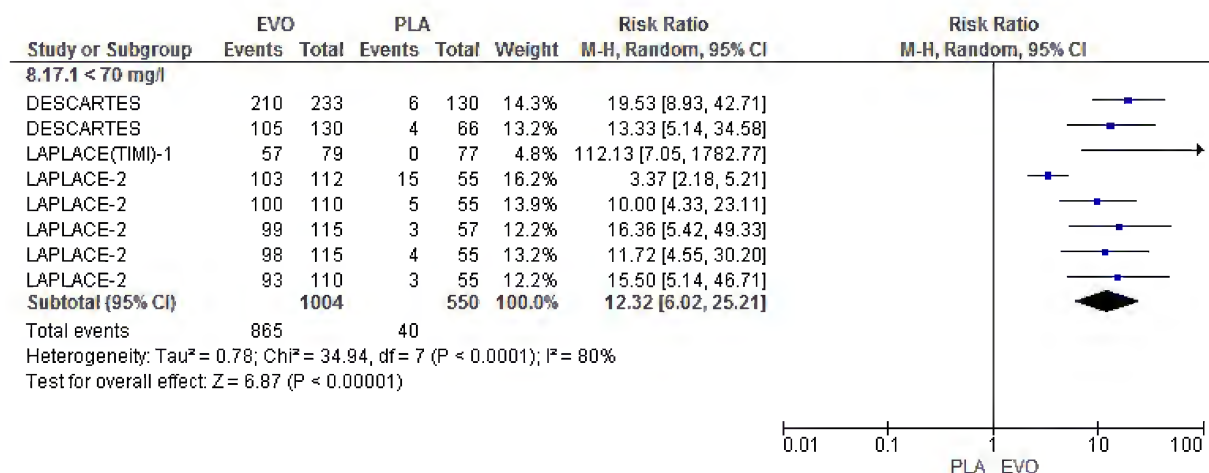
Stężenie LDL-C w badaniu DESCARTES mierzono przy pomocy techniki ultrawirowania.

Ryc. 54. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RD) – DESCARTES (metaanaliza).



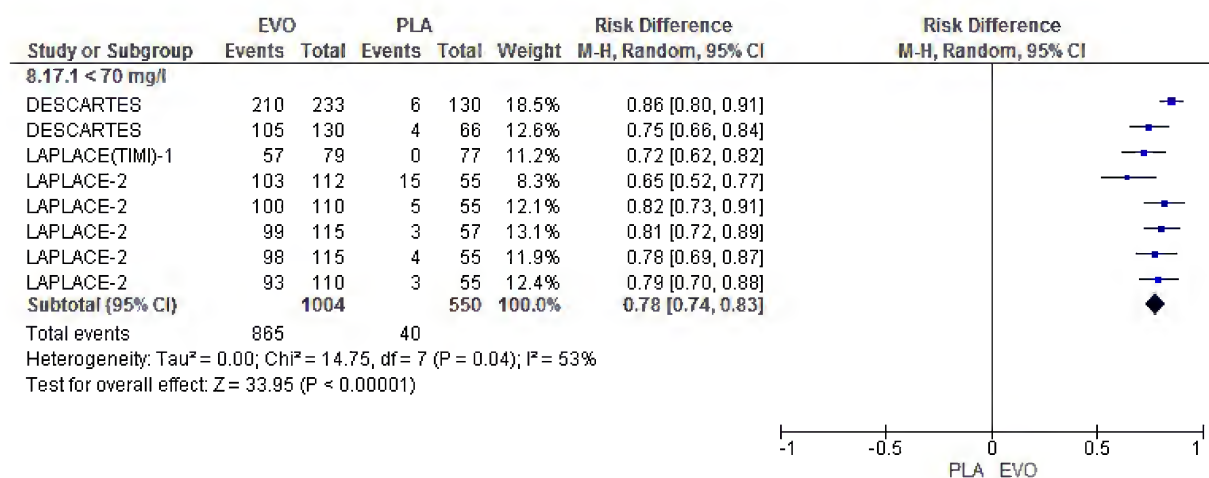
Stężenie LDL-C w badaniu DESCARTES mierzono przy pomocy techniki ultrawirowania.

Ryc. 55. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



Stężenie LDL-C w badaniach LAPLACE(TIMI)-1 i DESCARTES mierzono przy pomocy techniki ultrawierowania, a w badaniu LAPLACE-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

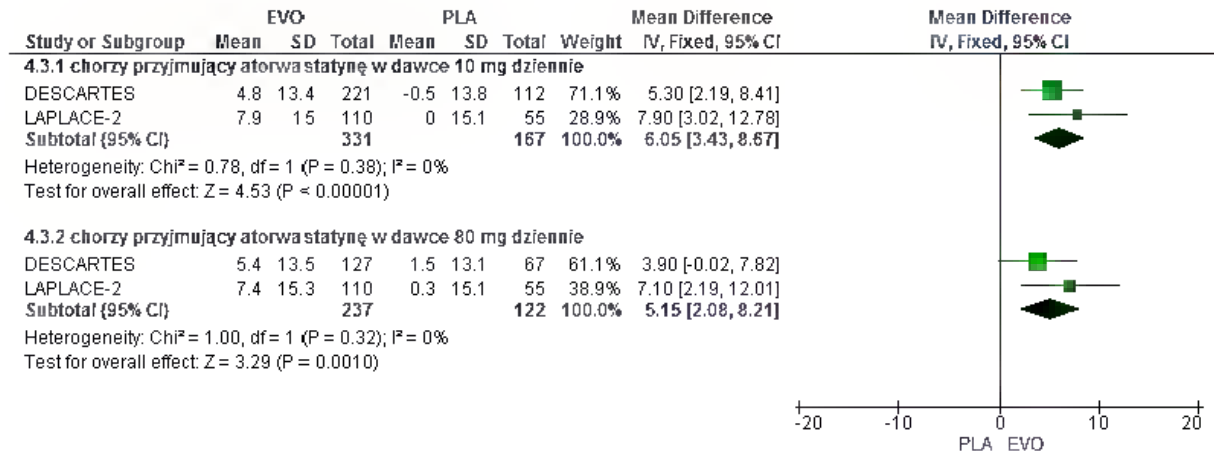
Ryc. 56. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



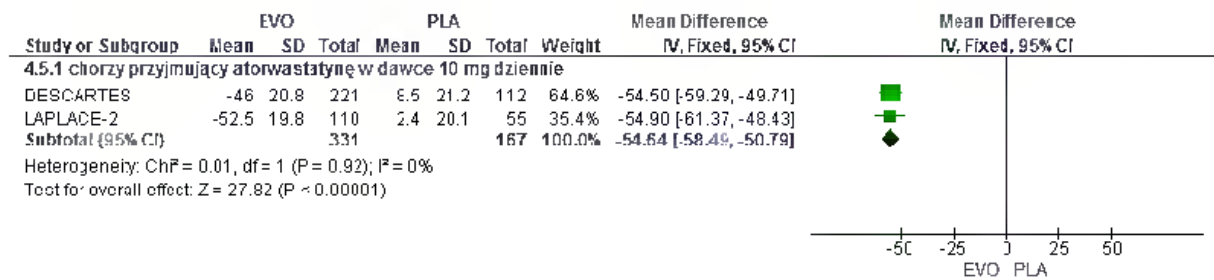
Stężenie LDL-C w badaniach LAPLACE(TIMI)-1 i DESCARTES mierzono przy pomocy techniki ultrawierowania, a w badaniu LAPLACE-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

11.6.3.1.2 Inne parametry lipidowe

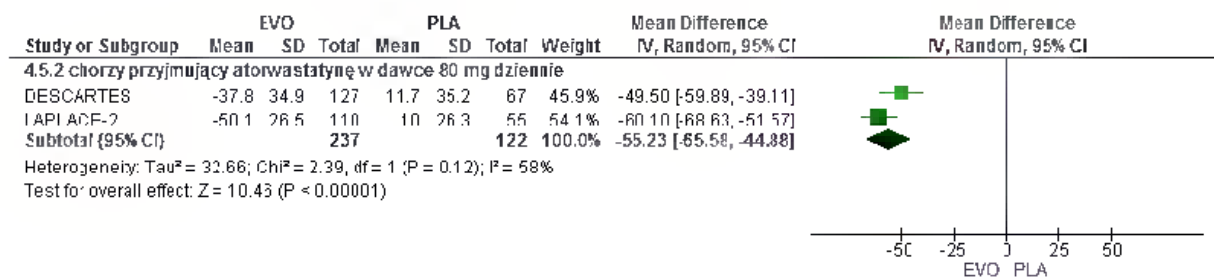
Ryc. 57. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - zmiana poziomu HDL-C na koniec badania (WMD).



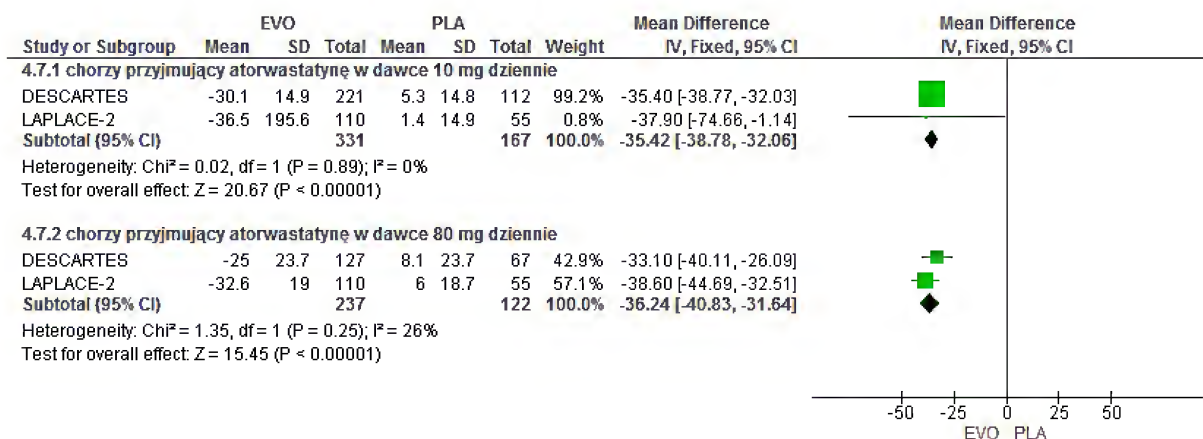
Ryc. 58. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - zmiana poziomu nie-HDL-C na koniec badania (WMD), cz. 1.



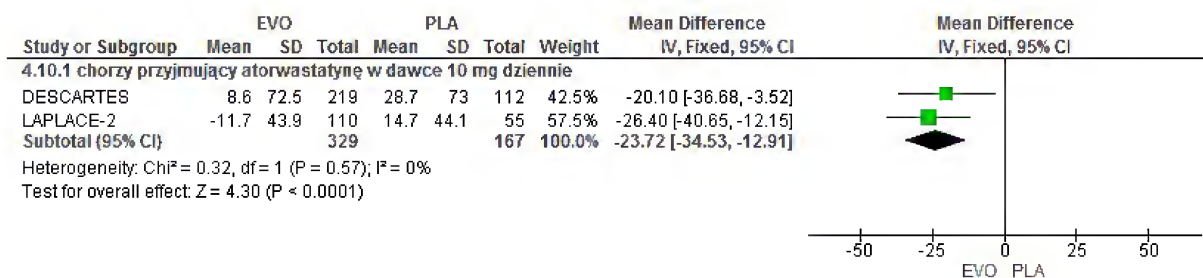
Ryc. 59. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - zmiana poziomu nie-HDL-C na koniec badania (WMD), cz. 2.



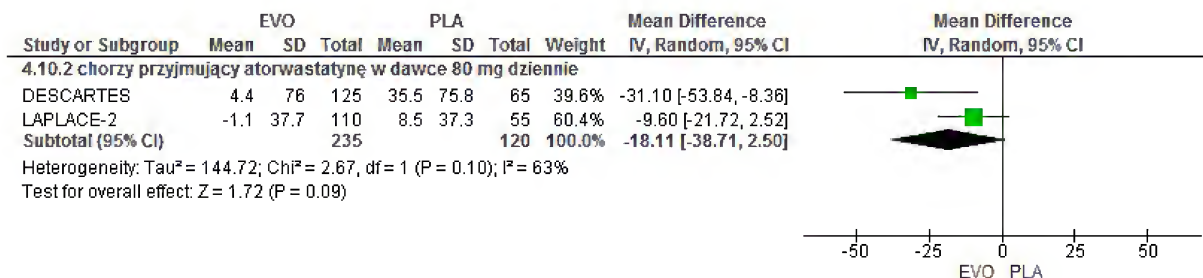
Ryc. 60. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu TC na koniec badania (WMD).



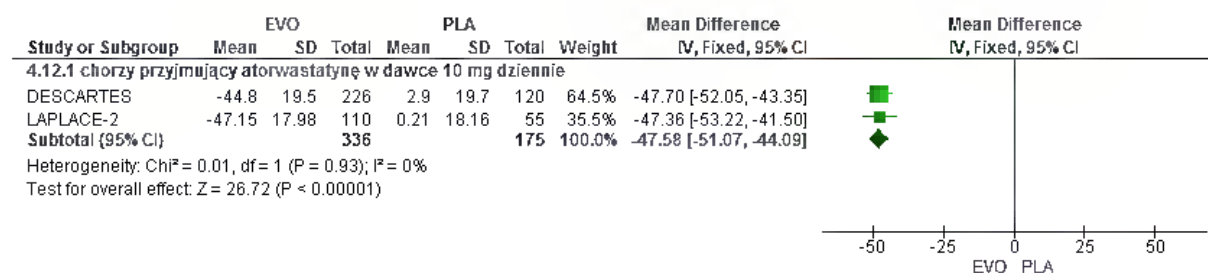
Ryc. 61. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu VLDL-C na koniec badania (WMD), cz. 1.



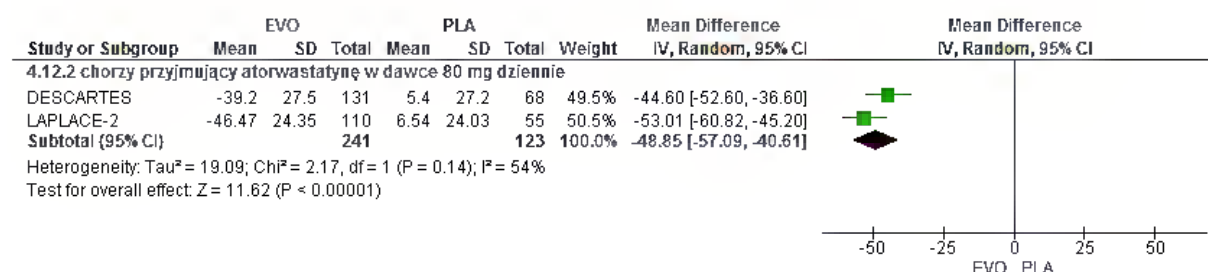
Ryc. 62. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu VLDL-C na koniec badania (WMD), cz. 2.



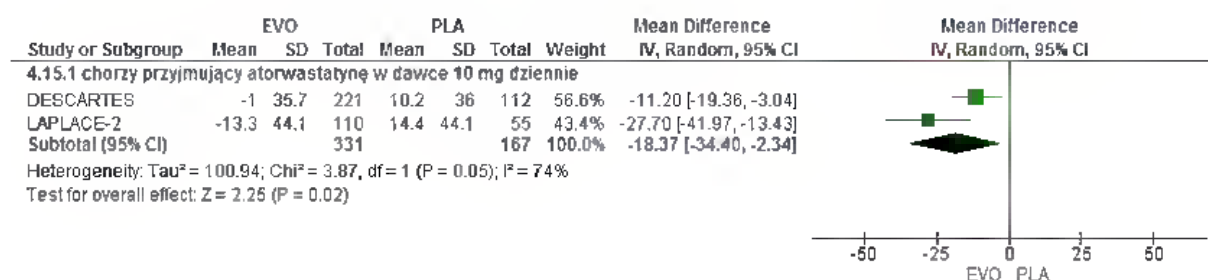
Ryc. 63. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu ApoB na koniec badania (WMD), cz. 1.



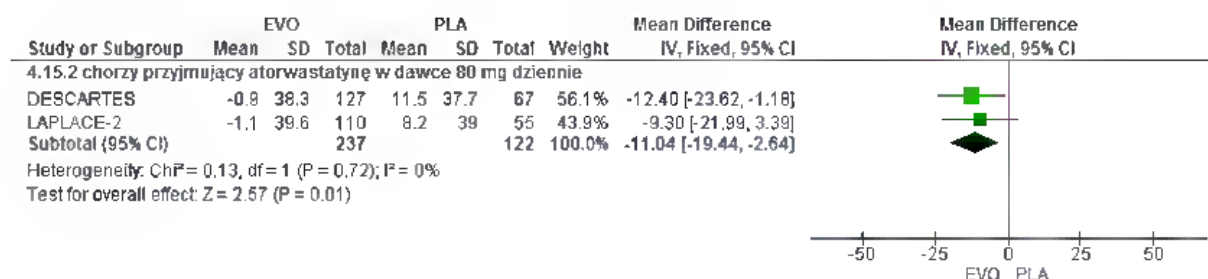
Ryc. 64. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu ApoB na koniec badania (WMD), cz. 2.



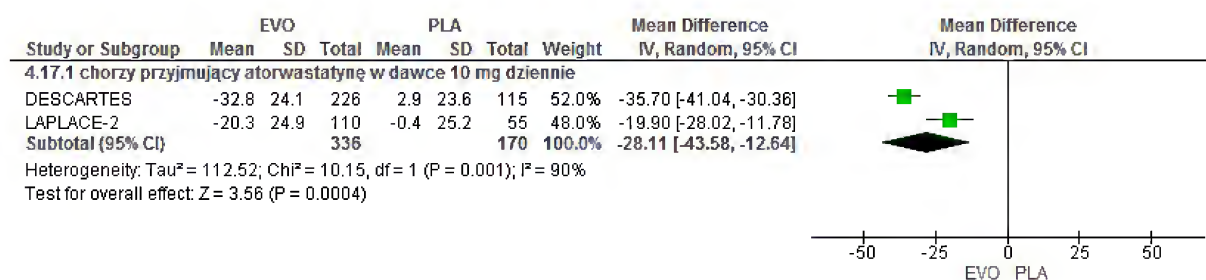
Ryc. 65. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu TG na koniec badania (WMD), cz.1.



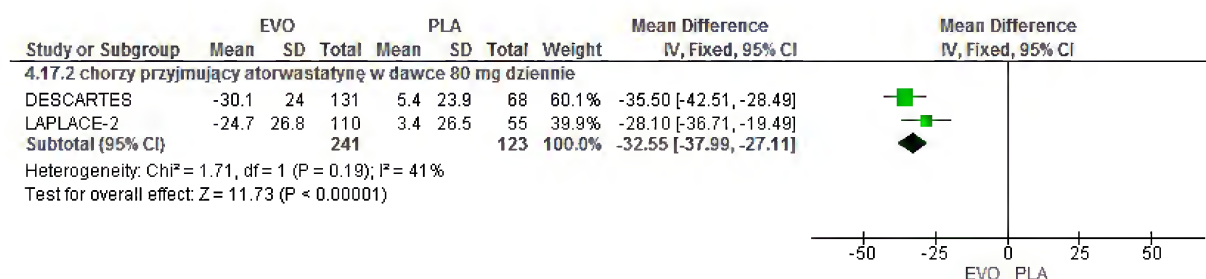
Ryc. 66. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu TG na koniec badania (WMD), cz.2.



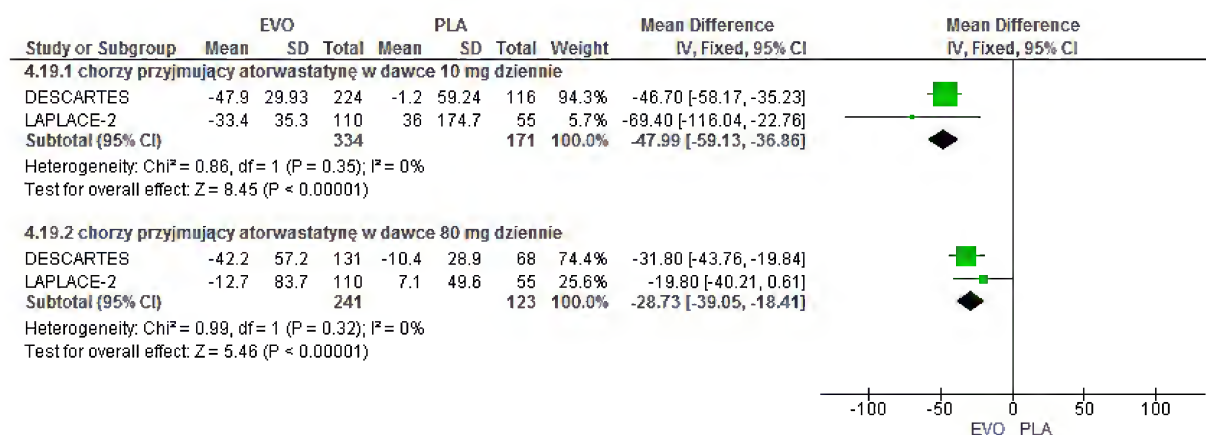
Ryc. 67. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu Lp(a) na koniec badania (WMD), cz. 1.



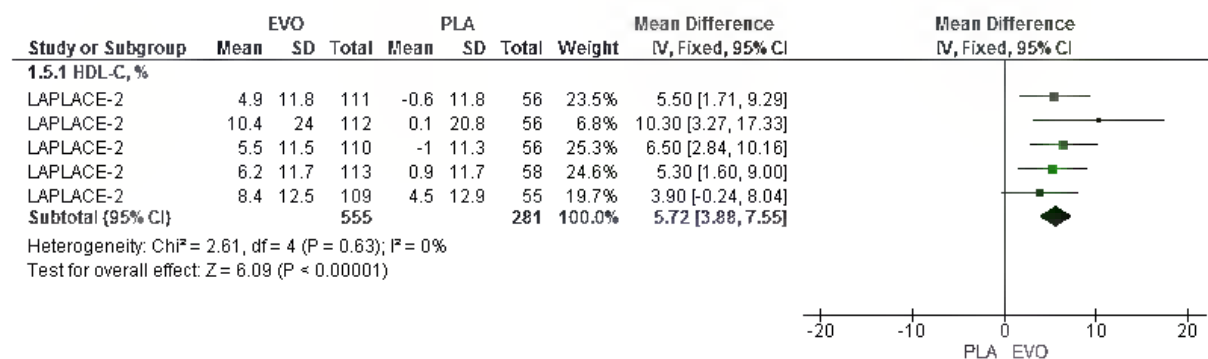
Ryc. 68. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu Lp(a) na koniec badania (WMD), cz. 2.



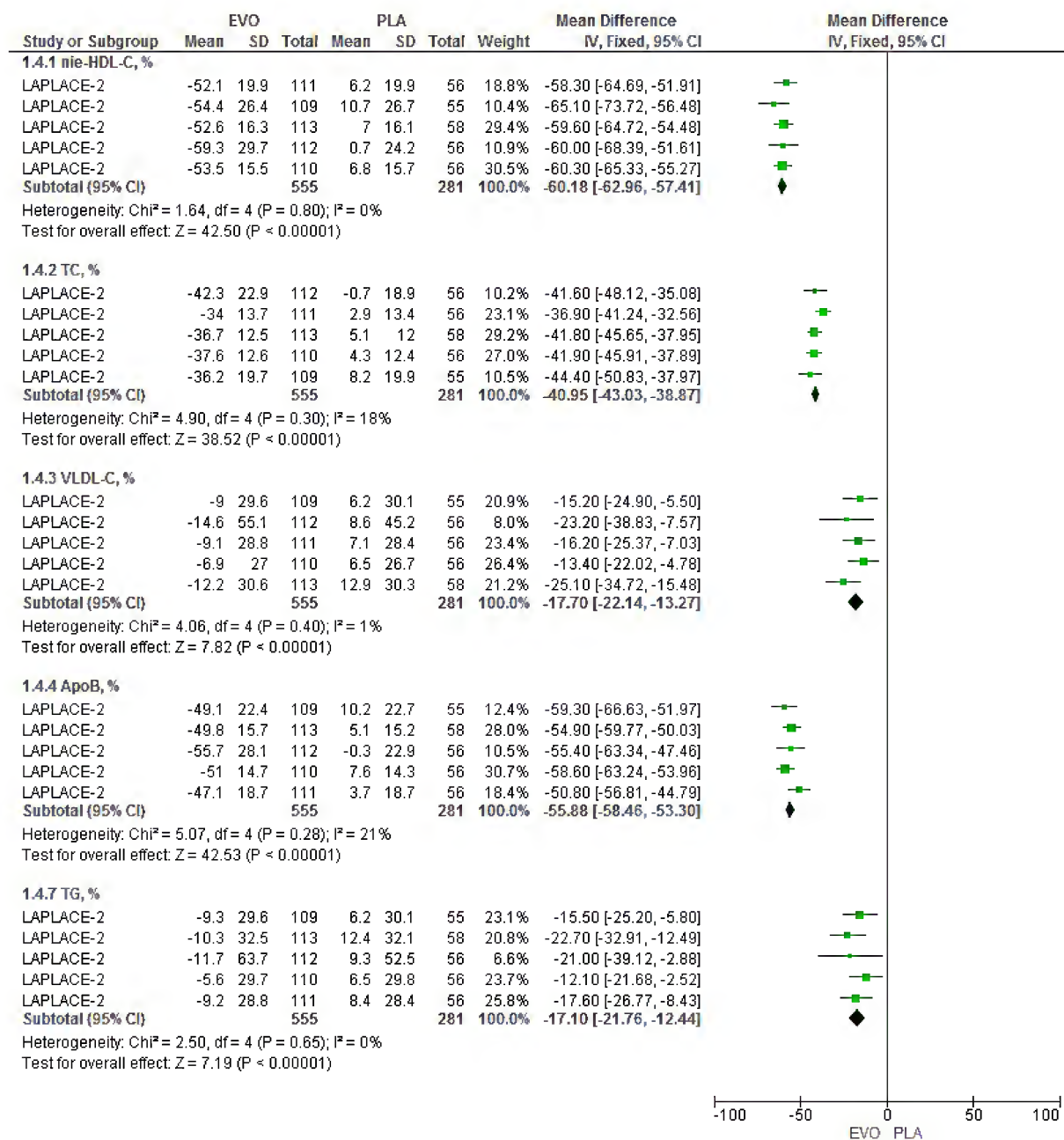
Ryc. 69 Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana wolnego PCSK9 na koniec badania (WMD).



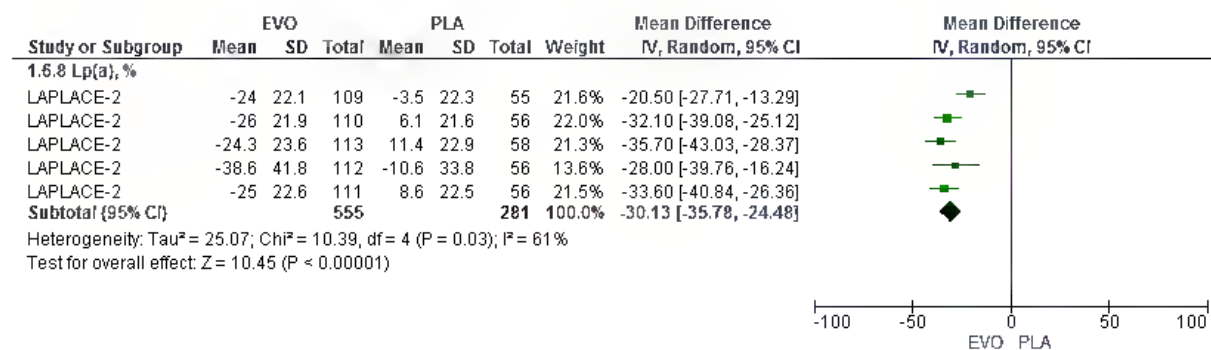
Ryc. 70. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP - inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



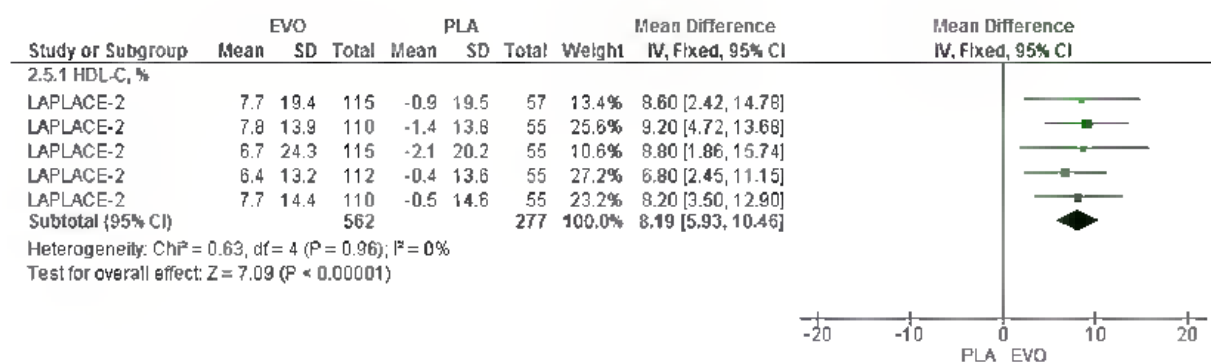
Ryc. 71. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



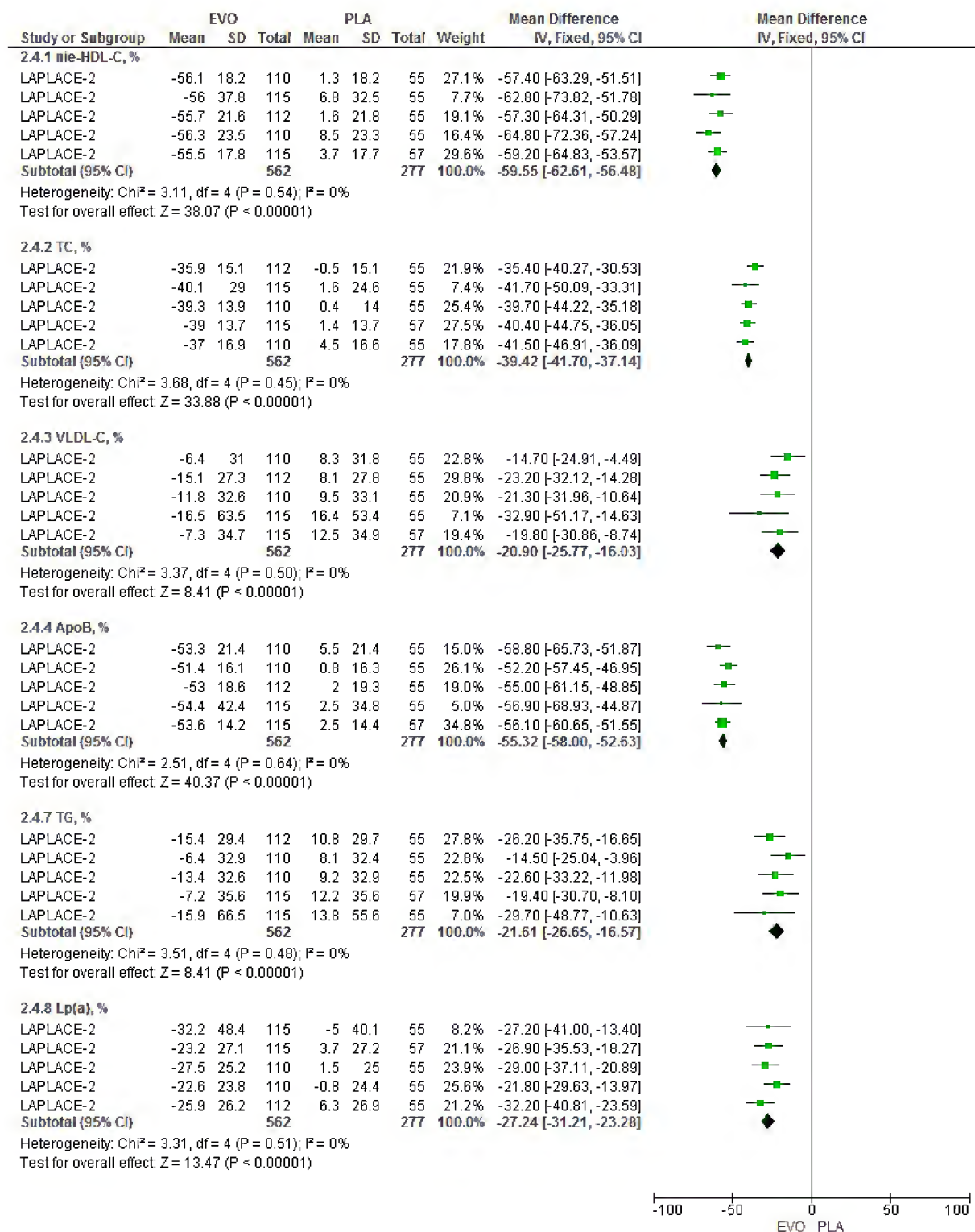
Ryc. 72. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP - inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



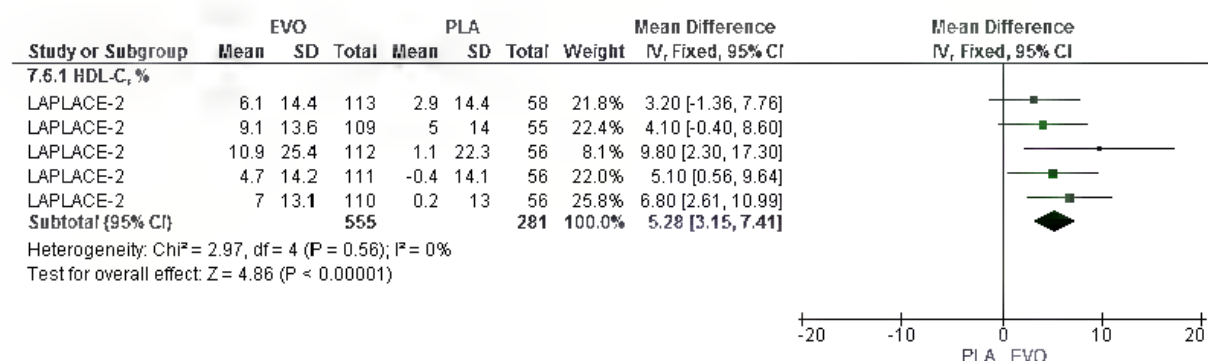
Ryc. 73. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



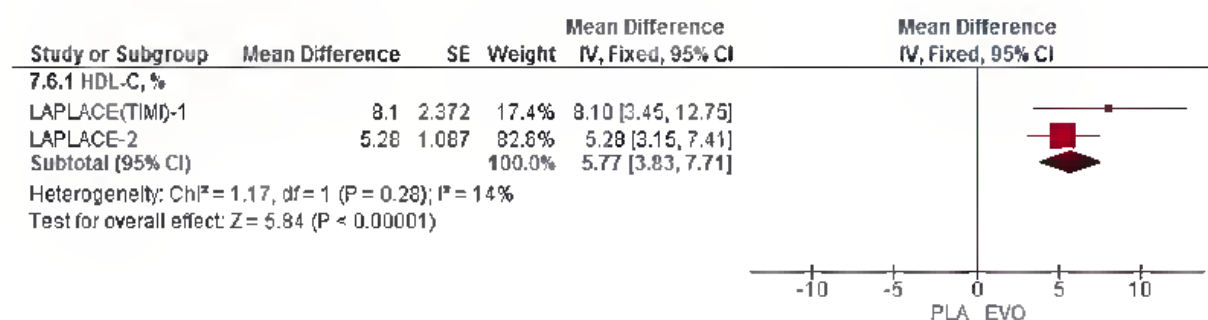
Ryc. 74. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



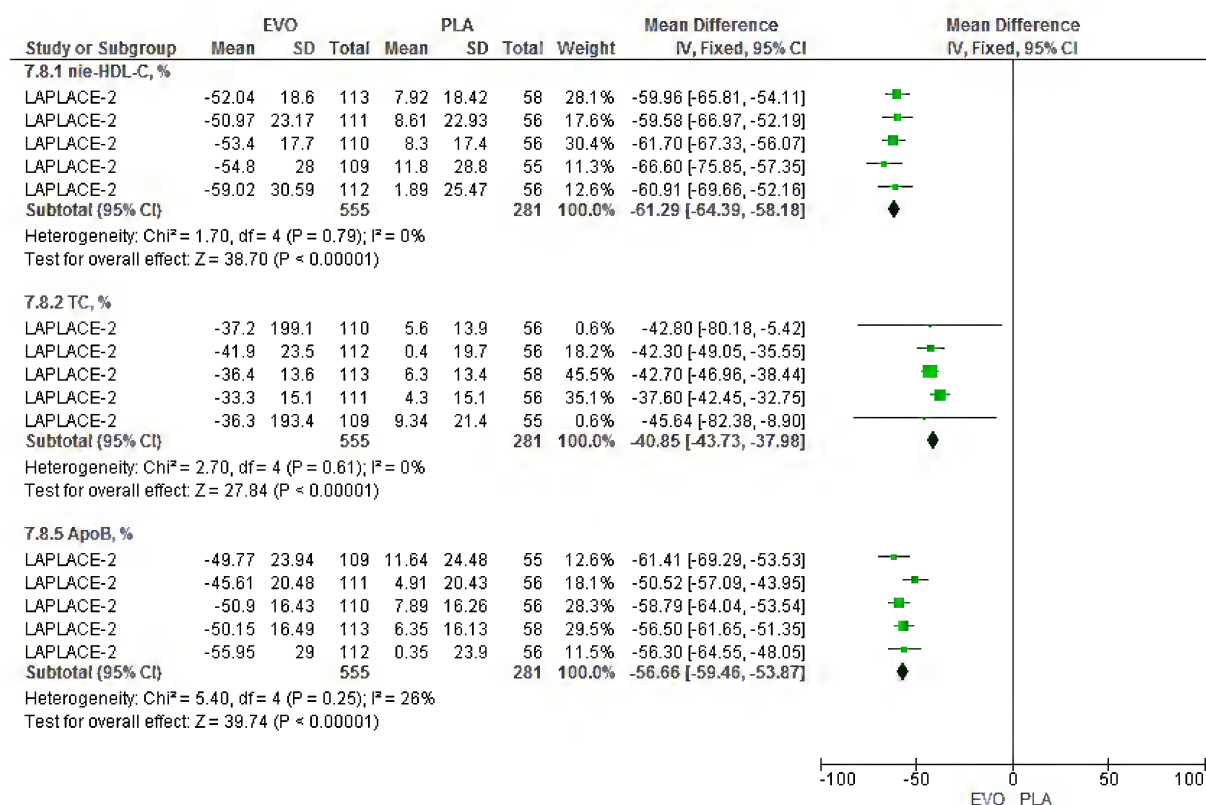
Ryc. 75. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP - inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) - LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 1.



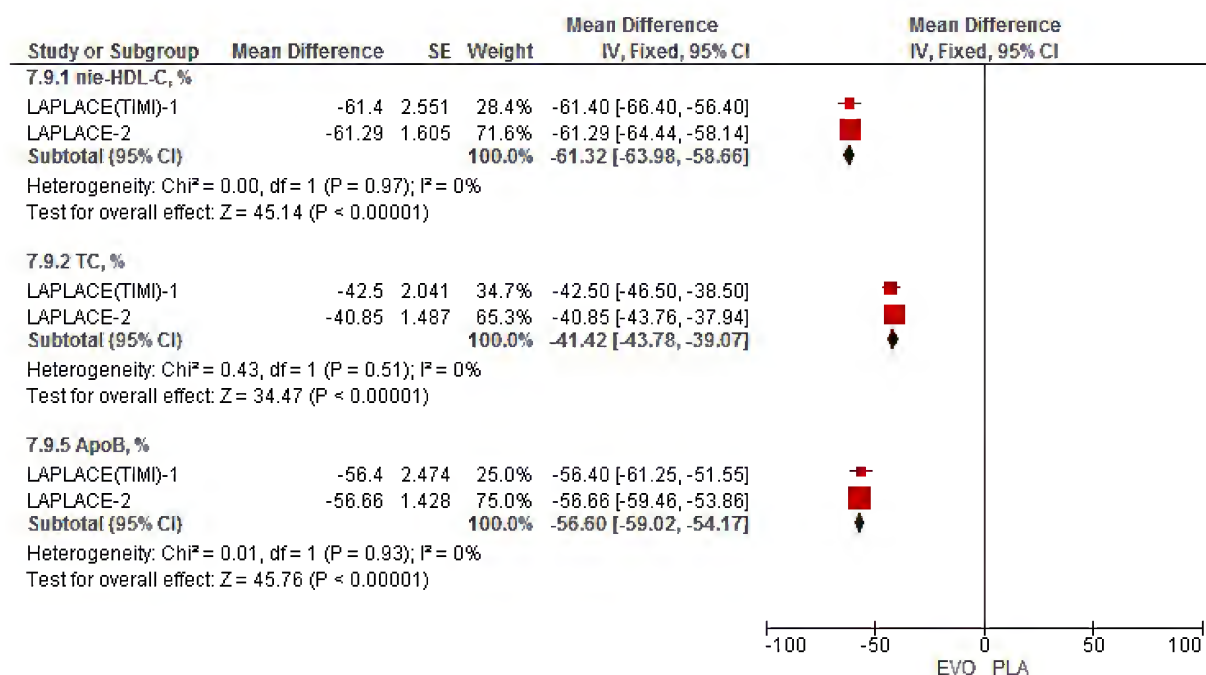
Ryc. 76. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP - inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



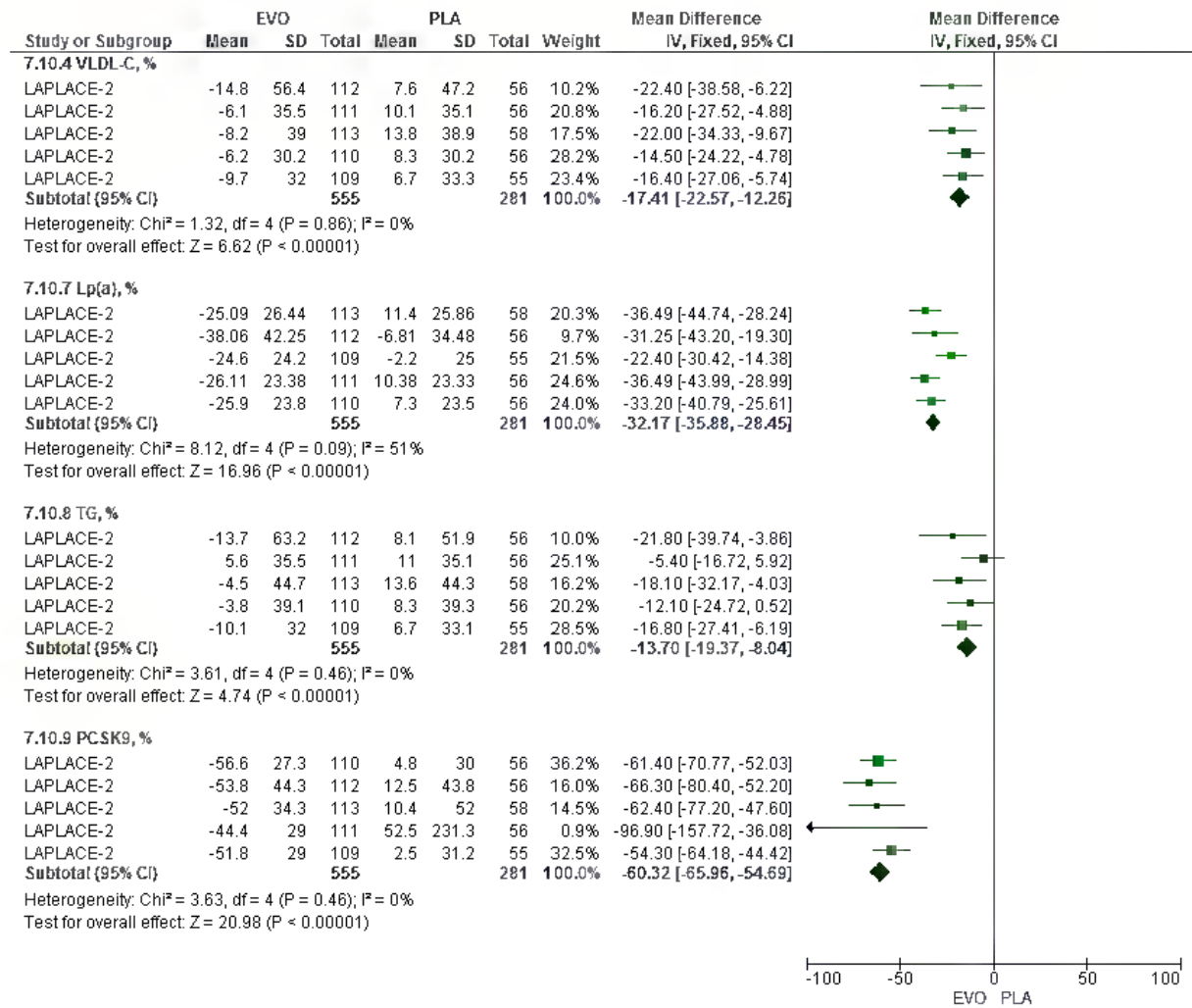
Ryc. 77. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 2.



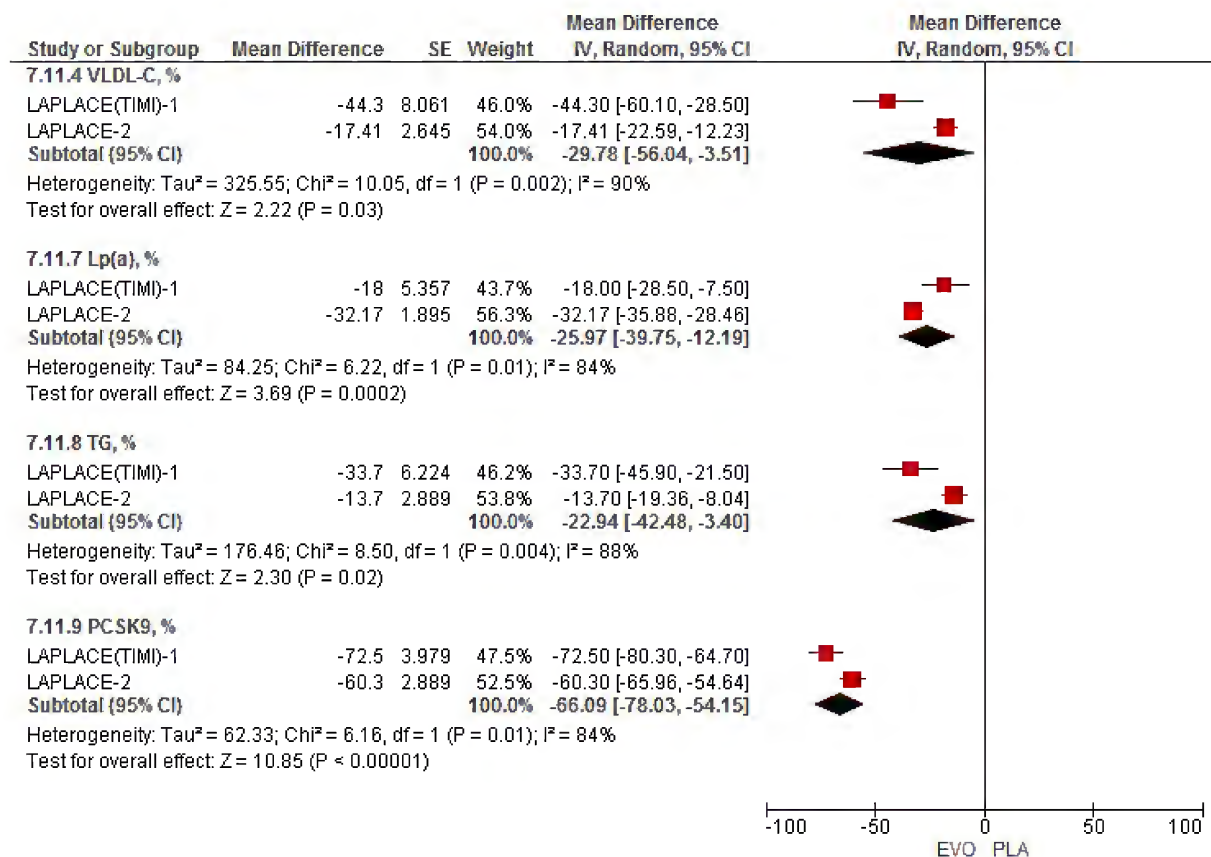
Ryc. 78. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



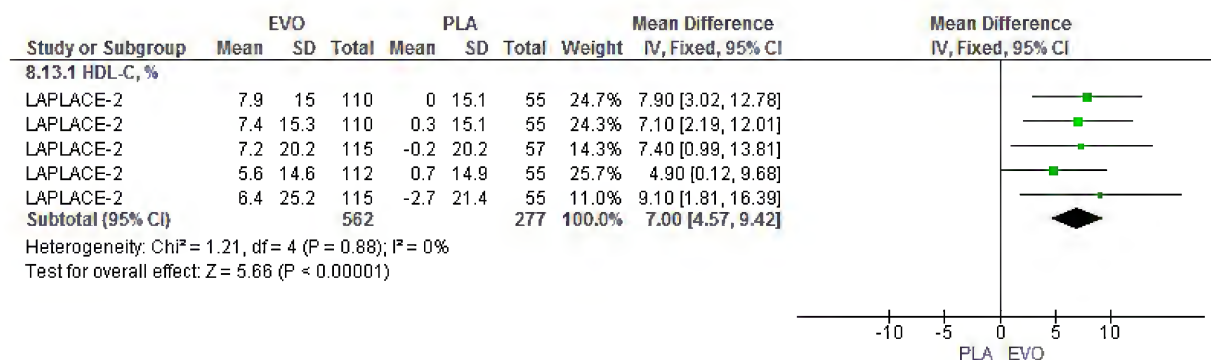
Ryc. 79. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 3.



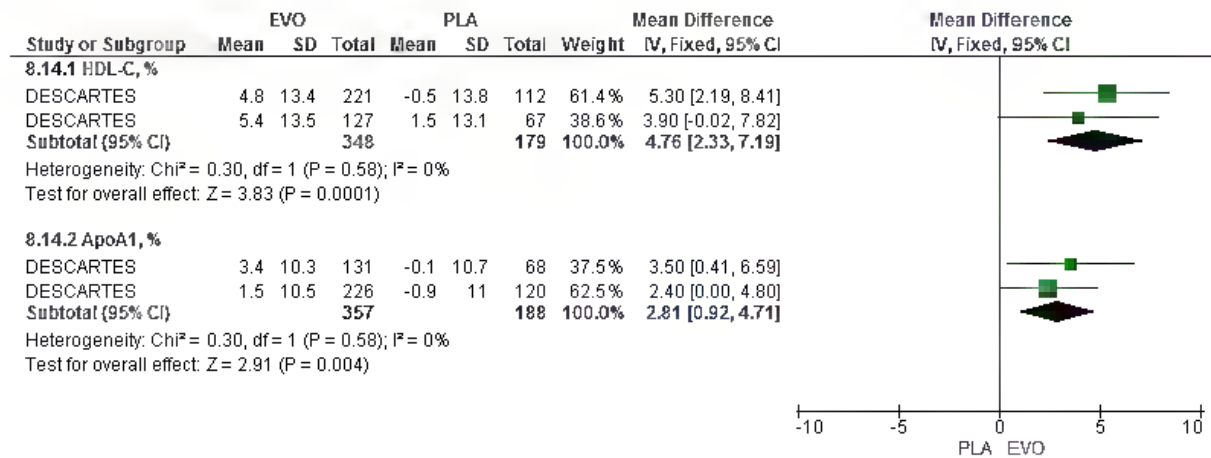
Ryc. 80. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



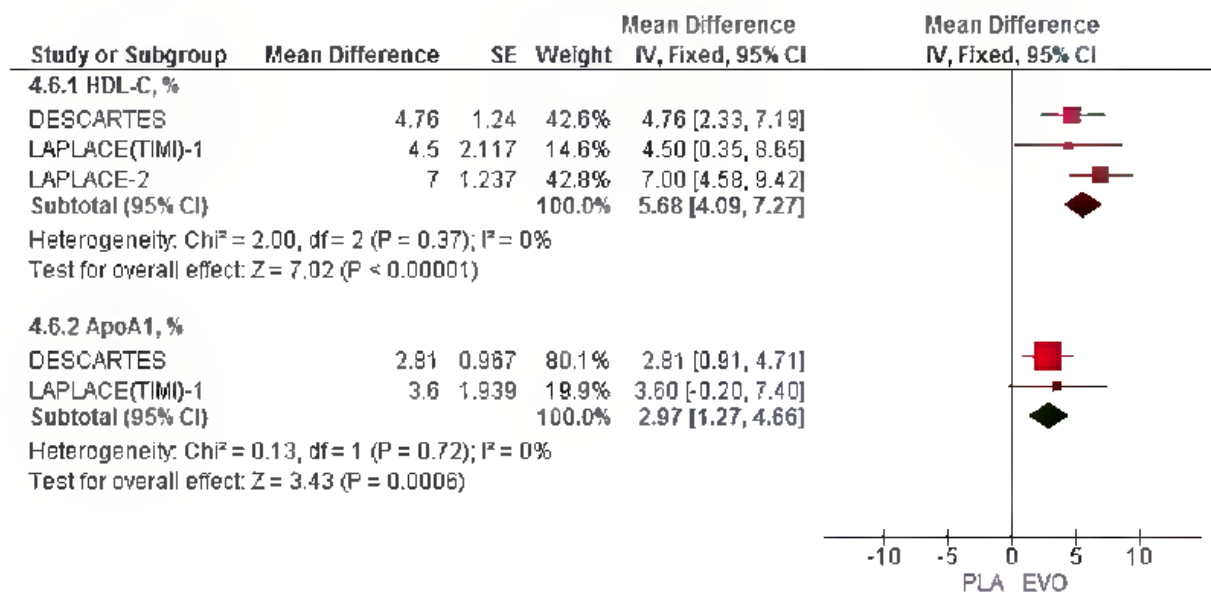
Ryc. 81. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 1.



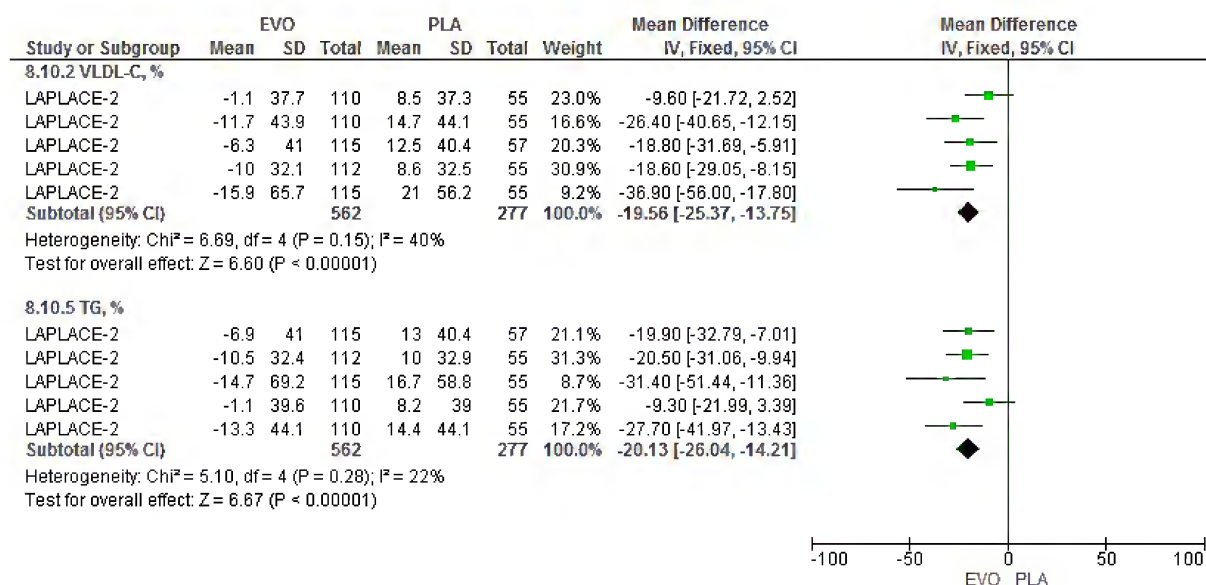
Ryc. 82. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) - DESCARTES (metaanaliza), cz. 1.



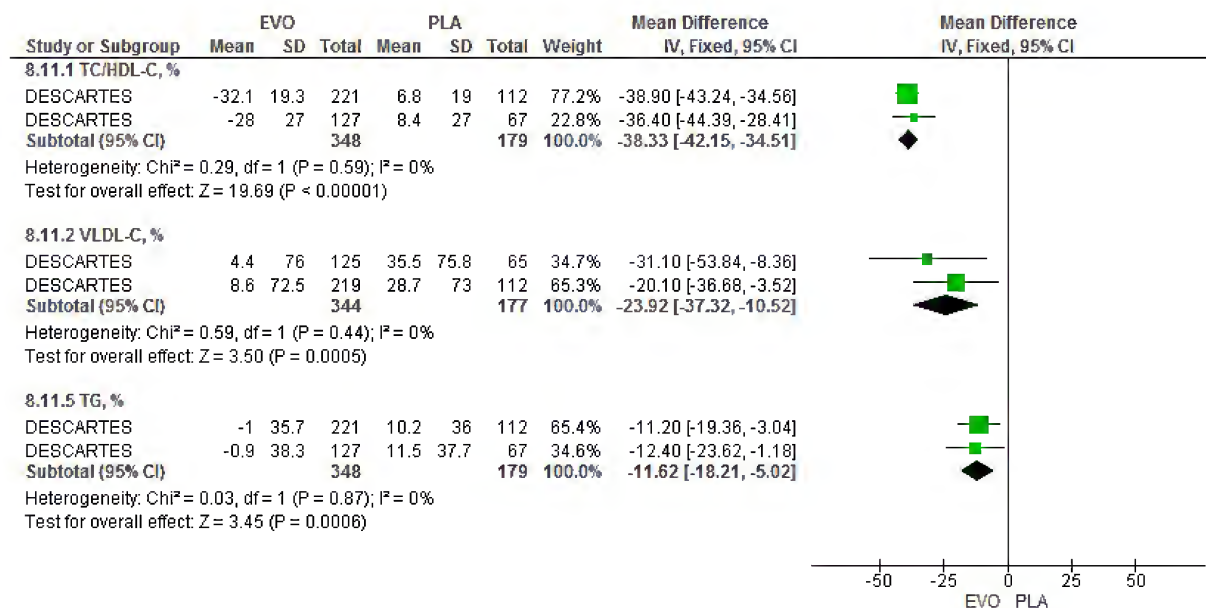
Ryc. 83. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



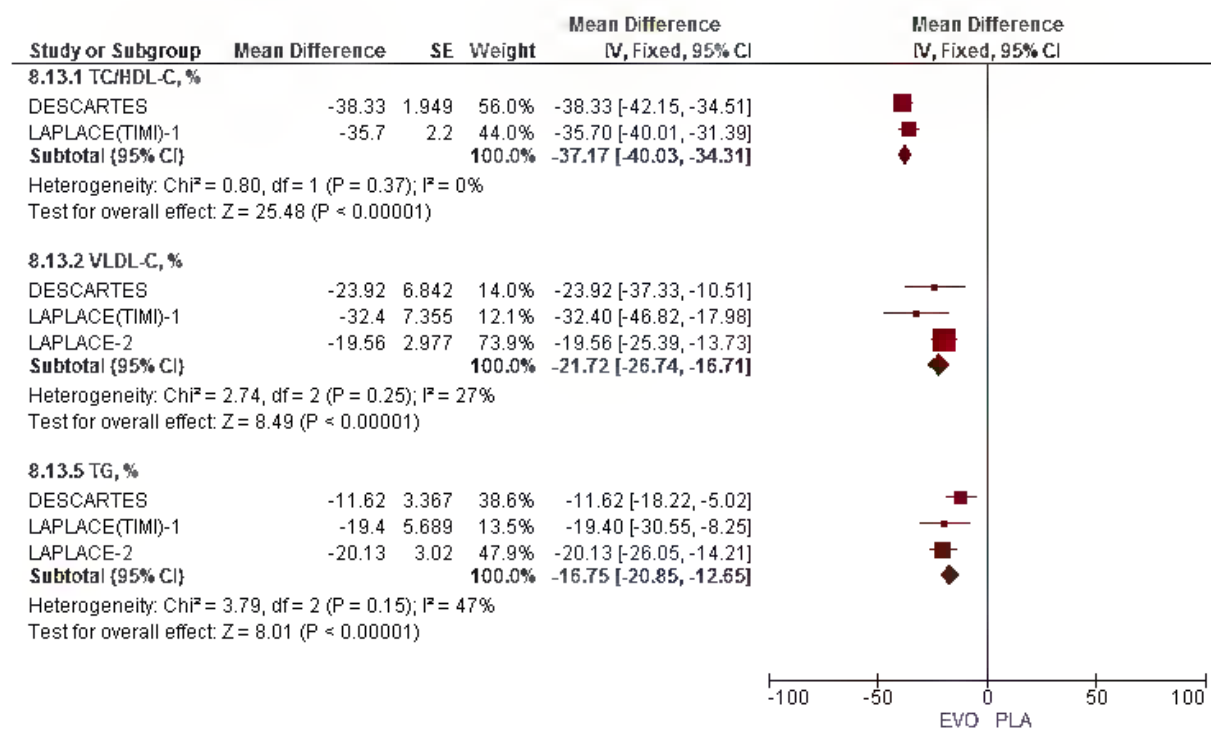
Ryc. 84. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanalia), cz. 2.



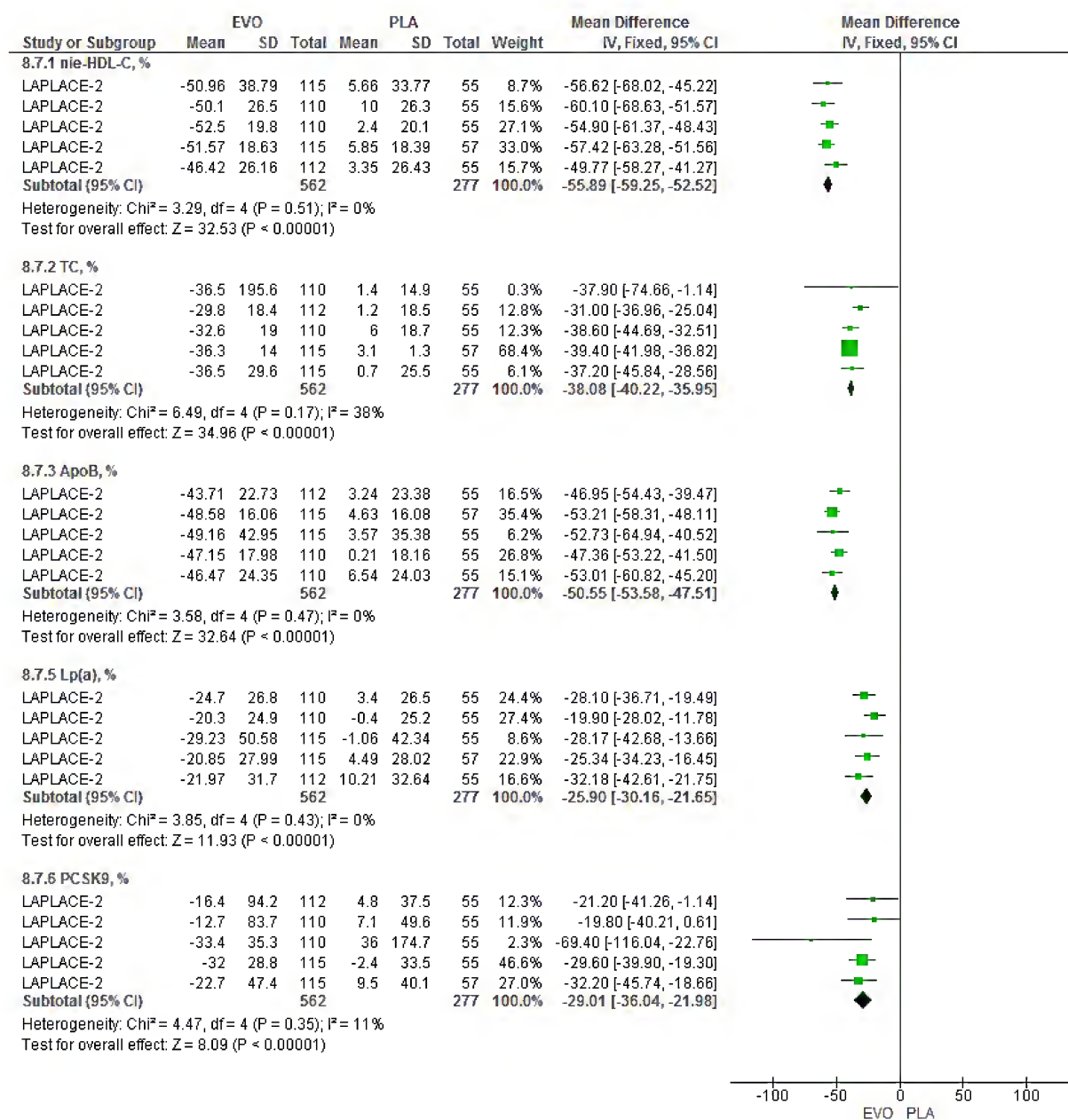
Ryc. 85. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – DESCARTES (metaanalia), cz. 2.



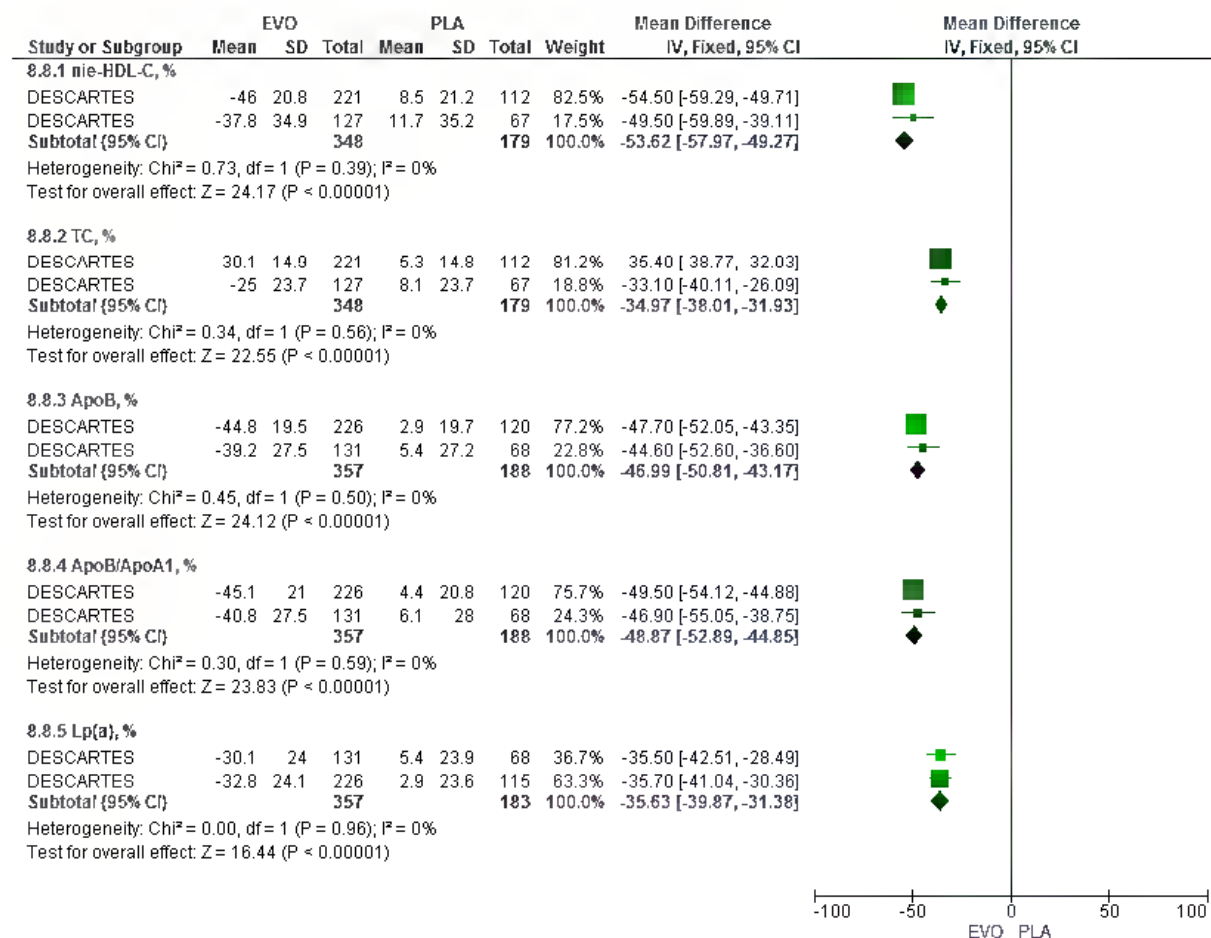
Ryc. 86. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



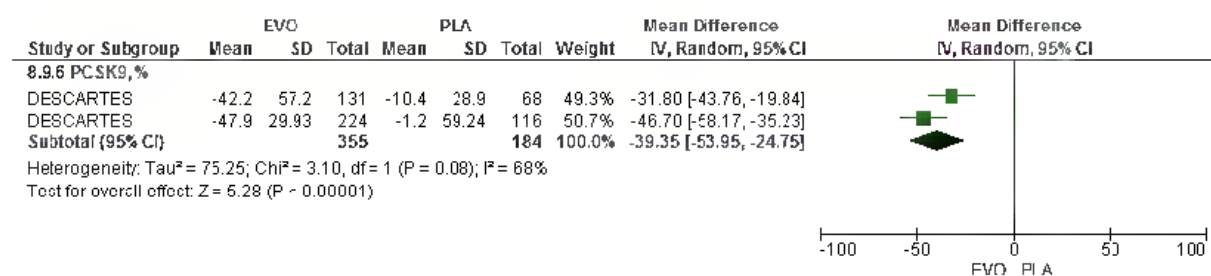
Ryc. 87. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 3.



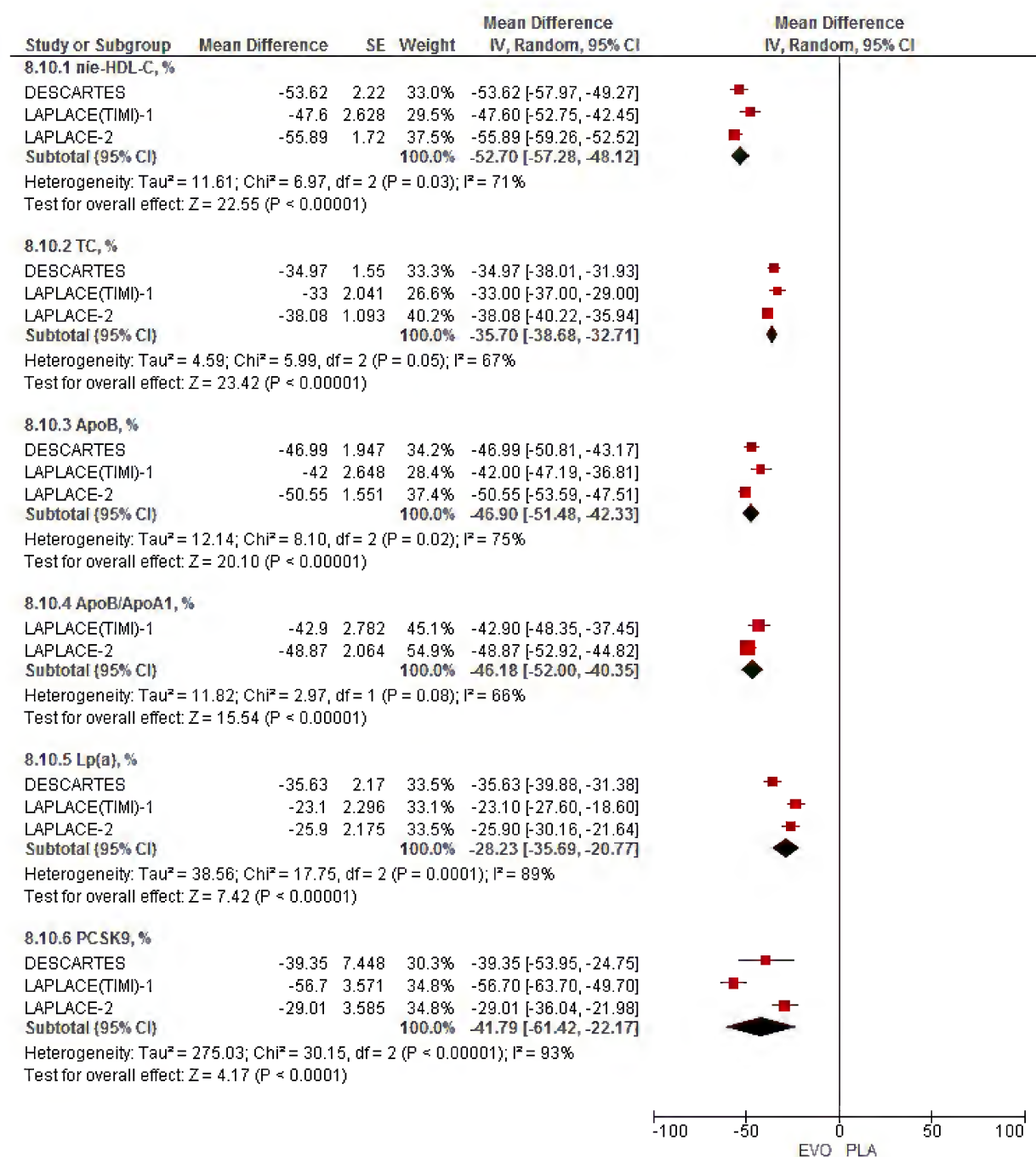
Ryc. 88. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) - DESCARTES (metaanaliza), cz. 3.



Ryc. 89. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP - inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) - DESCARTES (metaanaliza), cz. 4.



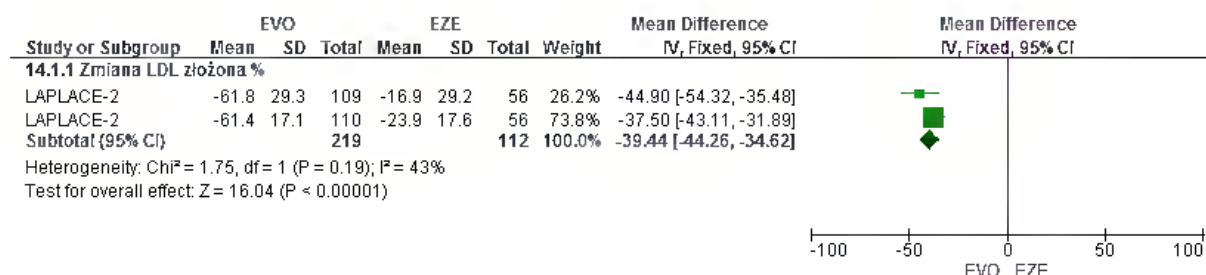
Ryc. 90. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



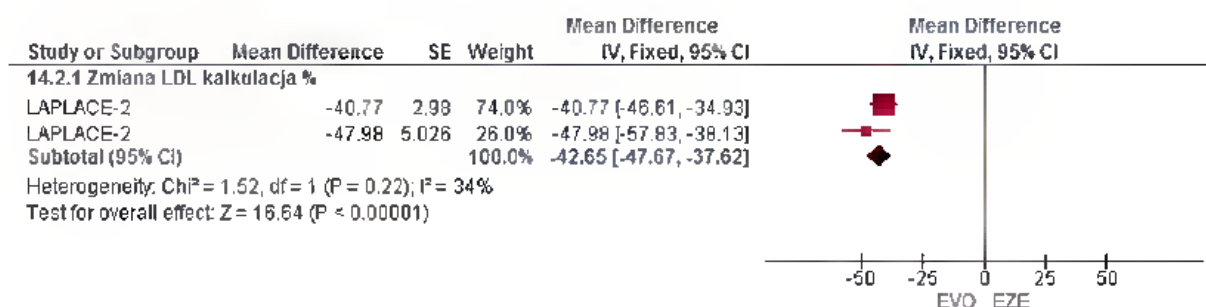
11.6.3.2 EVO vs EZE

11.6.3.2.1 Zmiana poziomu LDL-C

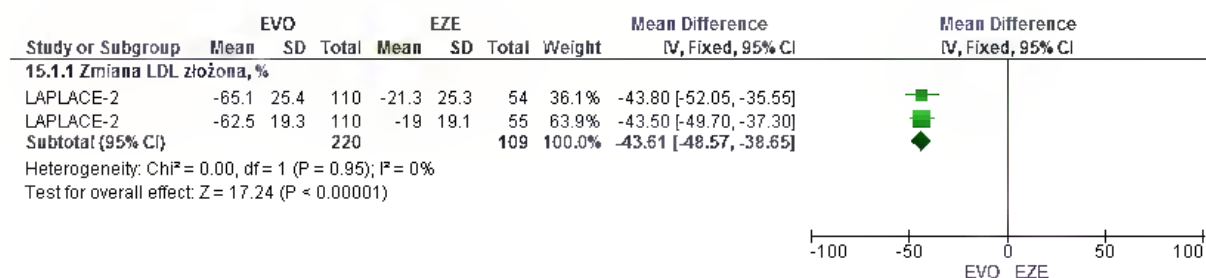
Ryc. 91. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP - zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



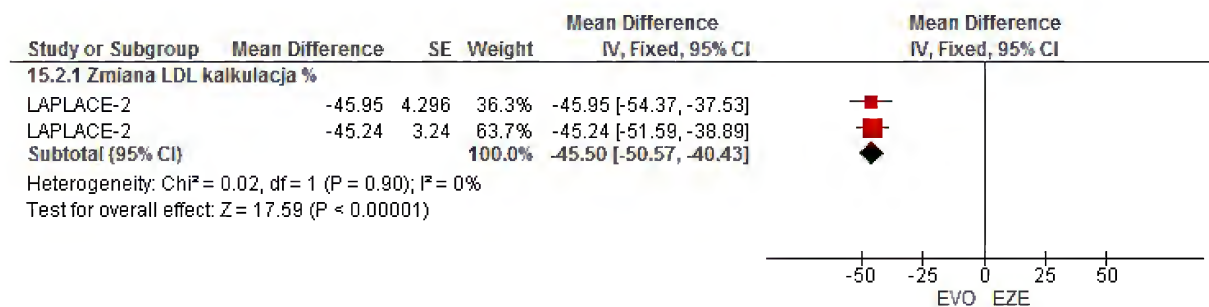
Ryc. 92. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP - zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



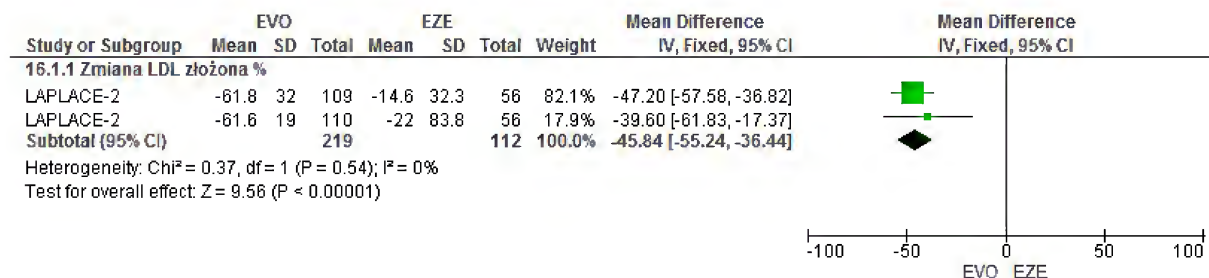
Ryc. 93. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP - zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



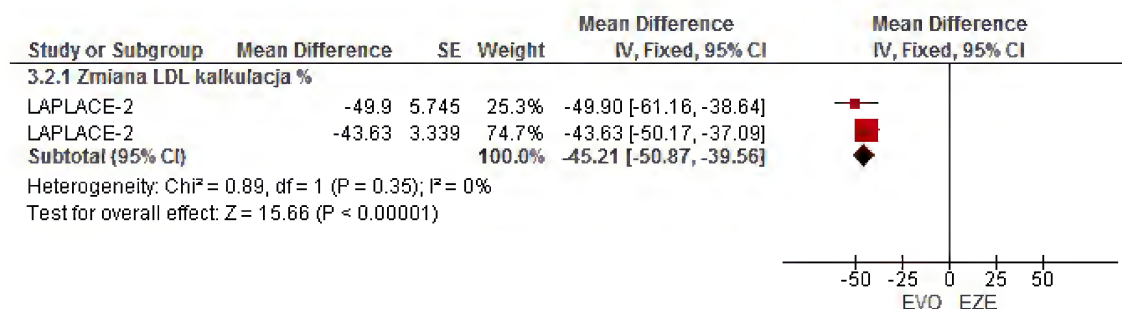
Ryc. 94. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



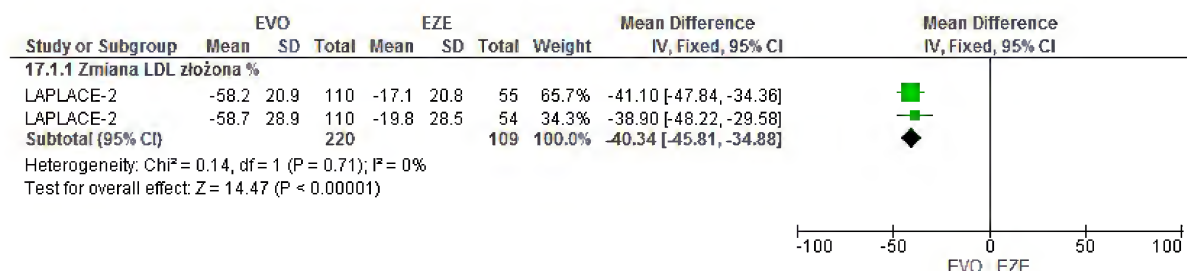
Ryc. 95. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



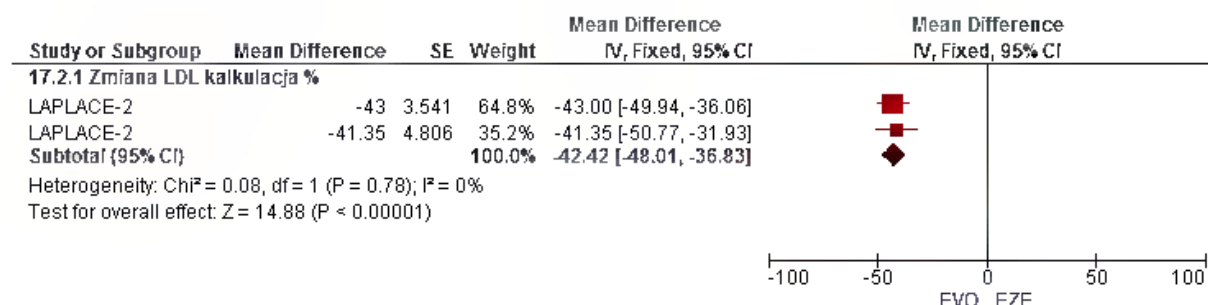
Ryc. 96. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



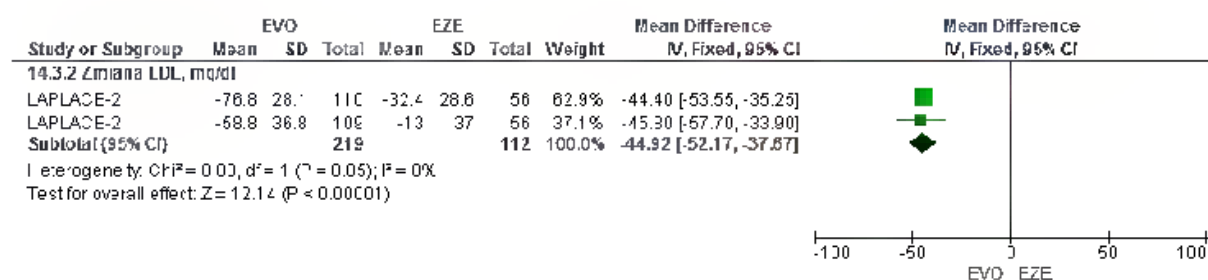
Ryc. 97. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



Ryc. 98. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP - zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.

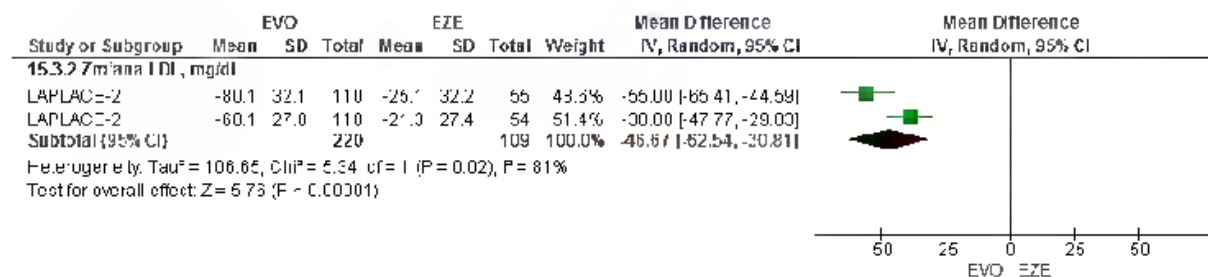


Ryc. 99 Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP - zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



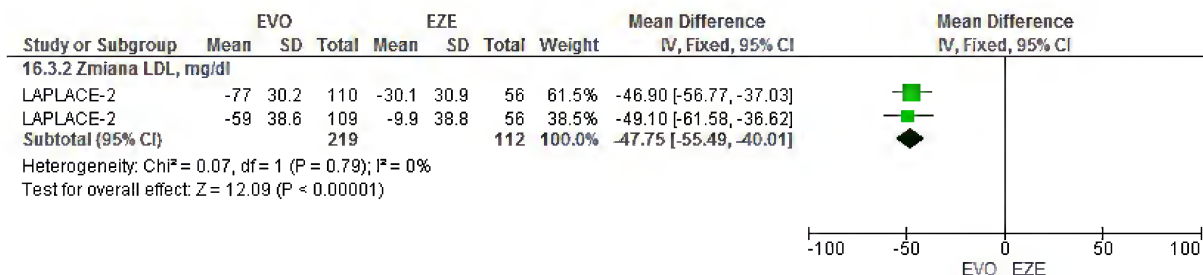
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 100. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP - zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



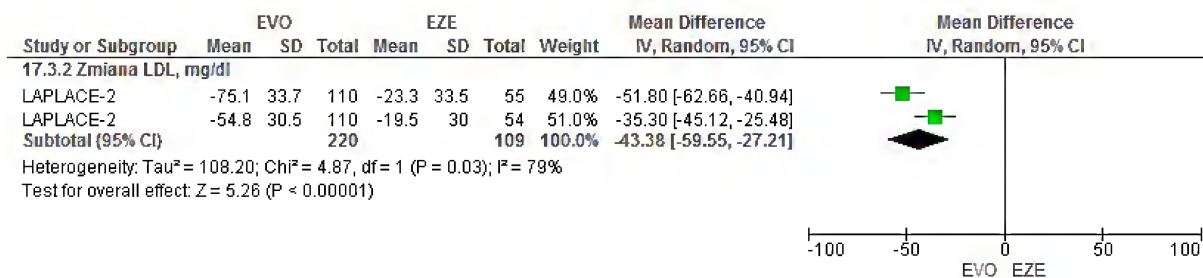
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 101. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



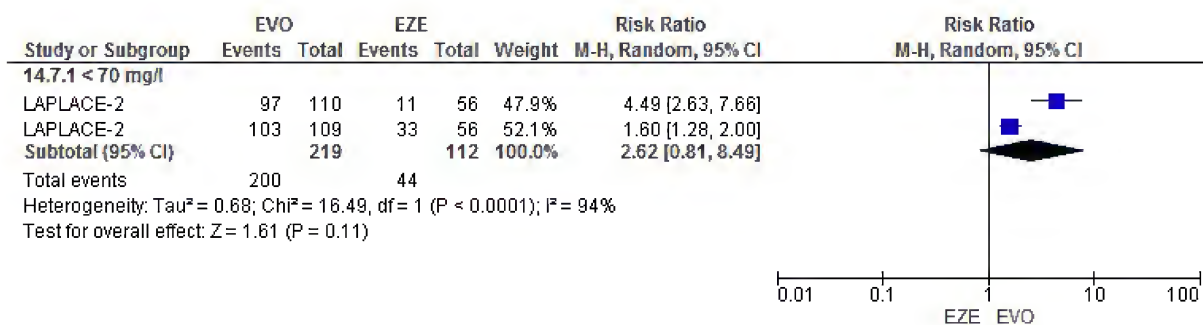
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 102. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



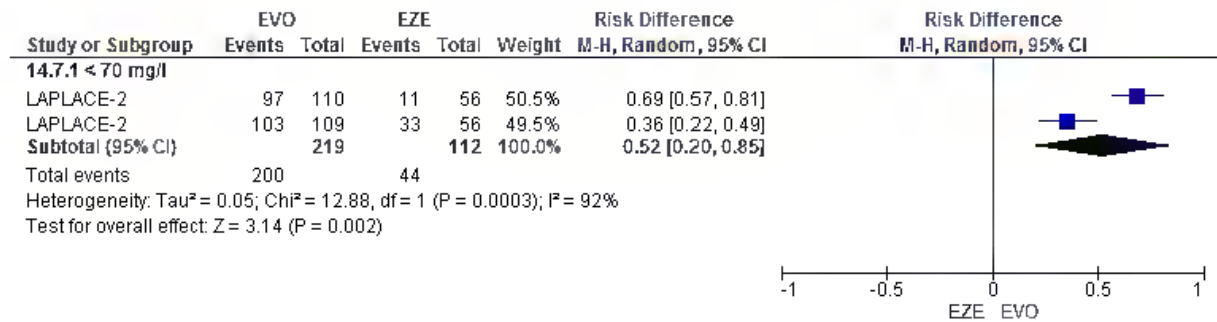
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 103. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



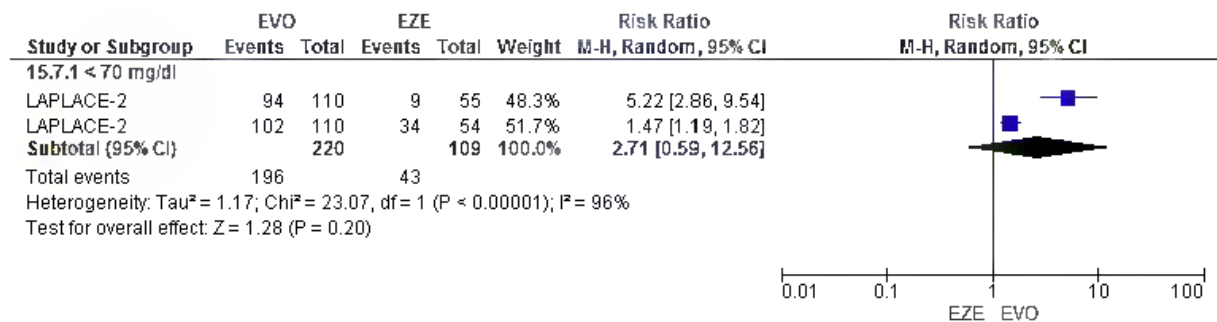
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 104. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



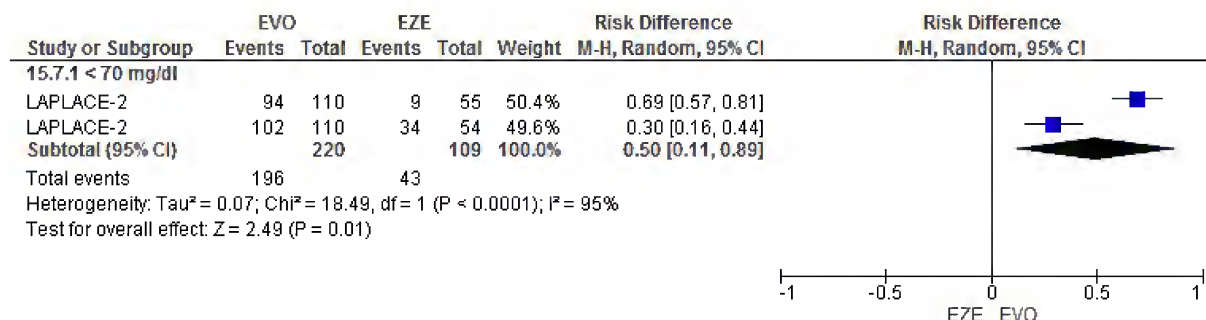
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiwowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 105. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



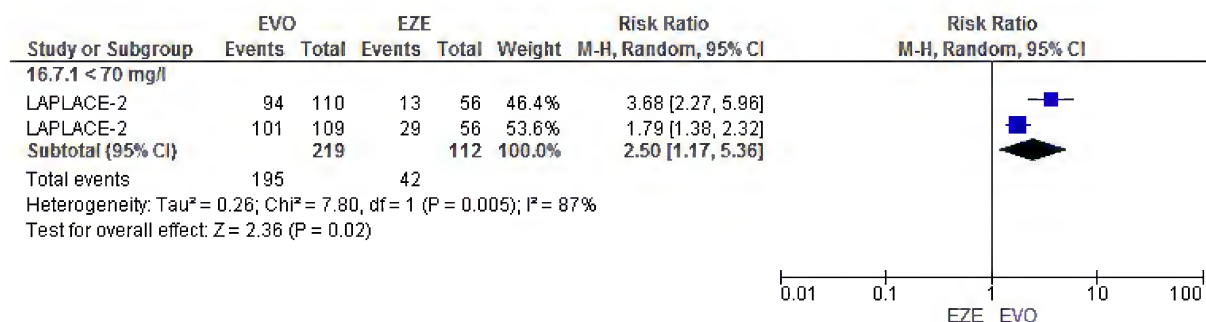
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiwowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 106. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



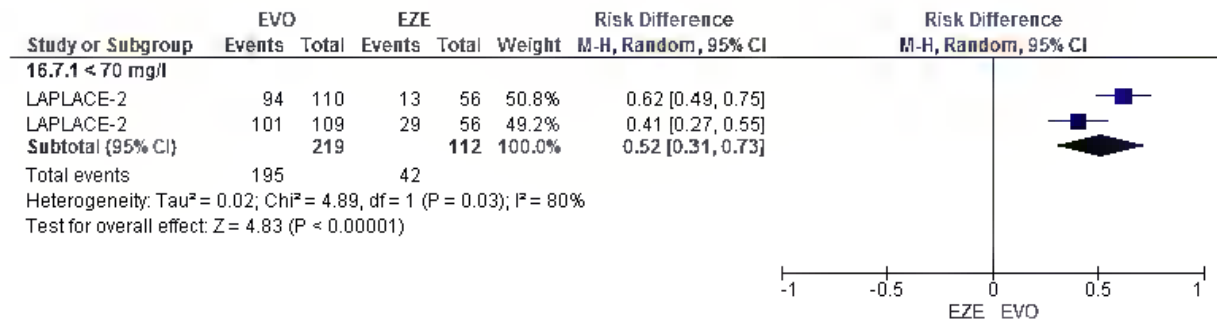
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 107. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



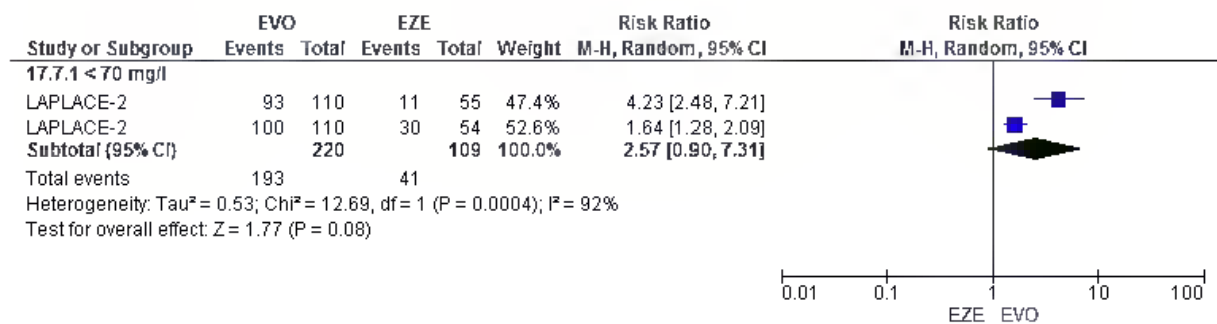
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 108. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



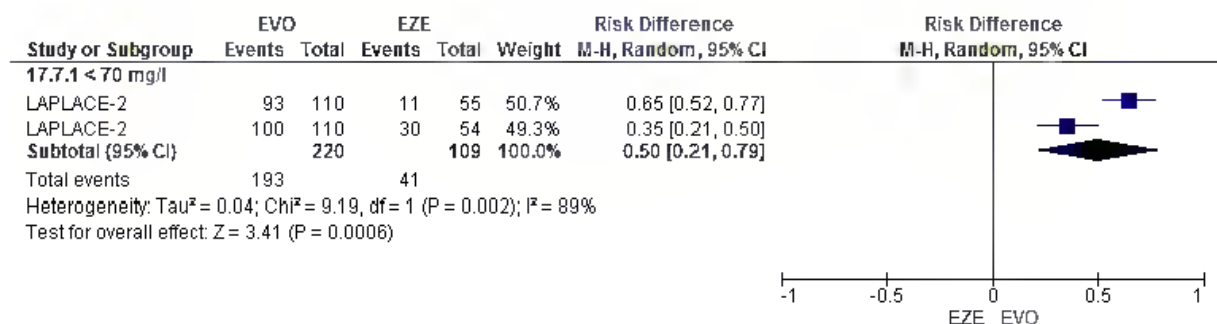
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 109. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

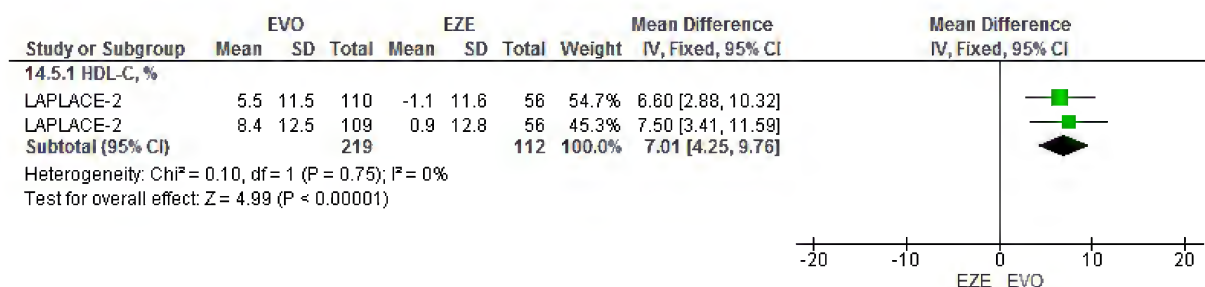
Ryc. 110. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.



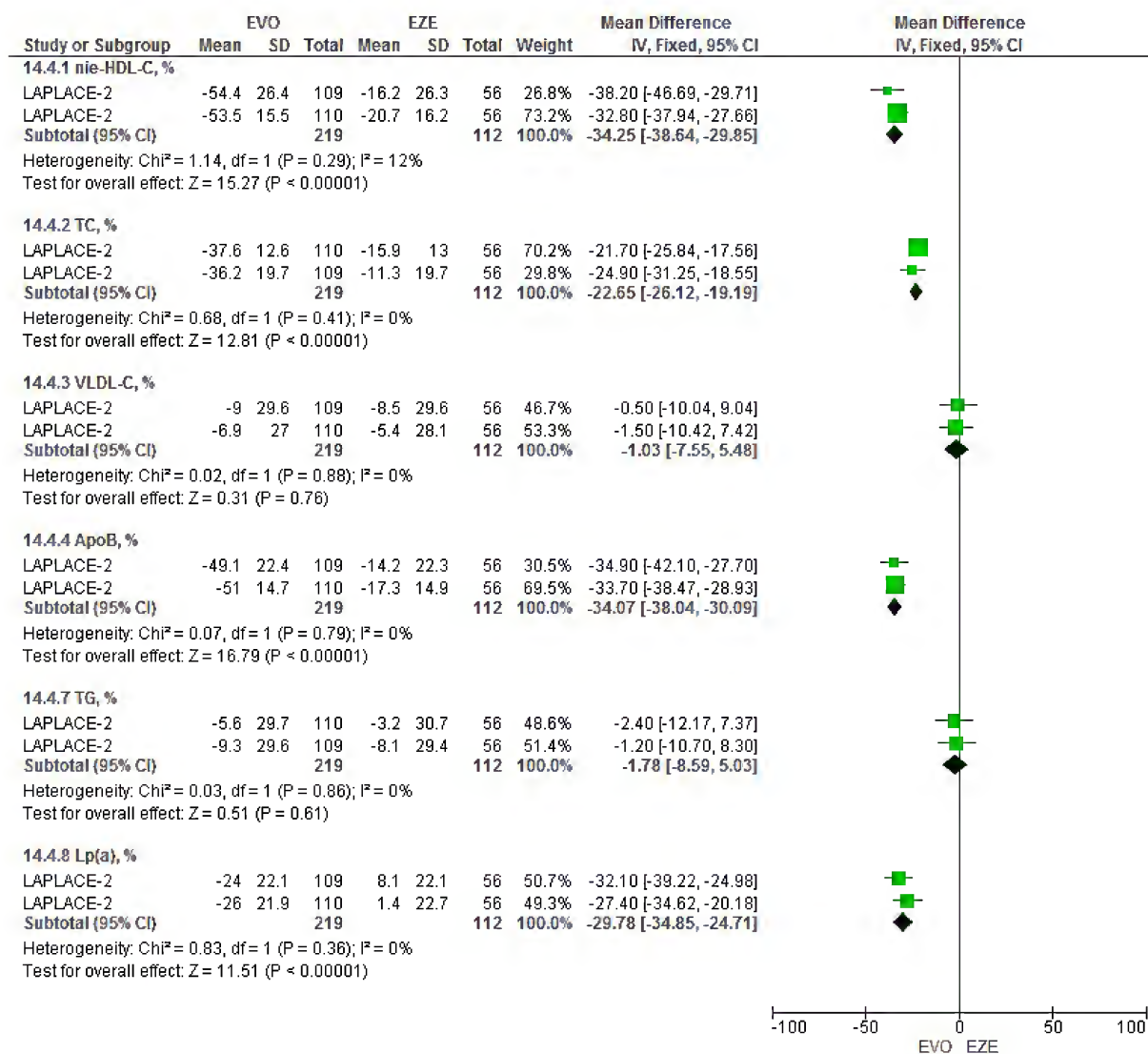
Stężenie LDL-C w badaniu LAPLACE-2 ustalano metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawierowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

11.6.3.2.2 Inne parametry lipidowe

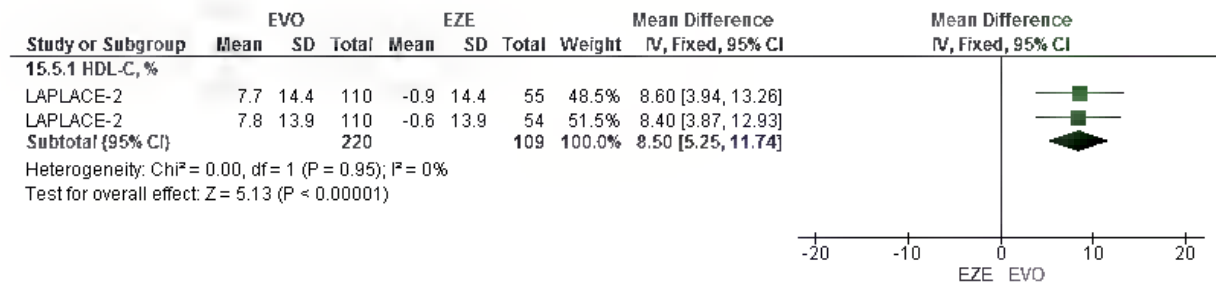
Ryc. 111. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



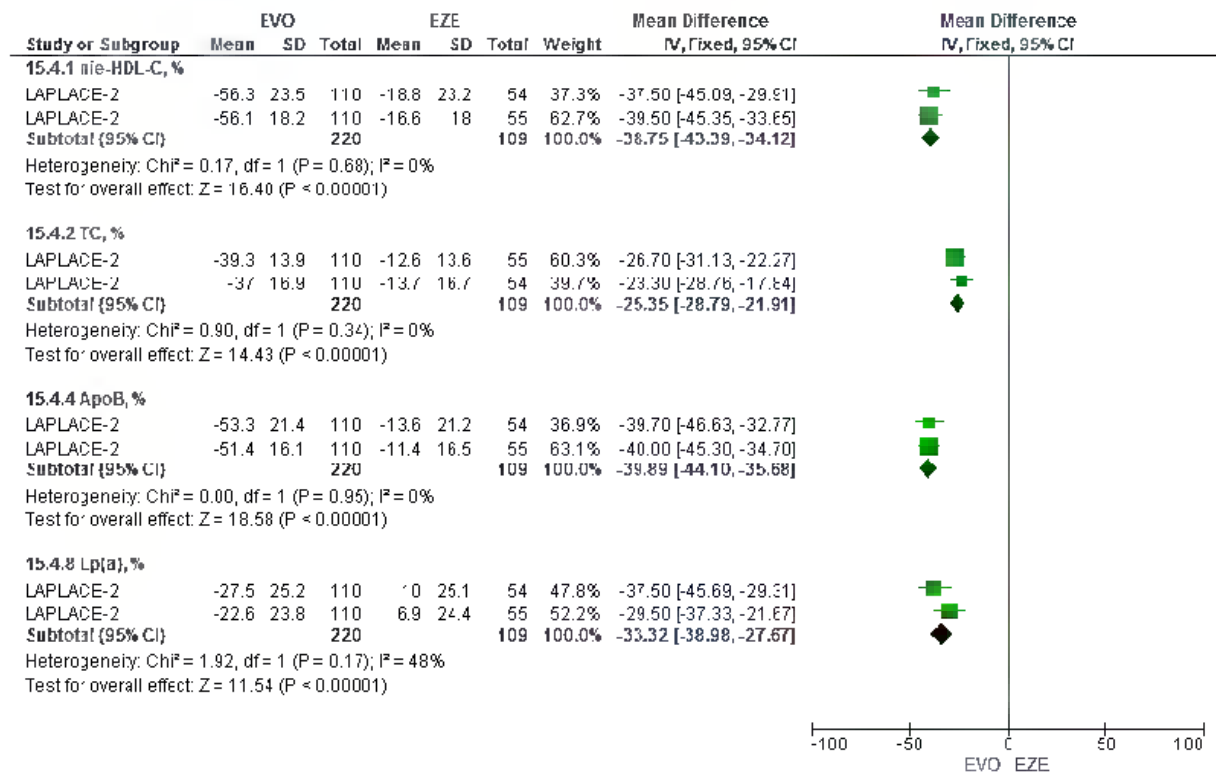
Ryc. 112. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



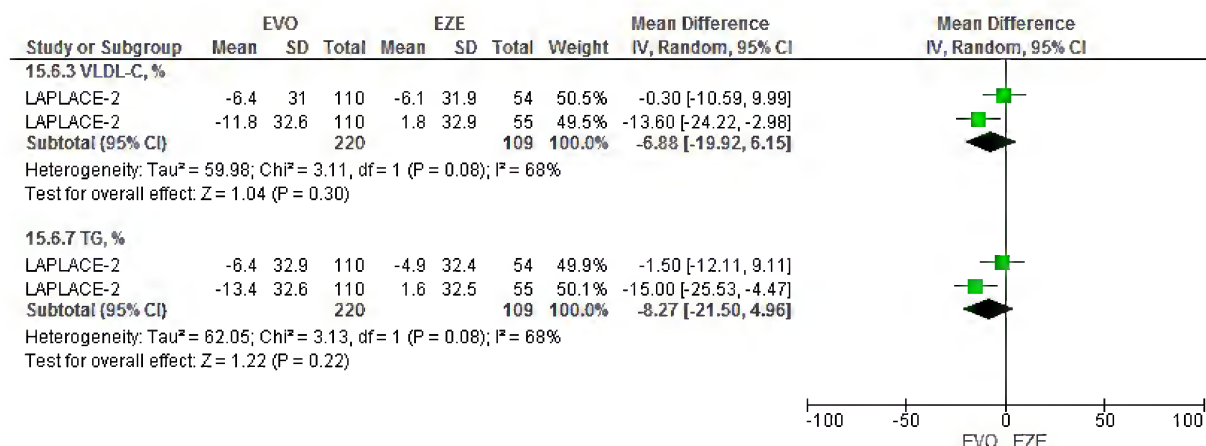
Ryc. 113. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



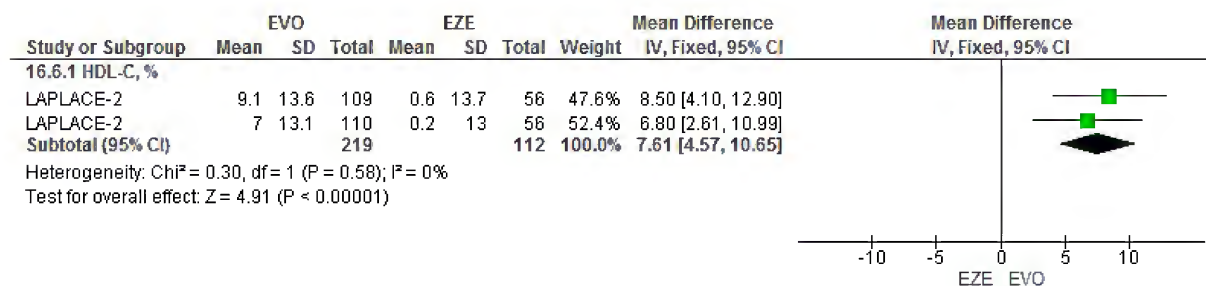
Ryc. 114. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



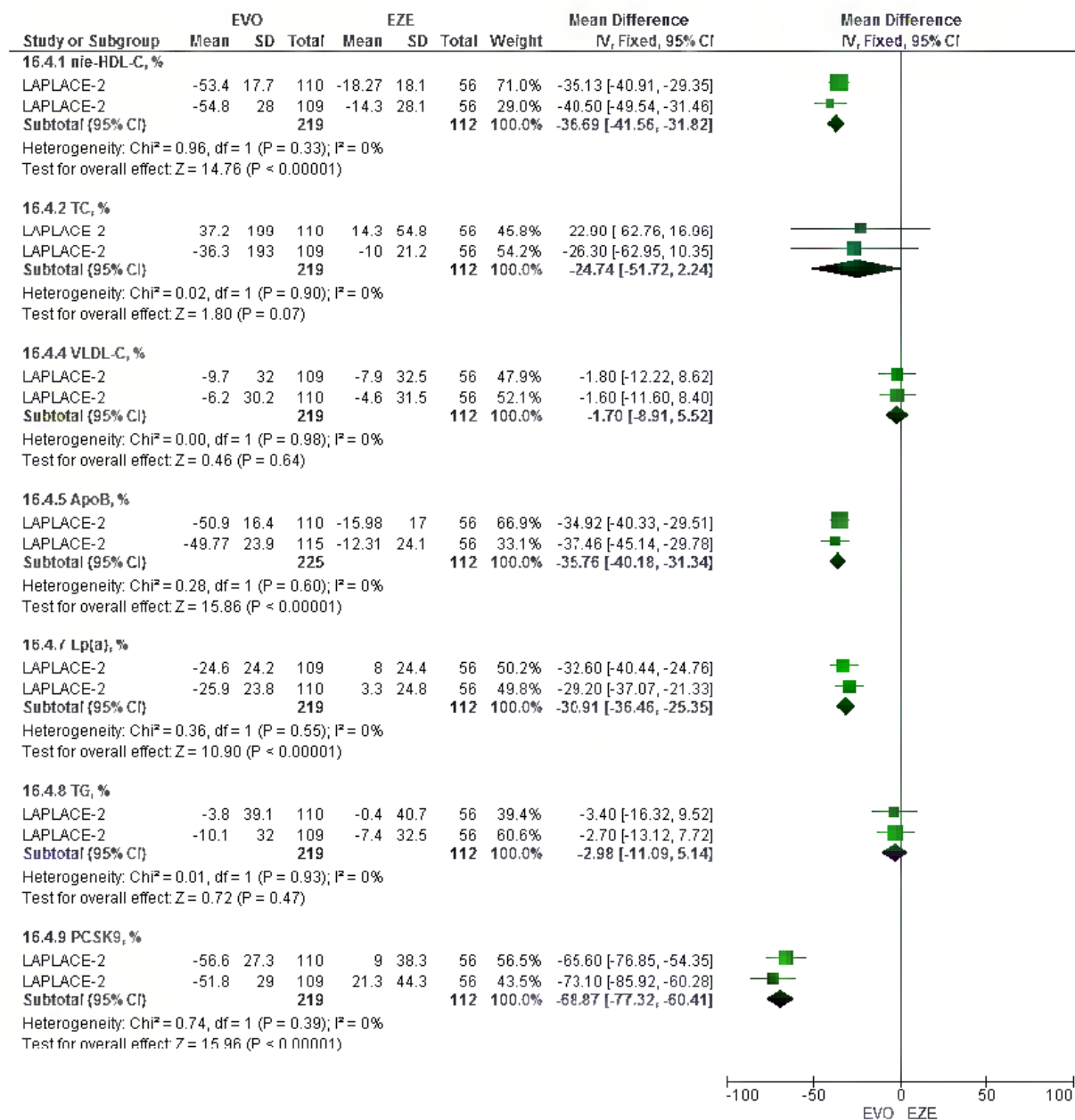
Ryc. 115. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



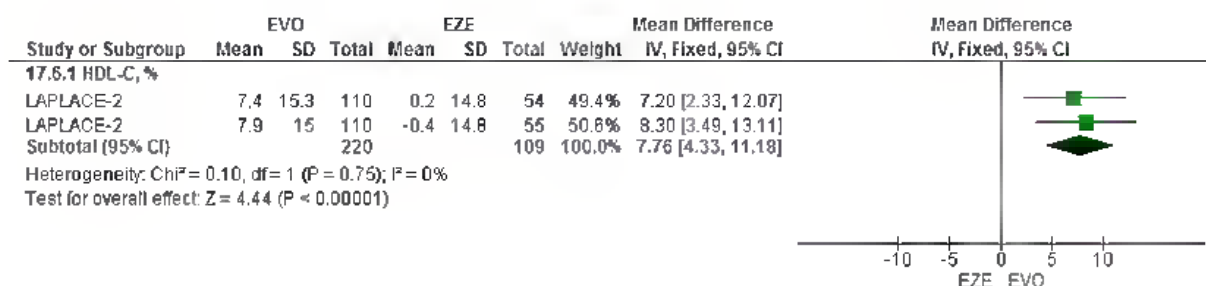
Ryc. 116. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



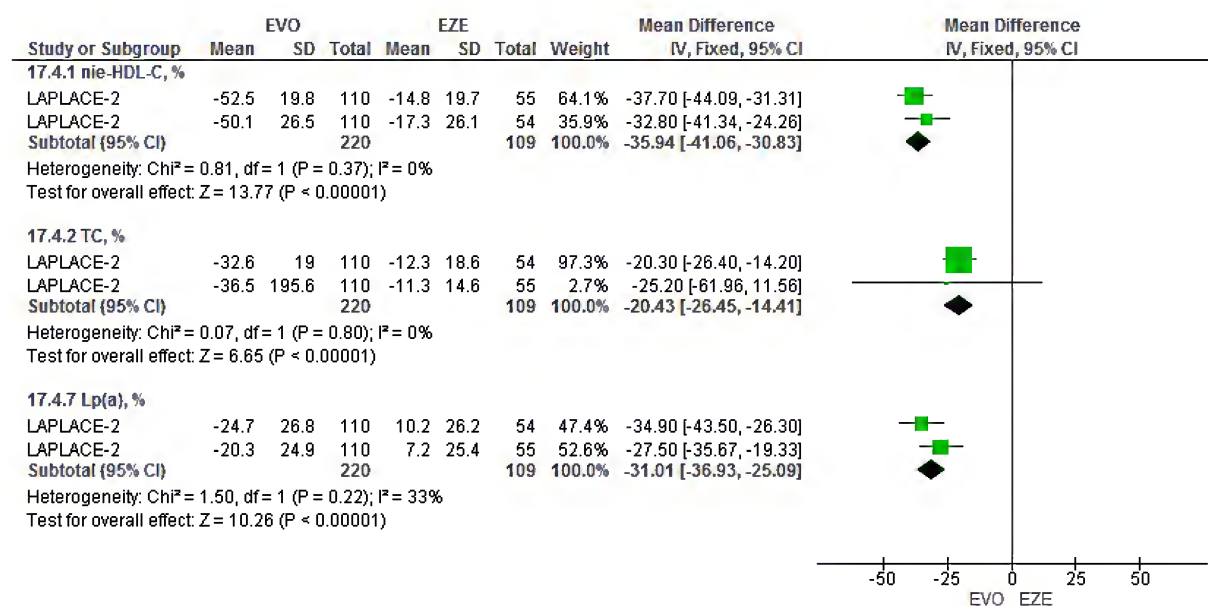
Ryc. 117. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP - inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.



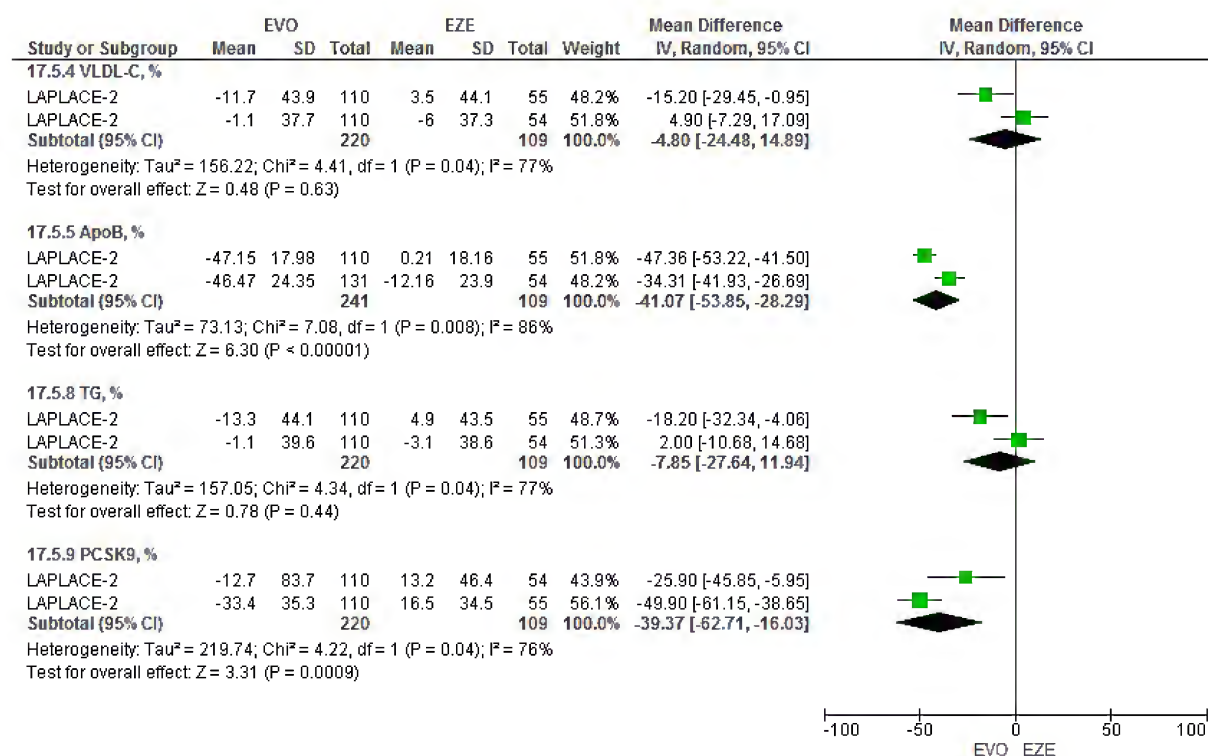
Ryc. 118. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP - inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) - wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.



Ryc. 119. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.

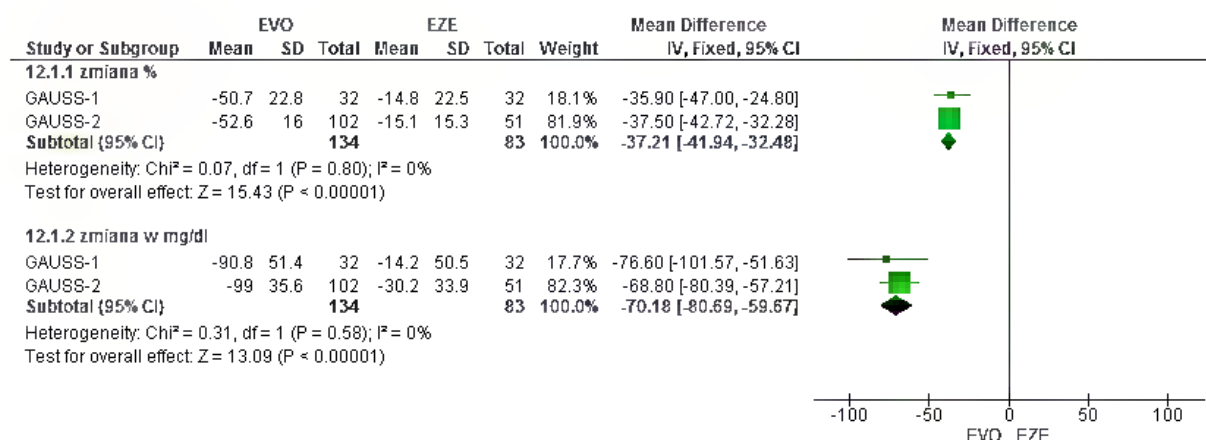


Ryc. 120. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.



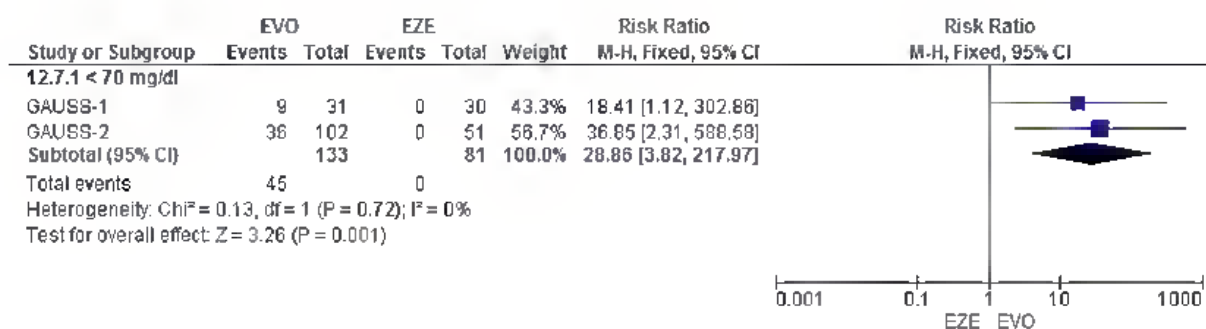
11.6.4 Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn

Ryc. 121. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP - zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji (WMD).



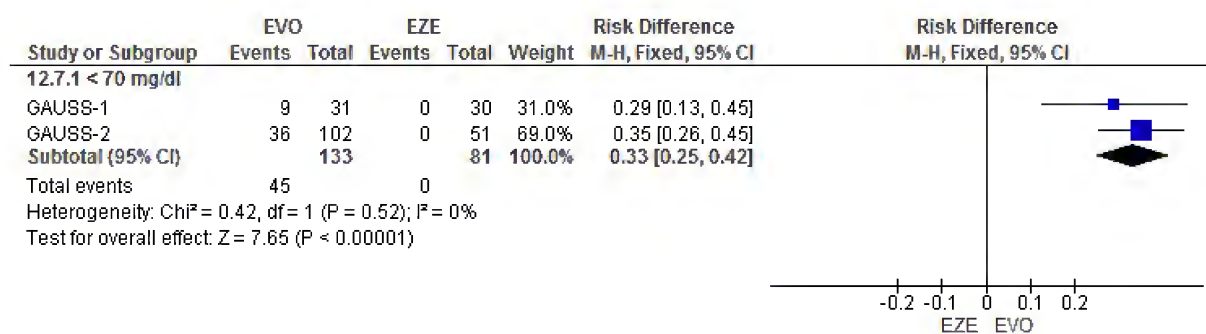
Stężenie LDL-C w badaniu GAUSS-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawiorowania, a w badaniu GAUSS-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiorowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 122. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP - odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RR).



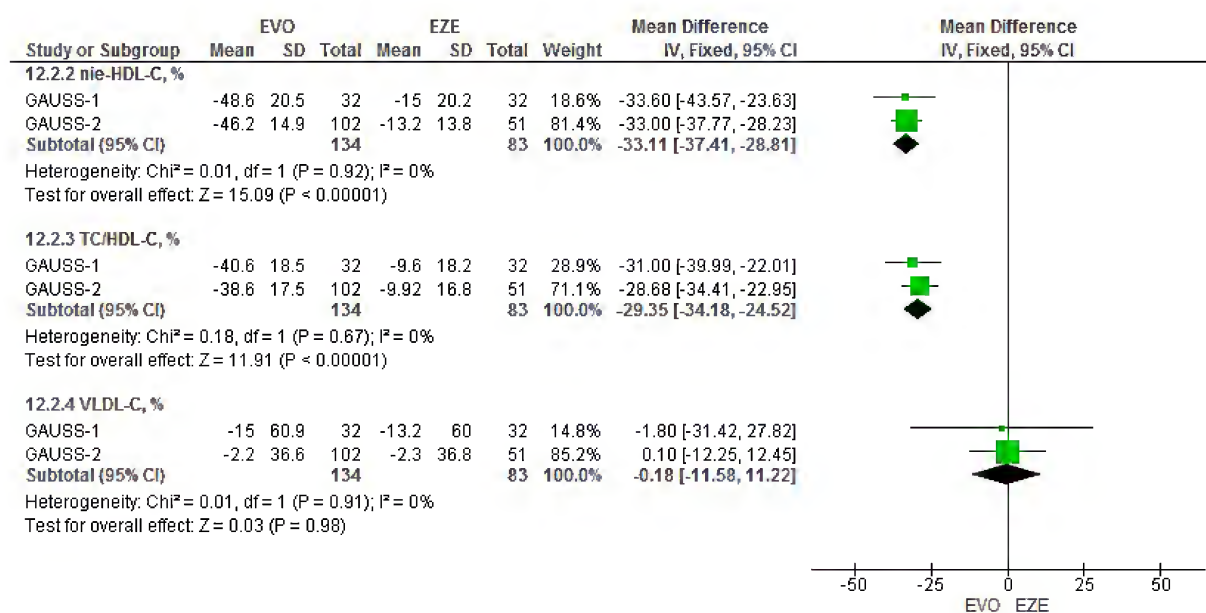
Stężenie LDL-C w badaniu GAUSS-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawiorowania, a w badaniu GAUSS-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiorowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

Ryc. 123. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RD).

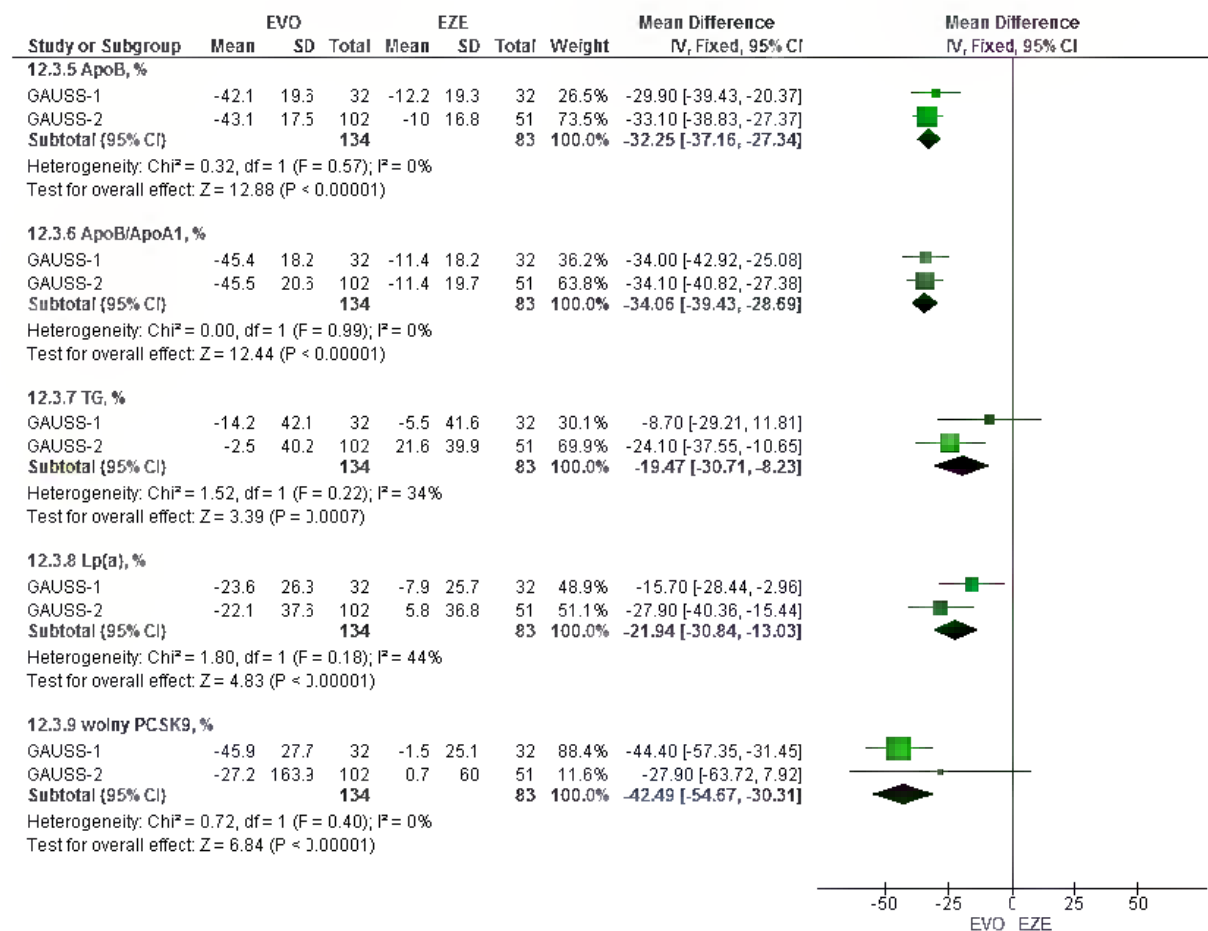


Stężenie LDL-C w badaniu GAUSS-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawirowania, a w badaniu GAUSS-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawirowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C <40 mg/dl lub poziomu triglicerydów >400 mg/dl).

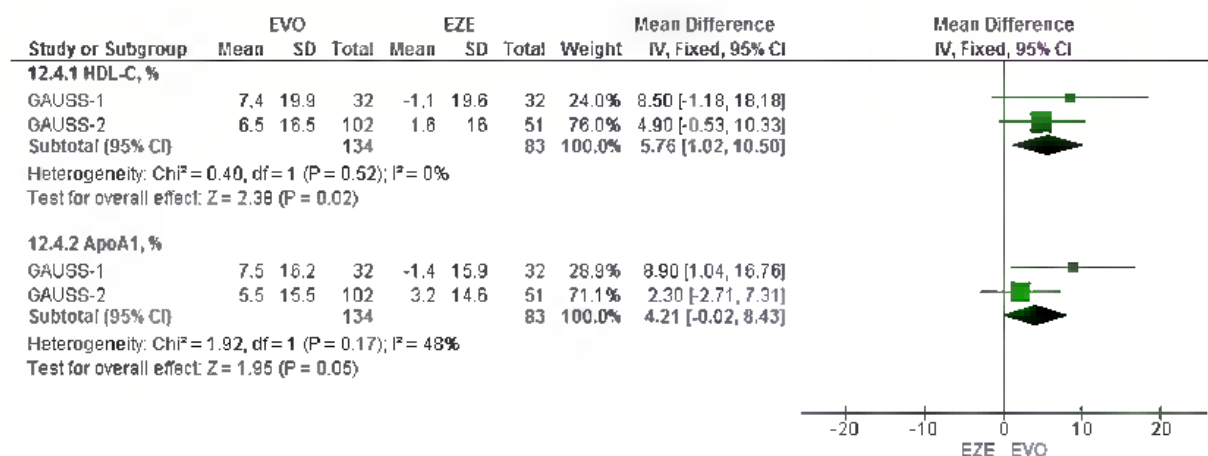
Ryc. 124. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP – % zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 1 (WMD).



Ryc. 125. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP - % zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 2 (WMD).



Ryc. 126. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP - % zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 3 (WMD).



11.7 Ocena skuteczności w zależności do intensywności terapii statynami.

Tab. 137 Wyniki skuteczności z badania LAPLACE-2 (średnia z tygodni 10 i 12) w zależności od intensywności działania stosowanej statyny.

	Grupy pacjentów przyjmujące statyny o średniej intensywności działania (najniższy średni wynik, najwyższy średni wynik)				Grupy pacjentów przyjmujące statyny o wysokiej intensywności działania (najniższy średni wynik, najwyższy średni wynik)			
	PLA	EZE	EVO Q2W	EVO QM	PLA	EZE	EVO Q2W	EVO QM
LDL-C								
dzień 1 LDL-C (po okresie stabilizacji LDL-C), mg/dL	{108,6; 123,7}	{119,3; 126,8}	{114,9; 124,2}	{122,9; 126,1}	{77,4; 102,9}	{92,3; 98,7}	{88,5; 94,2}	{88,5; 93,8}
osiągnięte LDL-C, mg/dL	{111,8; 126,2}	{94,2; 95,0}	{39,0; 48,9}	{43,3; 48,4}	{81,6; 109,5}	{72,1; 85,6}	{35,3; 37,5}	{33,0; 34,8}
zmiana LDL-C względem wartości początkowej, mg/dL	{-5,7; 6,8}	{-32,4; -25,1}	{-83,8; -68,9}	{-80,1; -77,8}	{-4,8; 11,0}	{-21,3; -13,0}	{-58,8; -52,3}	{-60,1; -55,3}
zmiana LDL-C względem wartości początkowej, %	{0,4; 8,5}	{-23,9; -19,0}	{-66,2; -59,3}	{-63,8; -62,4}	{0; 13,1}	{-21,3; -16,9}	{-61,8; -59,1}	{-65,1; -62,9}
% z LDL-C < 70 mg/dL	{1,9; 7,0}	{16,7; 20,0}	{88,1; 93,6}	{85,8; 89,9}	{9,3; 38,9}	{50,9; 62,3}	{93,5; 94,4}	{92,5; 94,5}
Nie-HDL-C								
zmiana względem wartości początkowej, %	{0,7; 7,0}	{-20,7; -16,6}	{-59,3; -52,6}	{-56,1; -55,5}	{1,6; 10,7}	{-18,8; -16,2}	{-54,4; -52,1}	{-56,3; -55,7}
ApoB								
zmiana względem wartości początkowej, %	{-0,3; 7,6}	{-17,3; -11,4}	{-55,7; -49,8}	{-54,4; -51,4}	{2,0; 10,2}	{-14,2; -13,6}	{-49,1; -47,1}	{-53,3; -53,0}
Lp(a)								

zmiana względem wartości początkowej, %	(-10,6; 11,4)	(1,4; 6,9)	(-38,6; -24,3)	(-32,2; -22,6)	(-3,5; 8,6)	(8,1; 10,0)	(-25,0; -24,0)	(-27,5; -25,9)
TG								
zmiana względem wartości początkowej, %	(6,5; 13,8)	(-3,2; 1,6)	(-11,7; -5,6)	(-15,9; -7,2)	(6,2; 10,8)	(-8,1; -4,9)	(-9,3; -9,2)	(-15,4; -6,4)
HDL-C								
zmiana względem wartości początkowej, %	(-2,1; 0,9)	(-1,1; -0,9)	(5,5; 10,4)	(67;77)	(-1,4; 4,5)	(-0,6; 0,9)	(4,9; 8,4)	(6,4; 7,8)
TC								
zmiana względem wartości początkowej, %	(-0,7; 5,1)	(-15,9; -12,6)	(-42,3; -36,7)	(-40,1; -39,0)	(-0,5; 8,2)	(-13,7; -11,3)	(-36,2; -34,0)	(-37,0; -35,9)
VLDL-C								
zmiana względem wartości początkowej, %	(6,5; 16,4)	(-5,4; 1,8)	(-14,6; -6,9)	(-16,5; -7,3)	(6,2; 8,3)	(-8,5; -6,1)	(-9,1; -9,0)	(-15,1; -6,4)

Źródło: załącznik do Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 14;311(18):1870-82.

11.8 Ocena skuteczności – badania OSLER

Tab. 138. EVO 420 mg QM + SoC vs SoC - % zmiana parametrów lipidowych od wartości wyjściowych do 52 tygodni obserwacji w badaniu OSLER (Koren 2014), cz. 2.

Punkt końcowy	EVO, N=736, mediana [Q1; Q3]	PLA, N=368, mediana [Q1; Q3]
VLDL-C	-17,7 [-39,1; 14,0]	0,0 [-28,6; 38,1]
TG	-8,6 [-24,0; 14,3]	1,4 [-17,7; 21,5]
Lp(a)	-30,1 [-50,0; -12,5]	-9,3 [-25,0; 0,0]

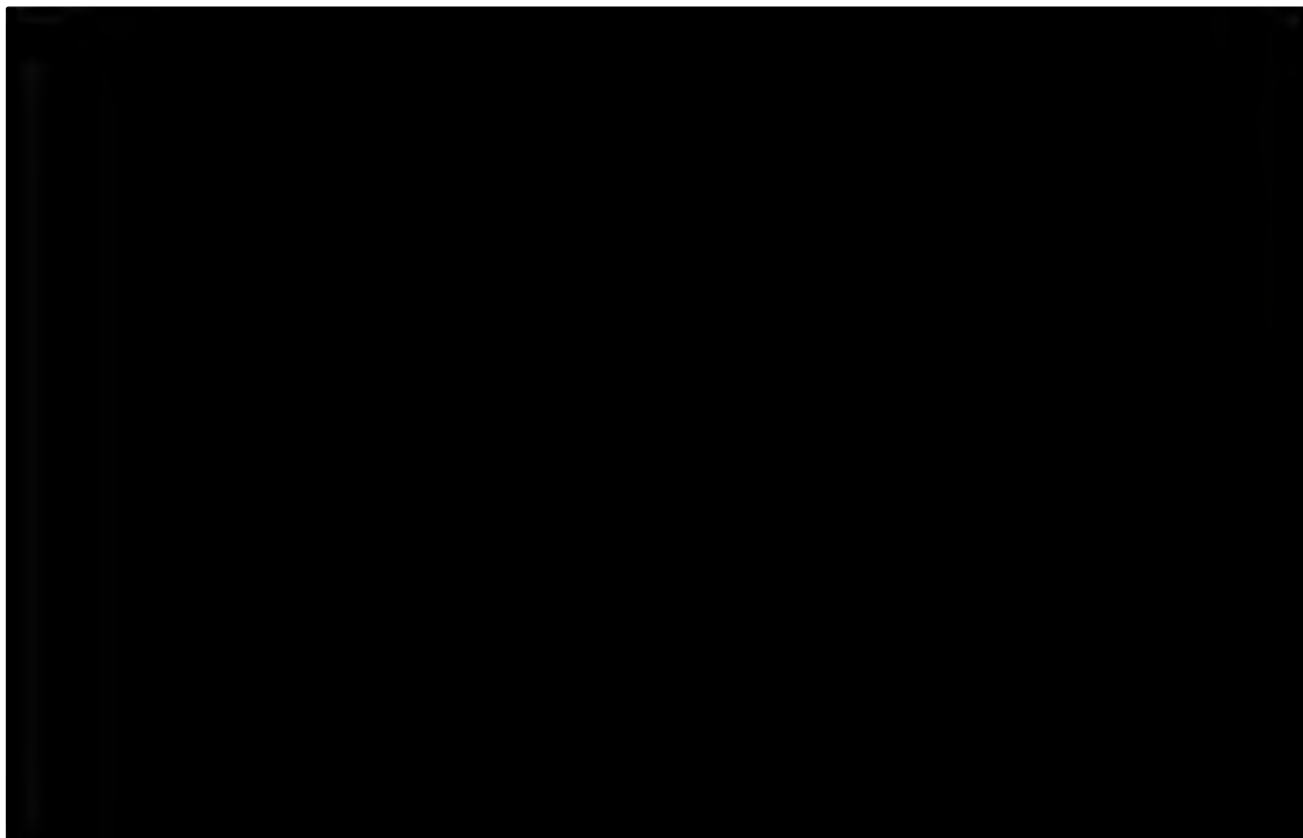
Tab. 139. EVO + SoC vs SoC - odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C.

LDL-C, mg/dl	EVO+SoC, n/N (%)	SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p
Po 12 tygodniach obserwacji w badaniach OSLER-1 i OSLER-2 (Sabatine 2015)						
≤100	2684/2976 (90,2)	387/1489 (26,0)	3,47 [3,18; 3,78]	0,64 [0,62; 0,67]	2 [2; 2]	<0,00001
≤70	2190/2976 (73,6)	57/1489 (3,8)	19,22 [14,89; 24,82]	0,70 [0,68; 0,72]	2 [2; 2]	<0,00001
Po 52 tygodniach obserwacji w badaniu OSLER (Koren 2014)						
≤100	703/732 (96,0)	117/361 (32,4)	2,96 [2,55; 3,44]	0,64 [0,59; 0,69]	2 [2; 2]	<0,00001
≤70	606/732 (82,8)	13/361 (3,6)	22,99 [13,47; 39,24]	0,79 [0,76; 0,83]	2 [2; 2]	<0,00001

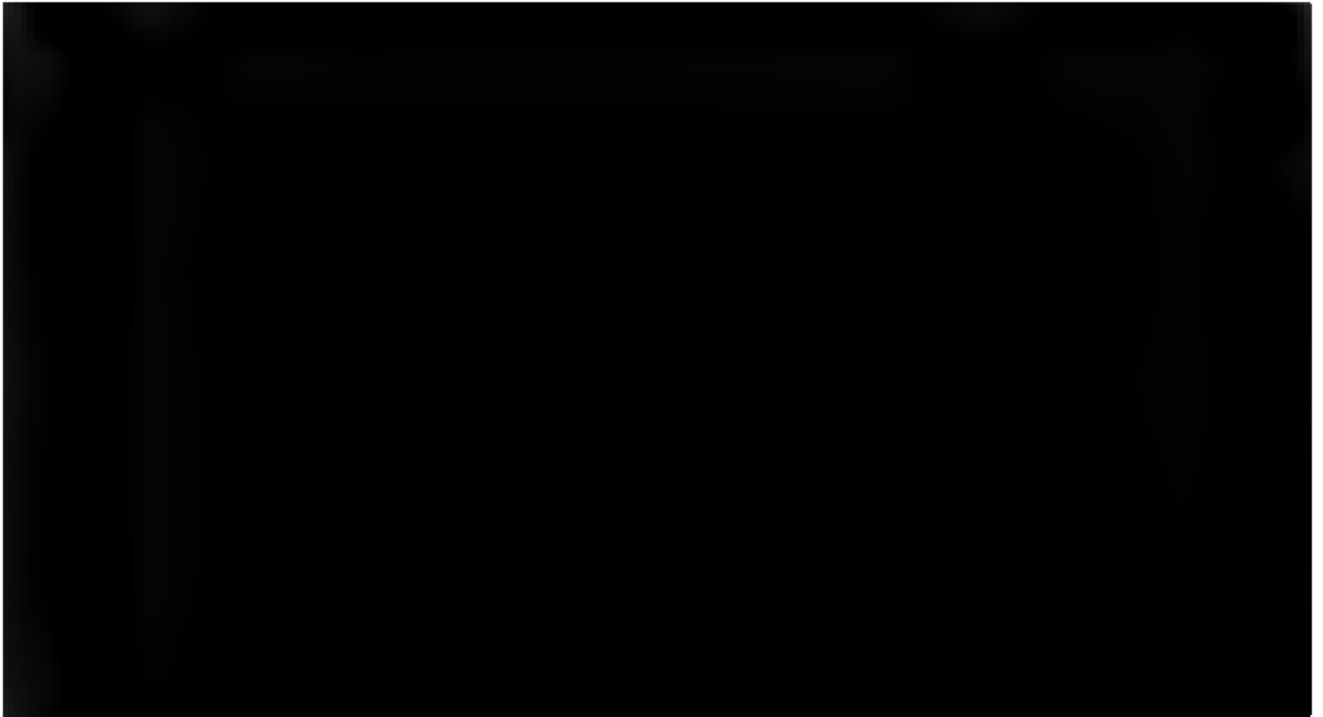
11.9 Ocena bezpieczeństwa – wykresy *forest plot*

11.9.1 EVO vs PLA

11.9.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

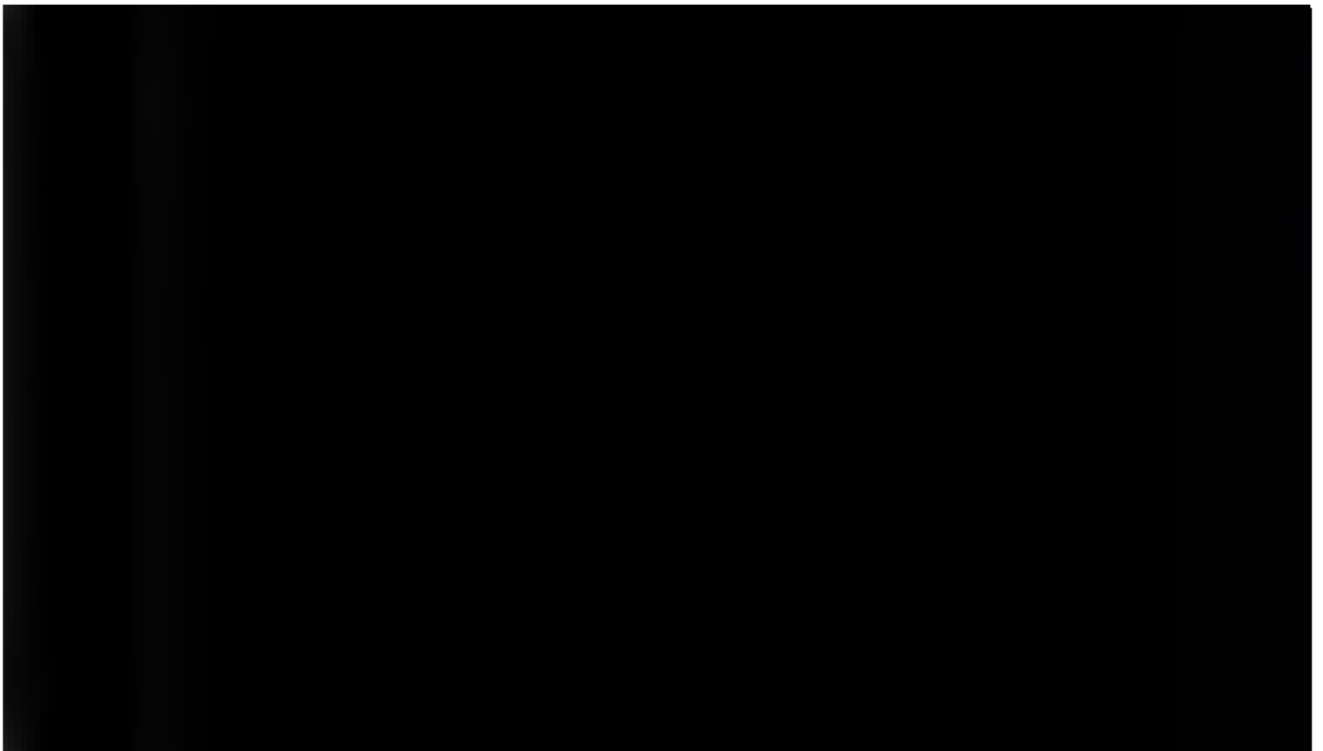


Ryc. 128. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).

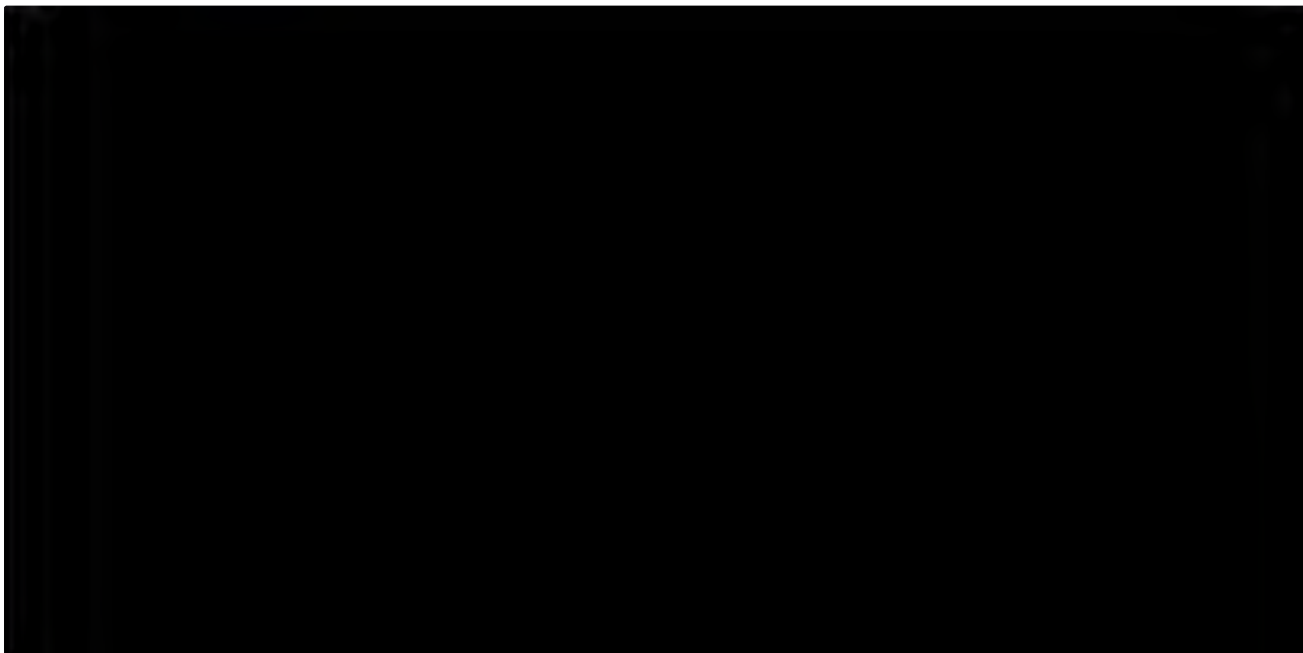


11.9.1.2 Zgony

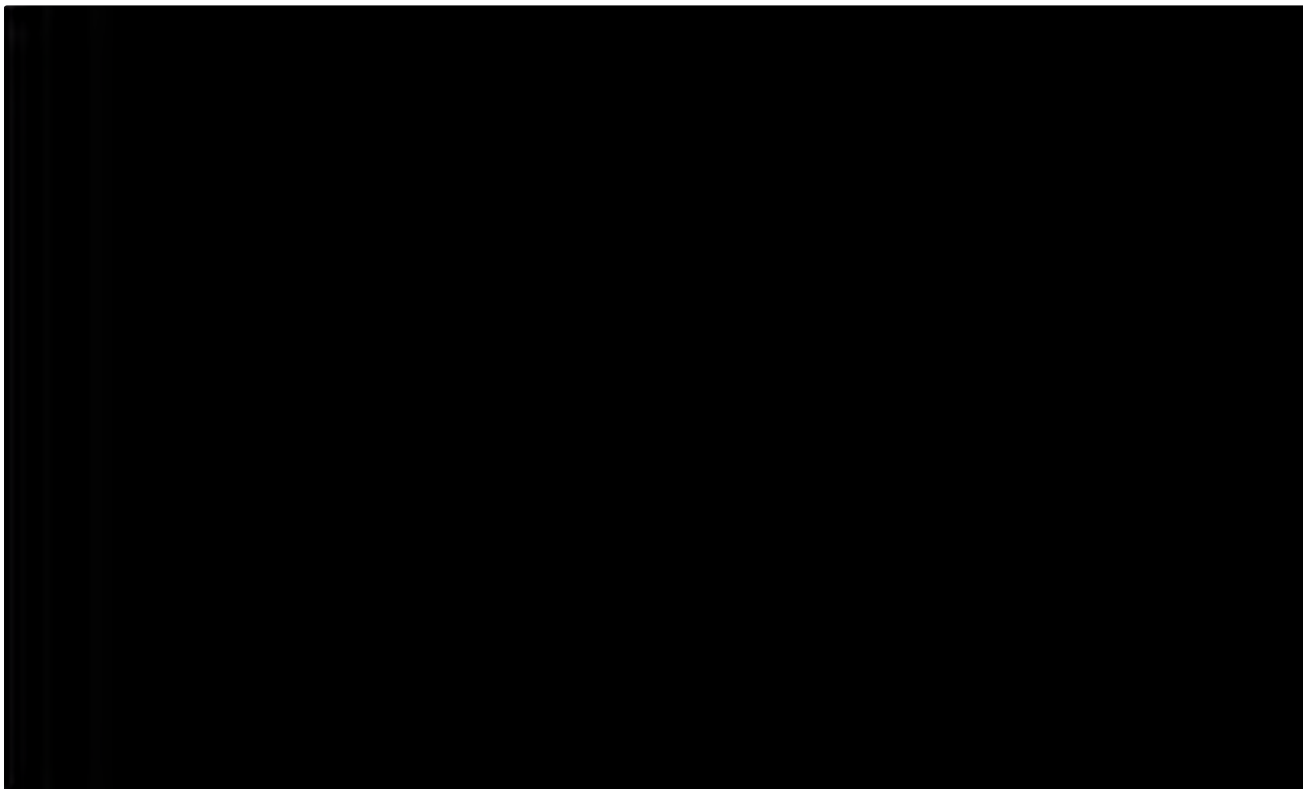
Ryc. 129. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zgony (RR).



Ryc. 130. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zgony (RD).



Ryc. 131. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RR).

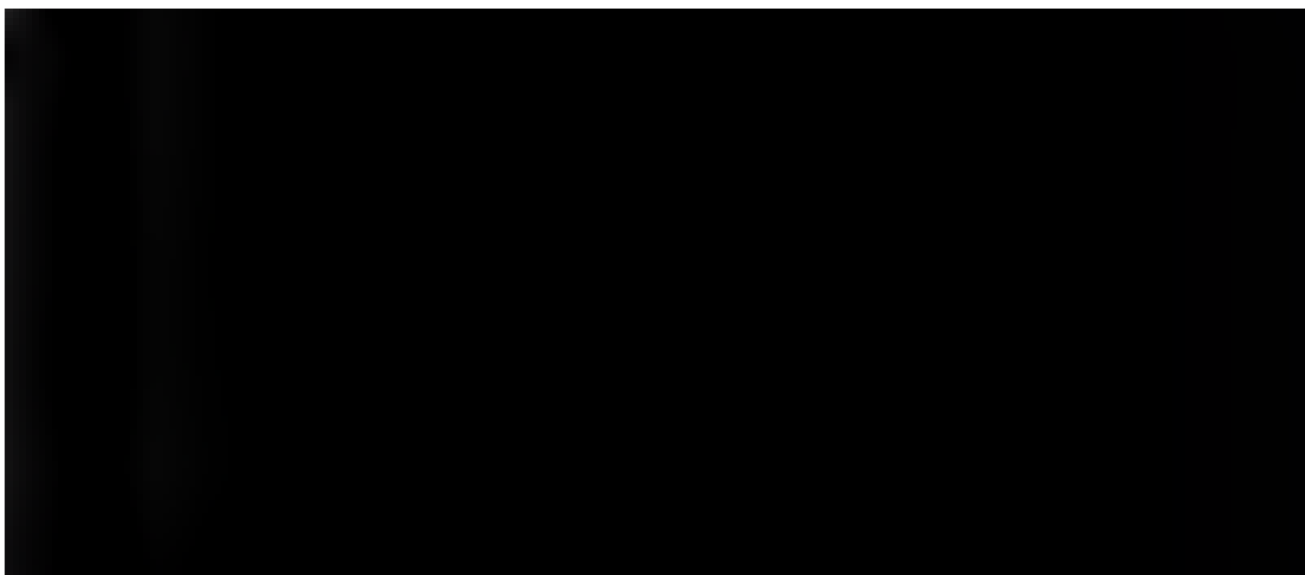


Ryc. 132. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).

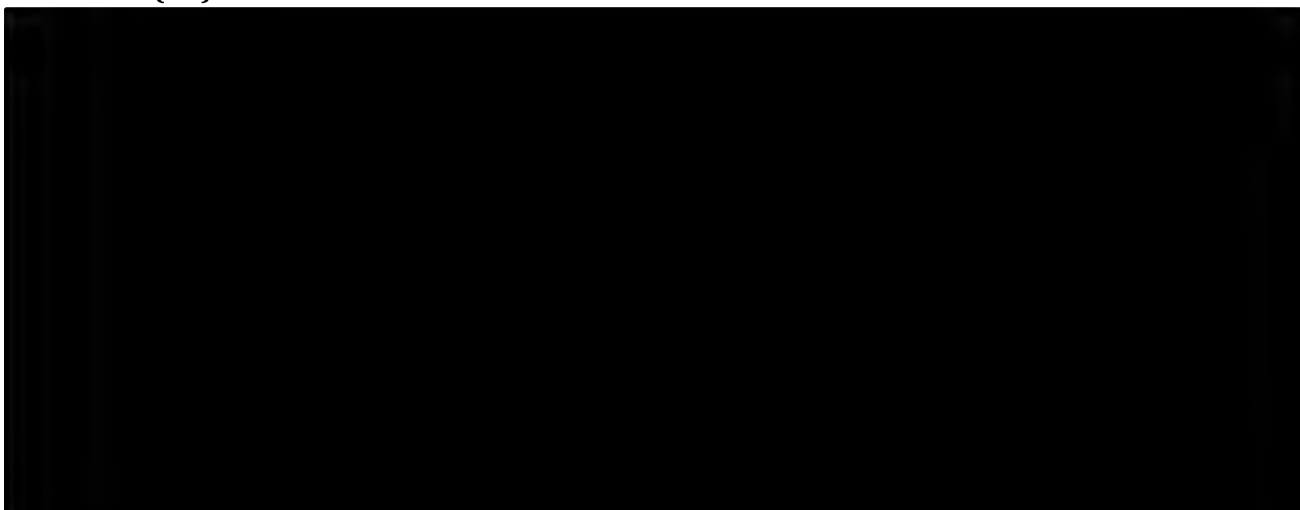


11.9.1.4 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Ryc. 133. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).

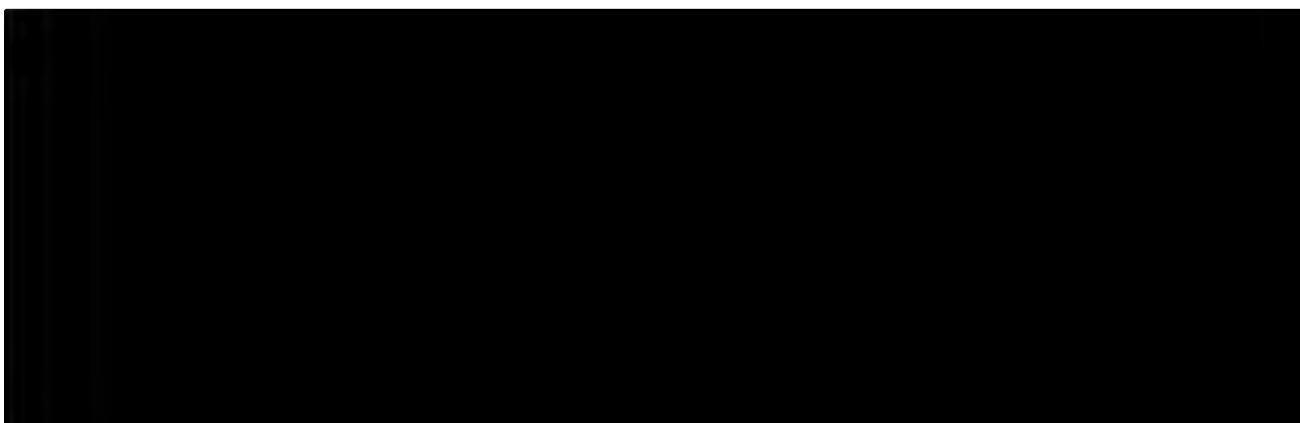


Ryc. 134. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).

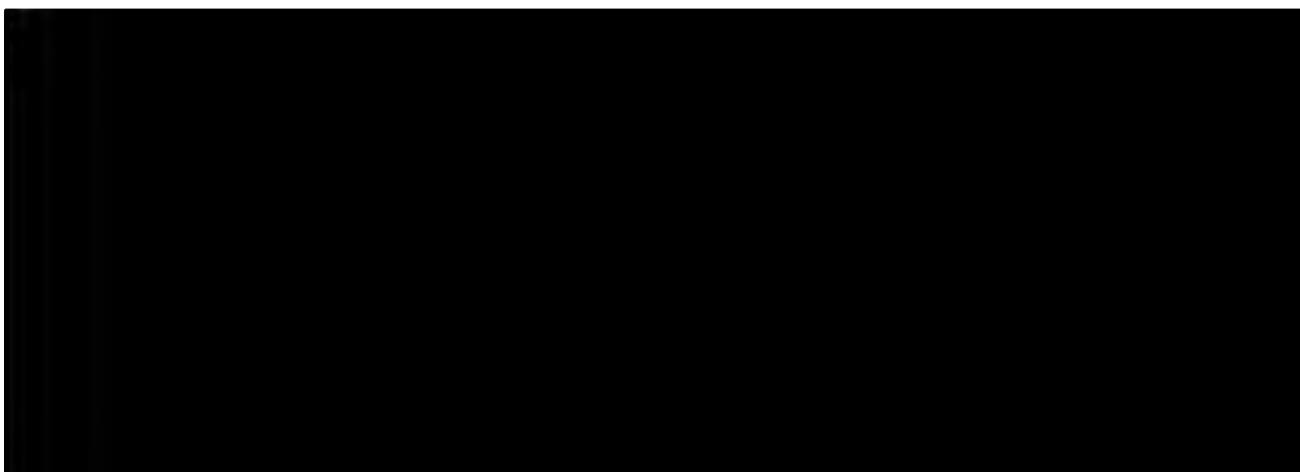


11.9.1.5 Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia

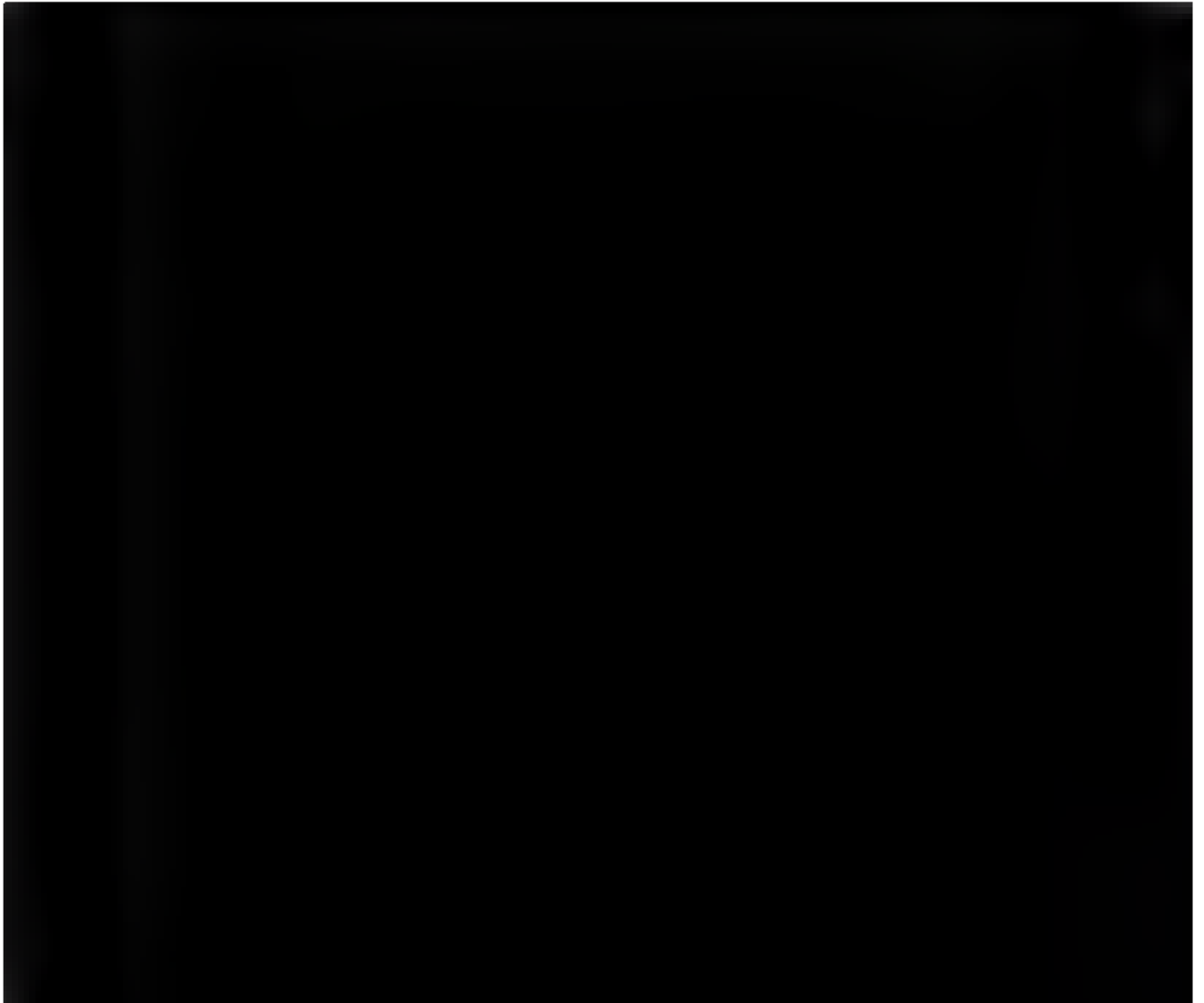
Ryc. 135. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, cz. 1 (RR).



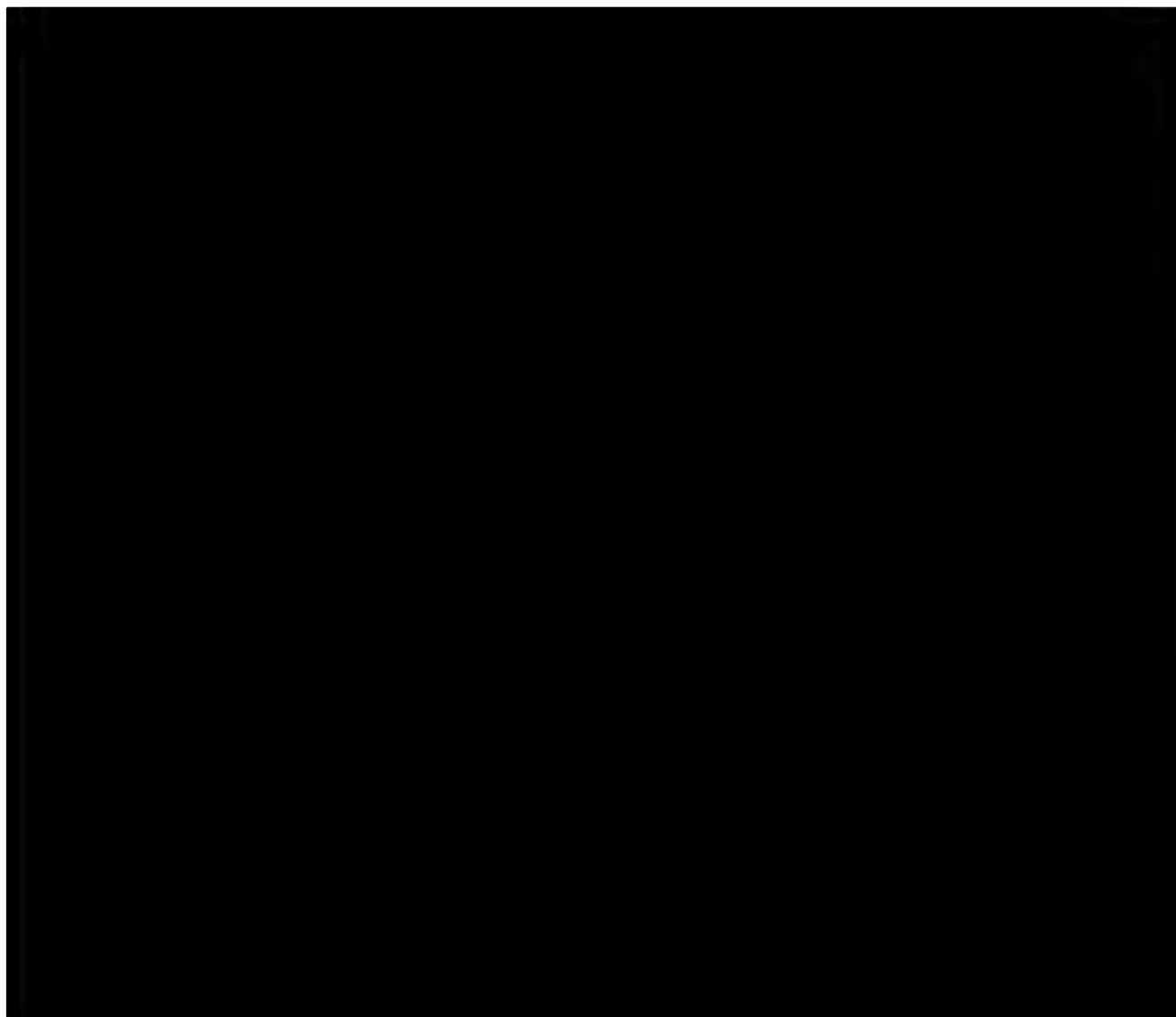
Ryc. 136. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, cz. 1 (RD).



Ryc. 137. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, cz. 2 (RR).



Ryc. 138. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, cz. 2 (RD).

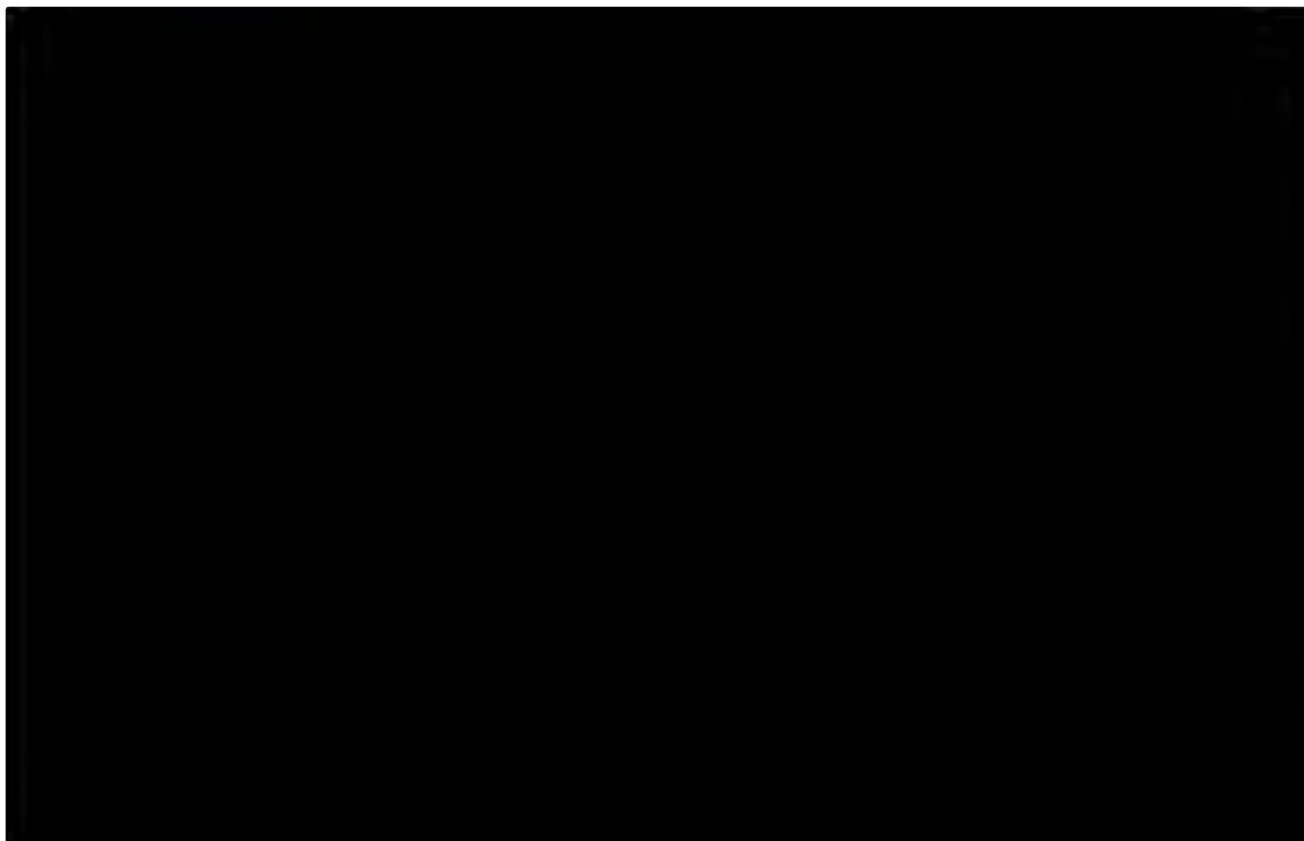


11.9.1.6 Obecność przeciwciał

Ryc. 139. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Obecność przeciwciał (RR).

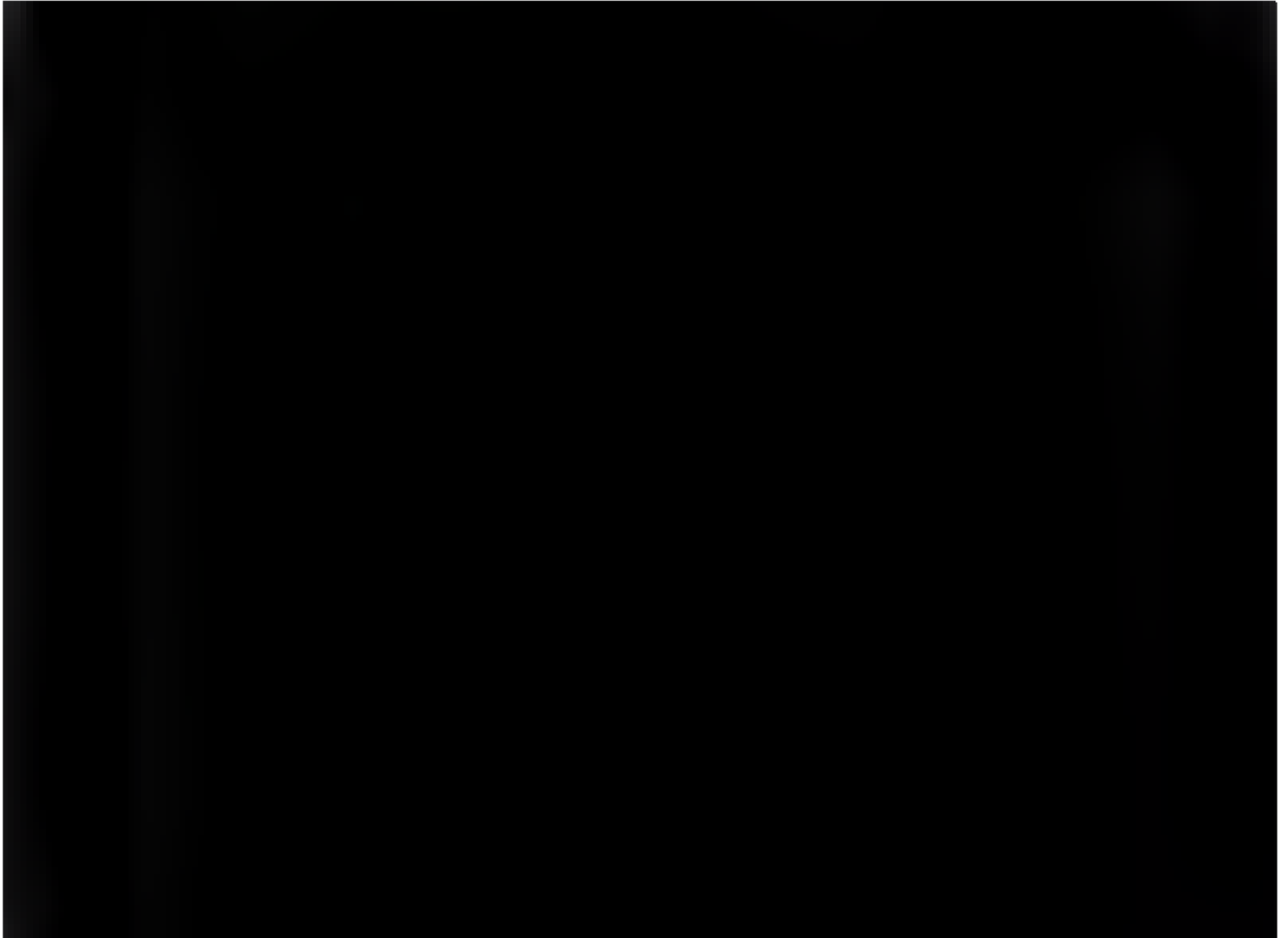


Ryc. 140. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Obecność przeciwciał (RD).

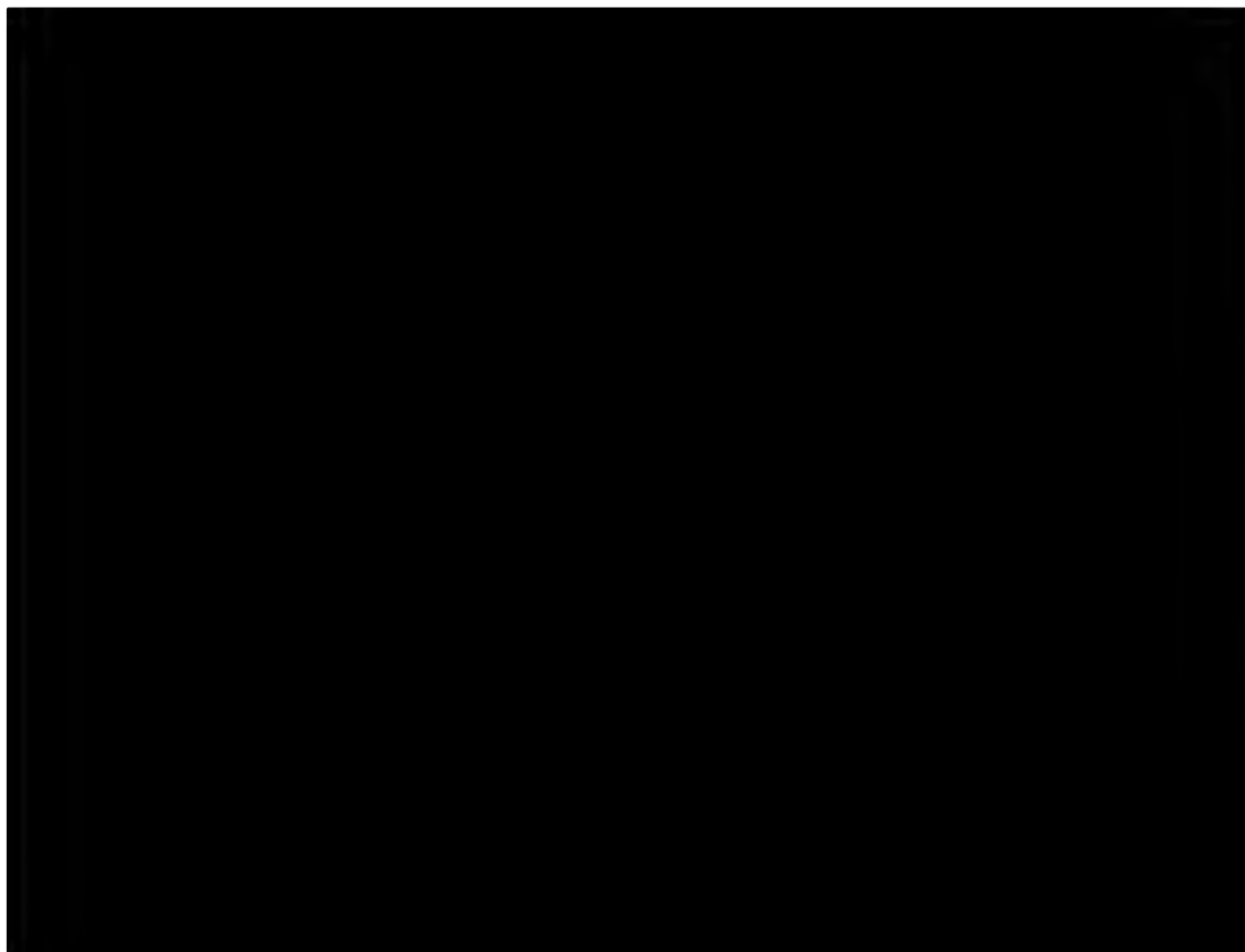


11.9.1.7 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewolokumabu

Ryc. 141. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewolokumabu (RR).

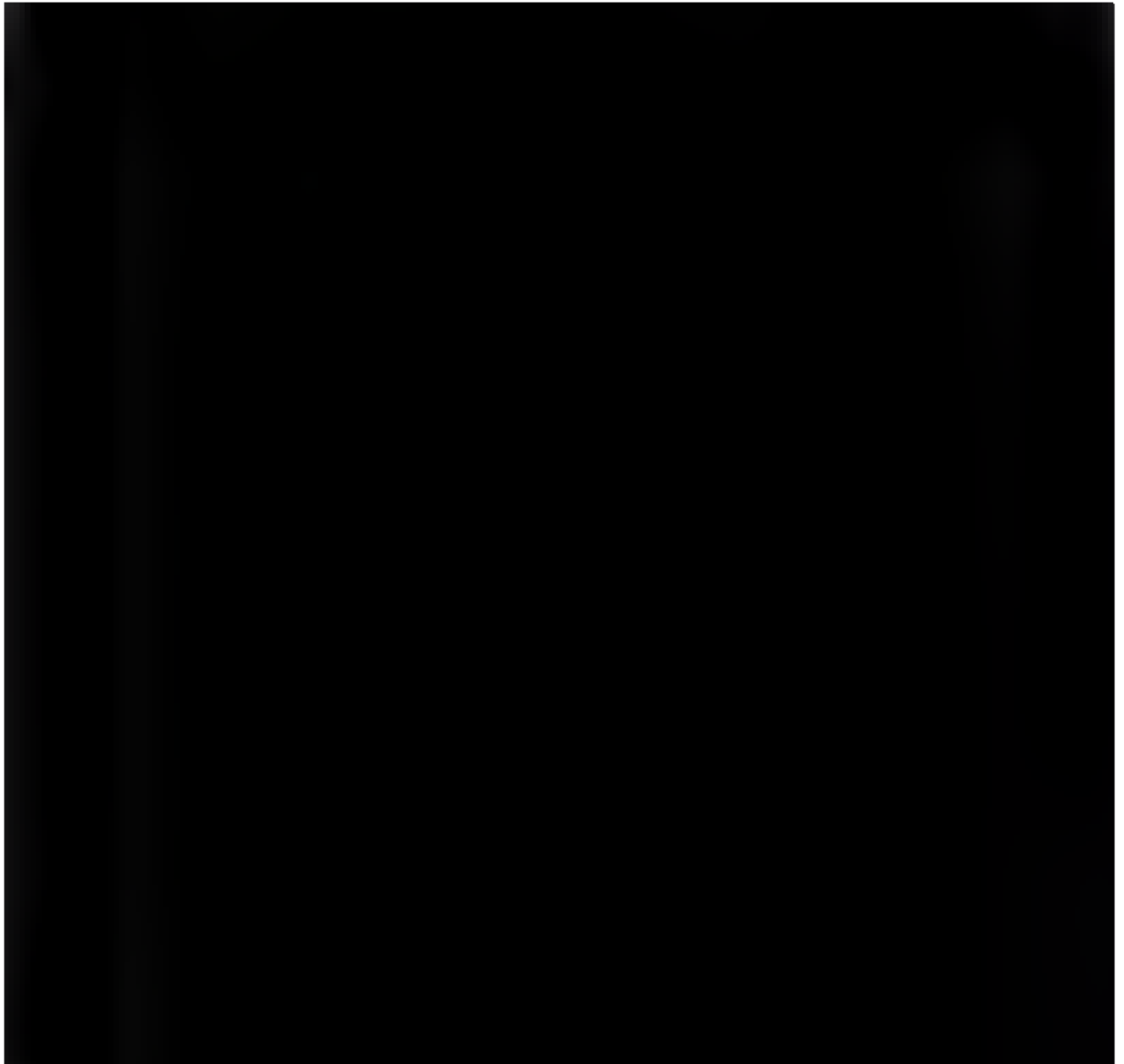


Ryc. 142. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewolokumabu (RD).



11.9.1.8 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu

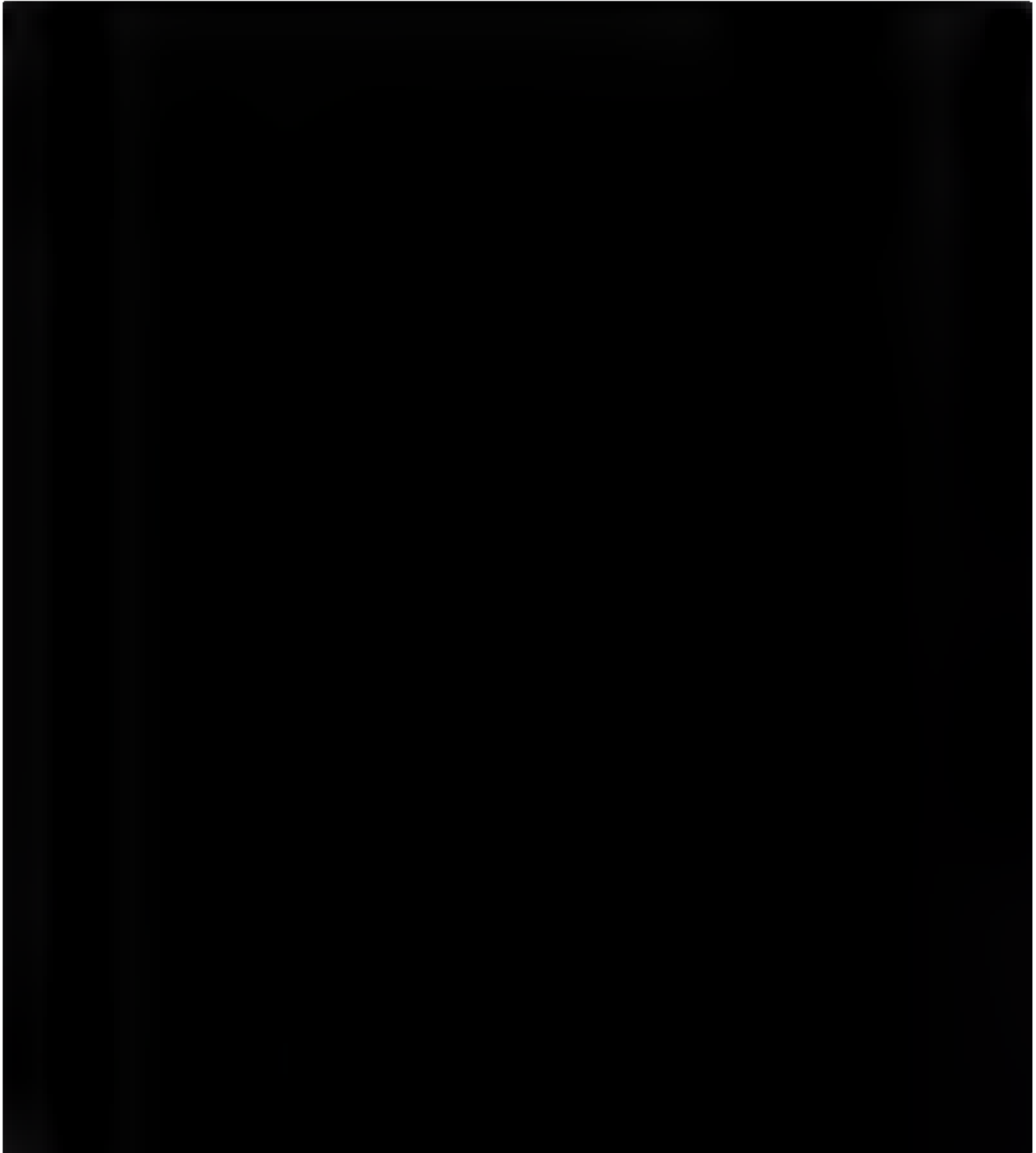
Ryc. 143. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 1 (RR).



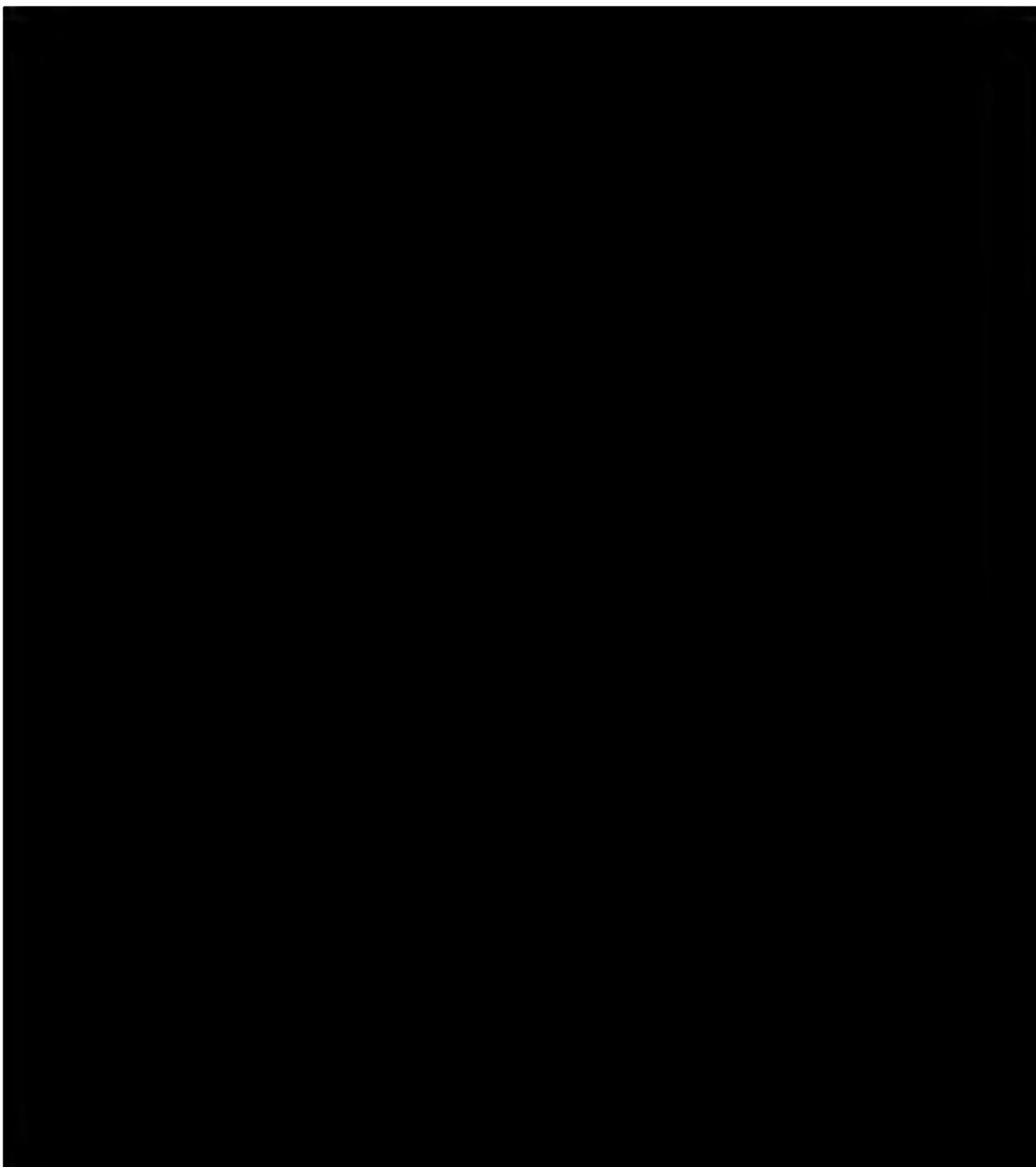
Ryc. 144. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 1 (RD).



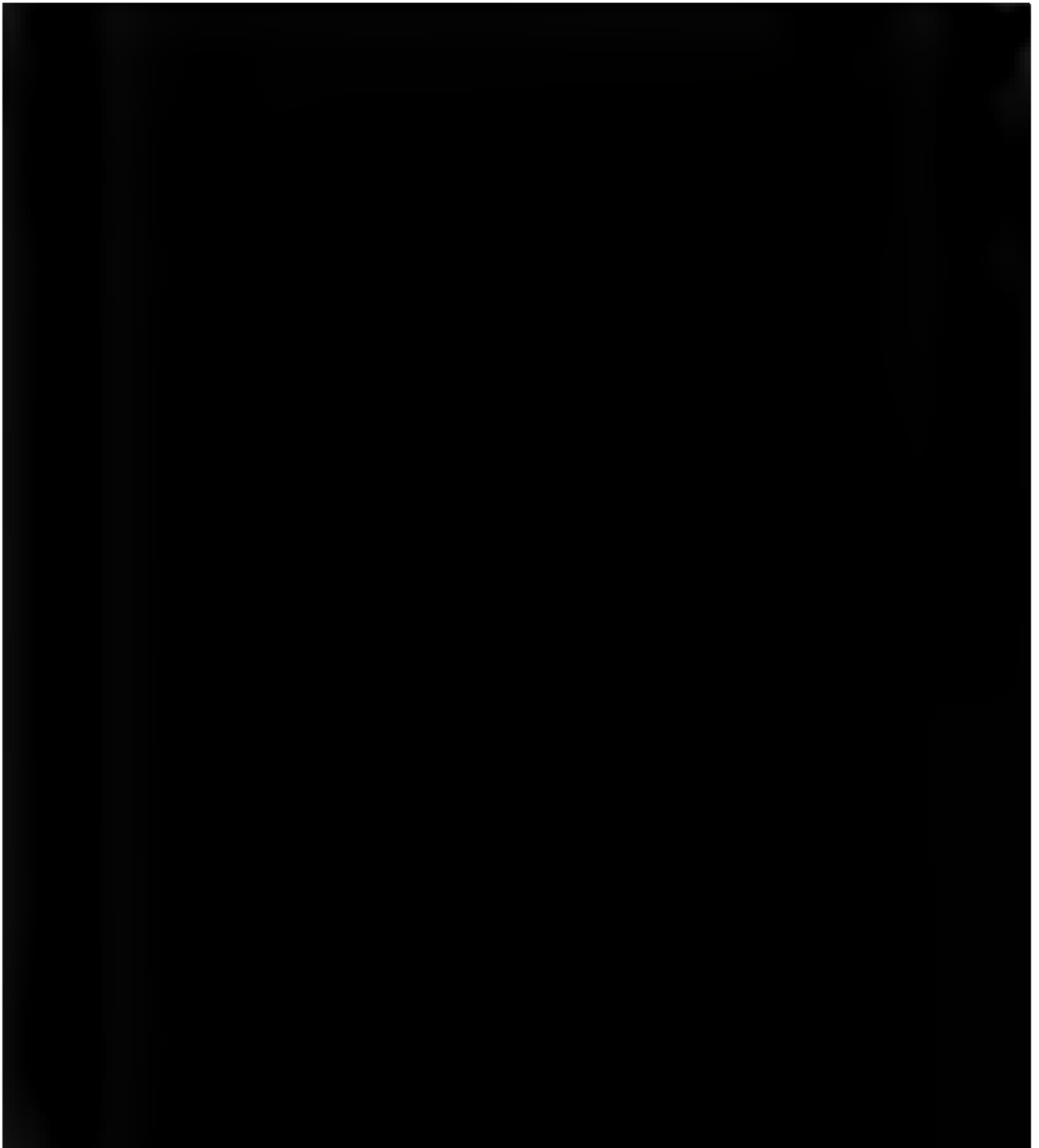
Ryc. 145. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 2 (RR).



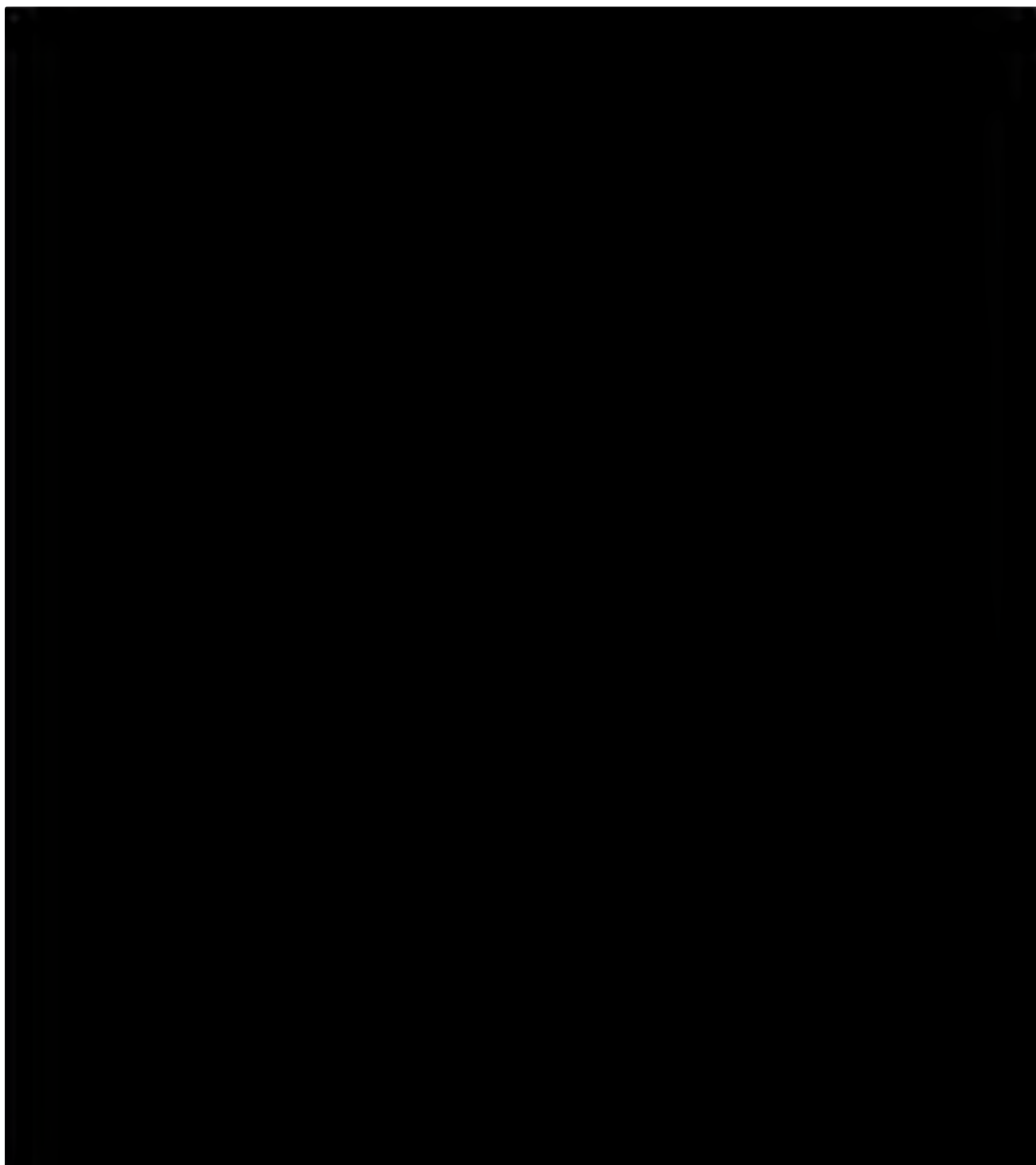
Ryc. 146. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 2 (RD).



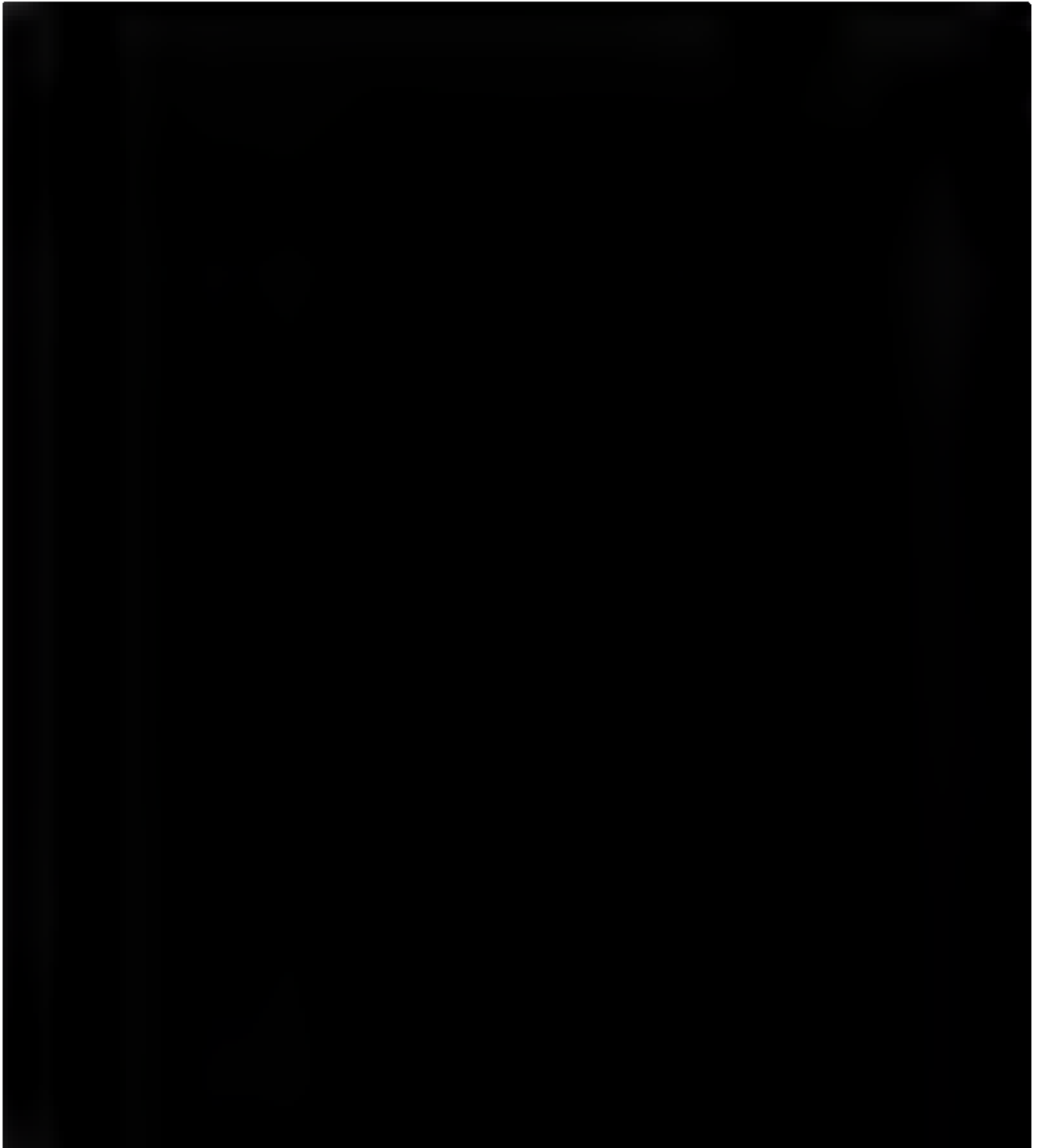
Ryc. 147. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 3 (RR).



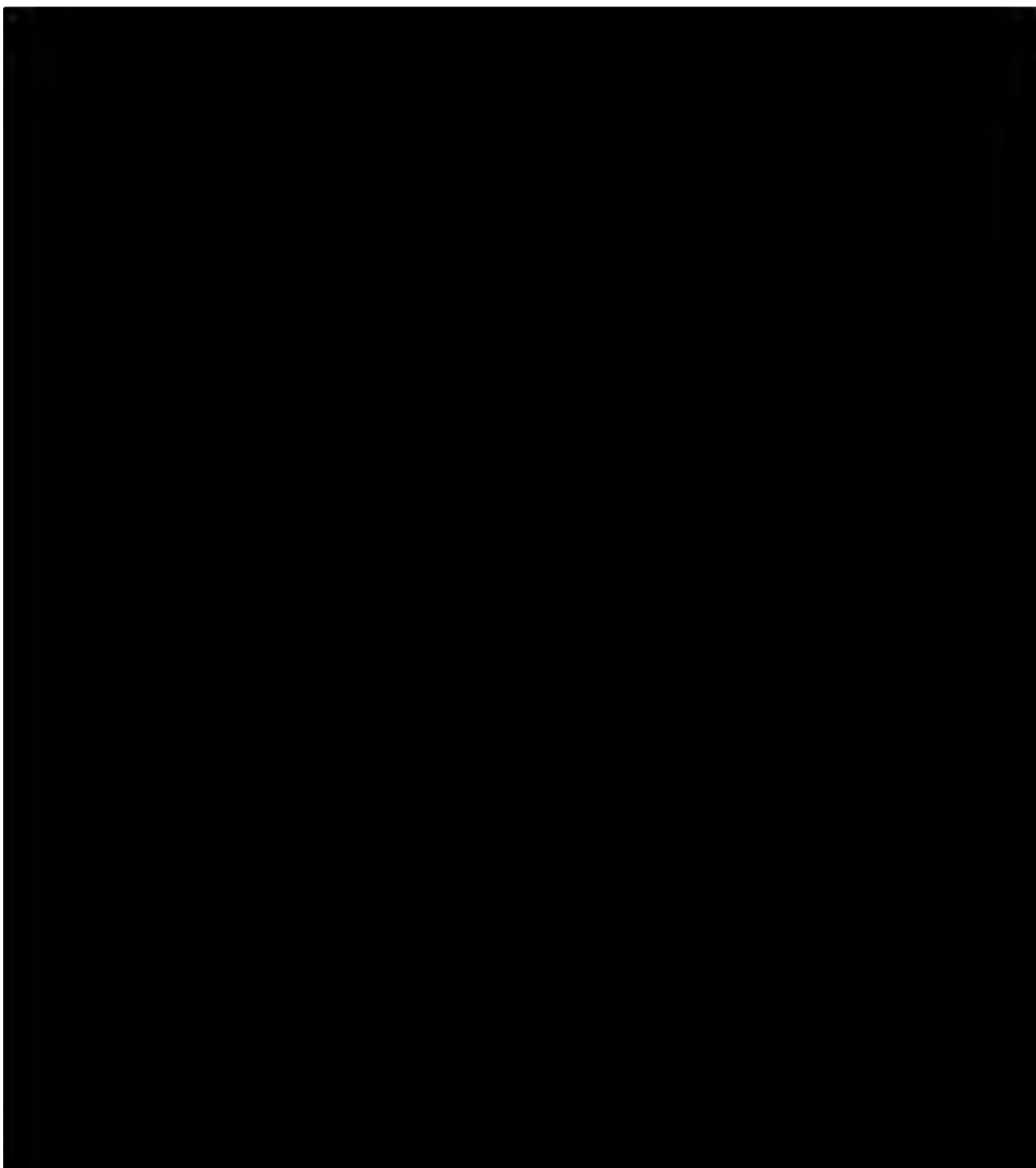
Ryc. 148. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 3 (RD).



Ryc. 149. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 4 (RR).



Ryc. 150. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 4 (RD).

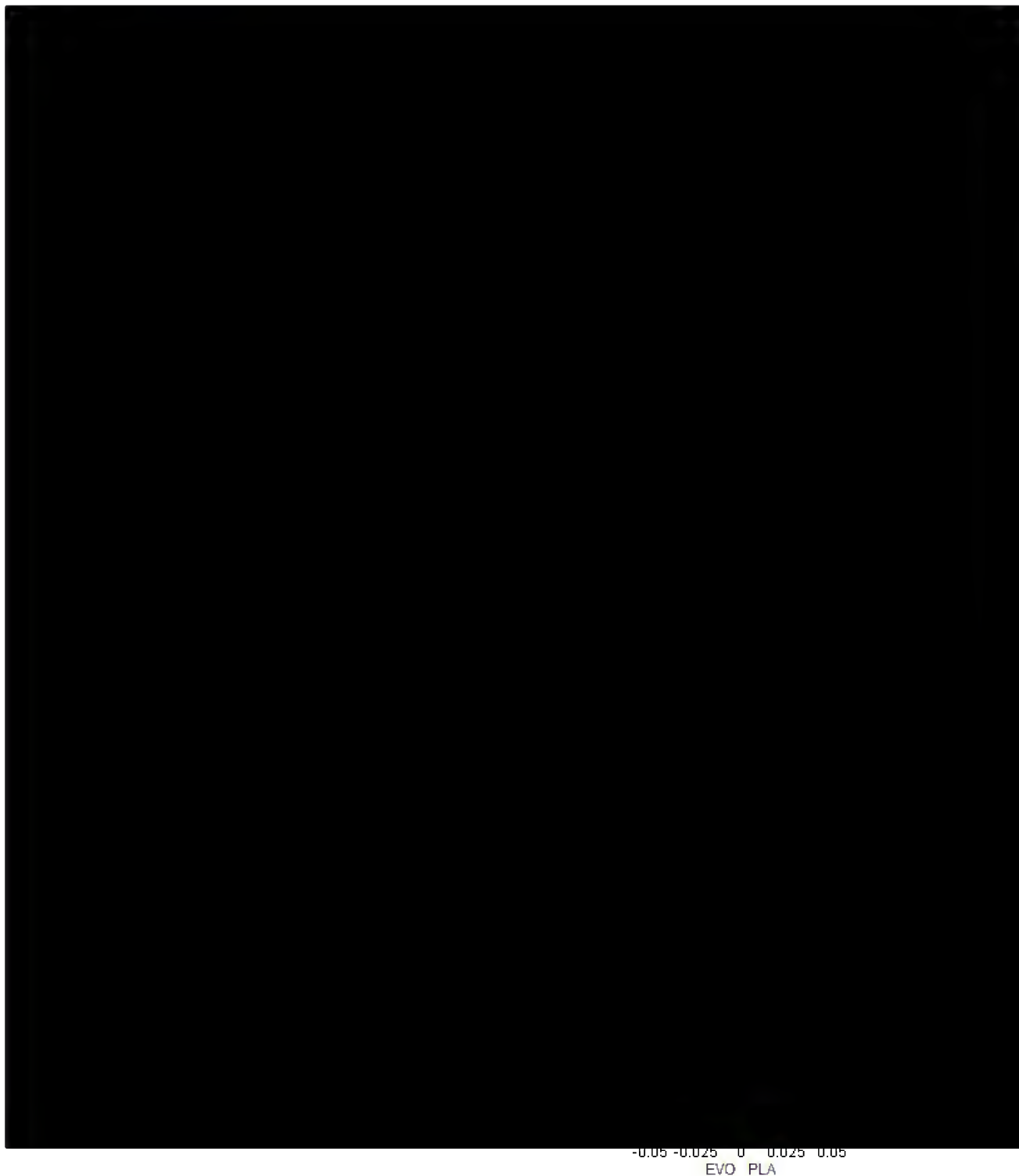


11.9.1.9 Inne zdarzenia niepożądane

Ryc. 151. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RR).



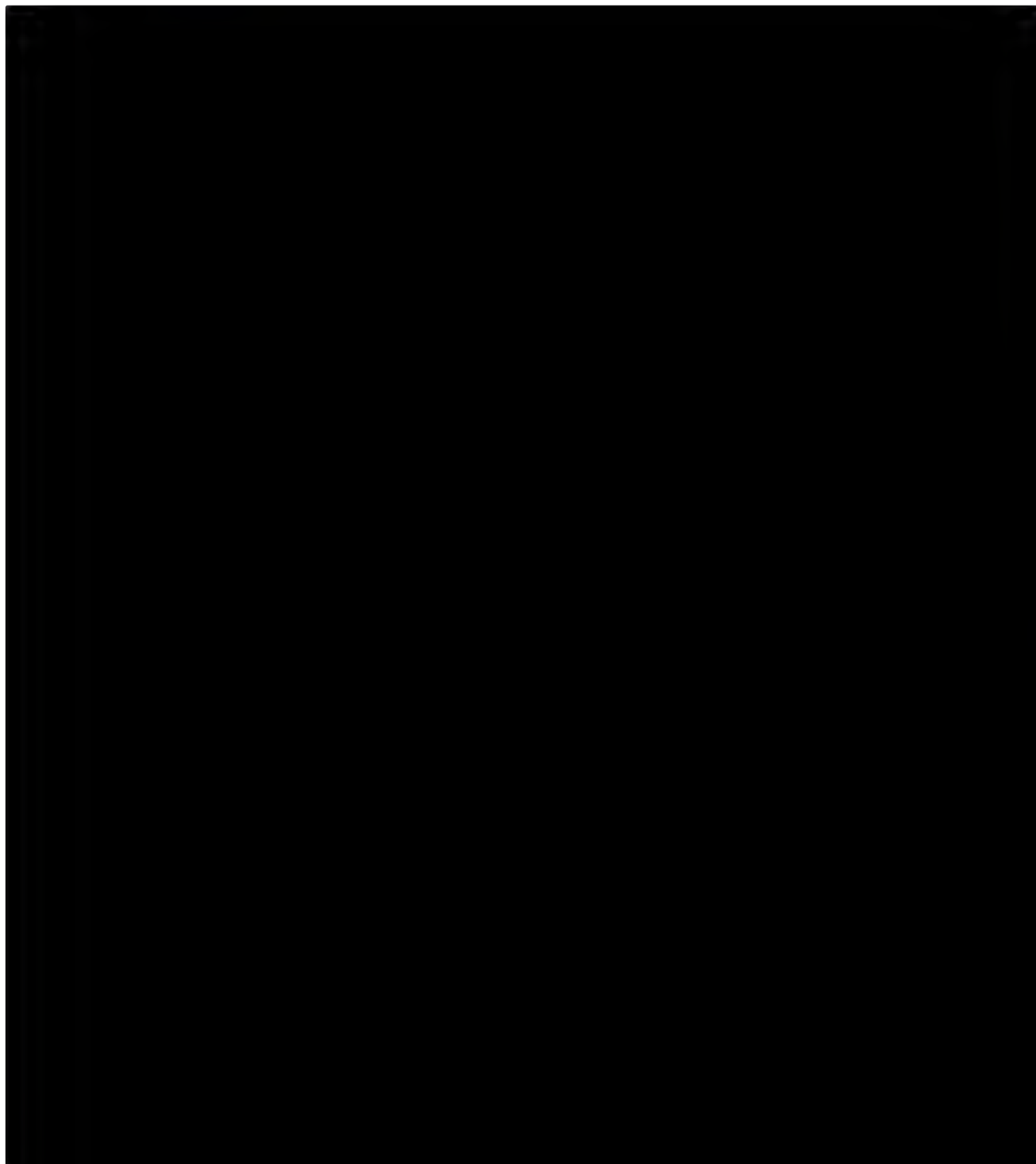
Ryc. 152. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).



Ryc. 153. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RR).



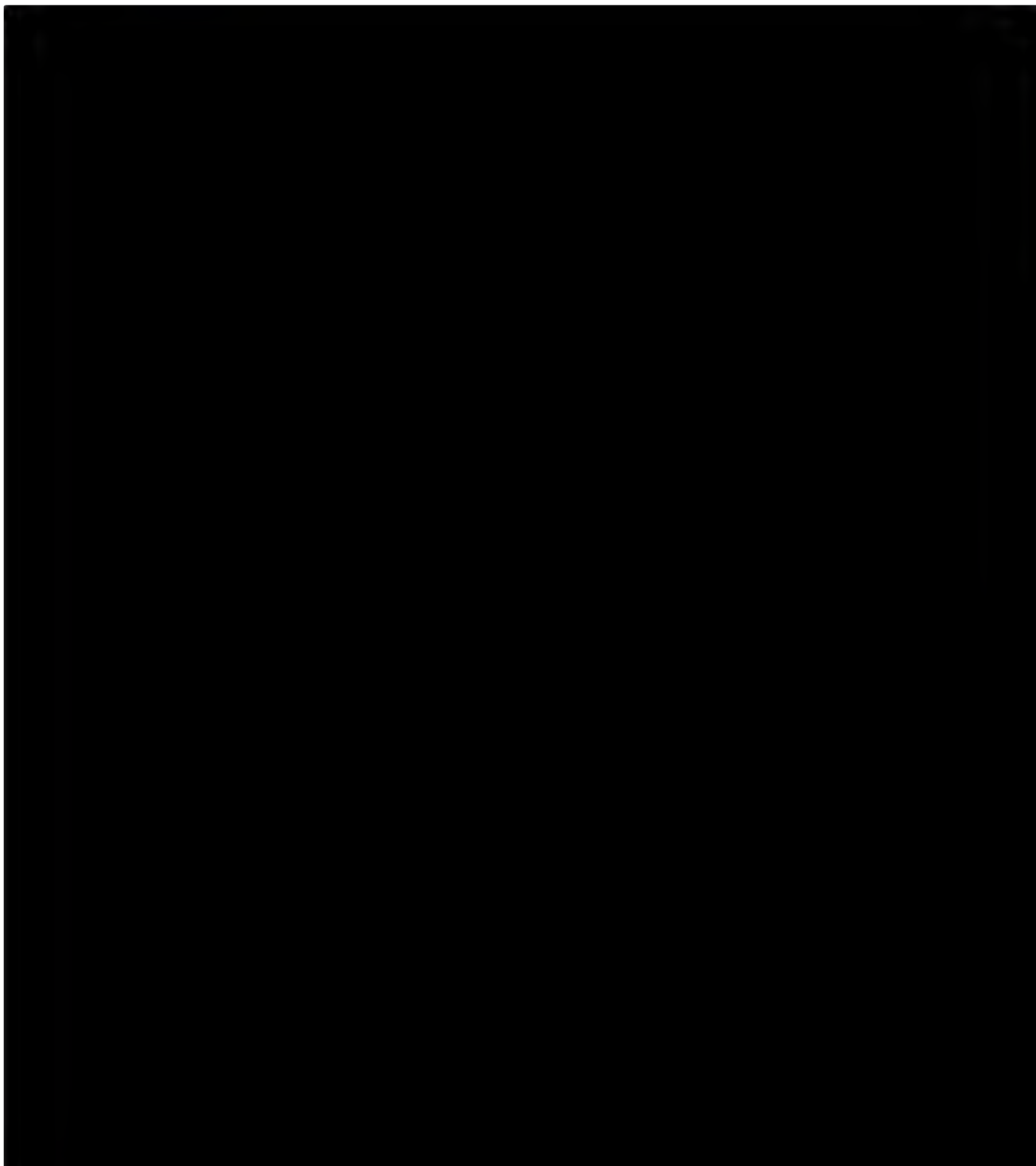
Ryc. 154. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).



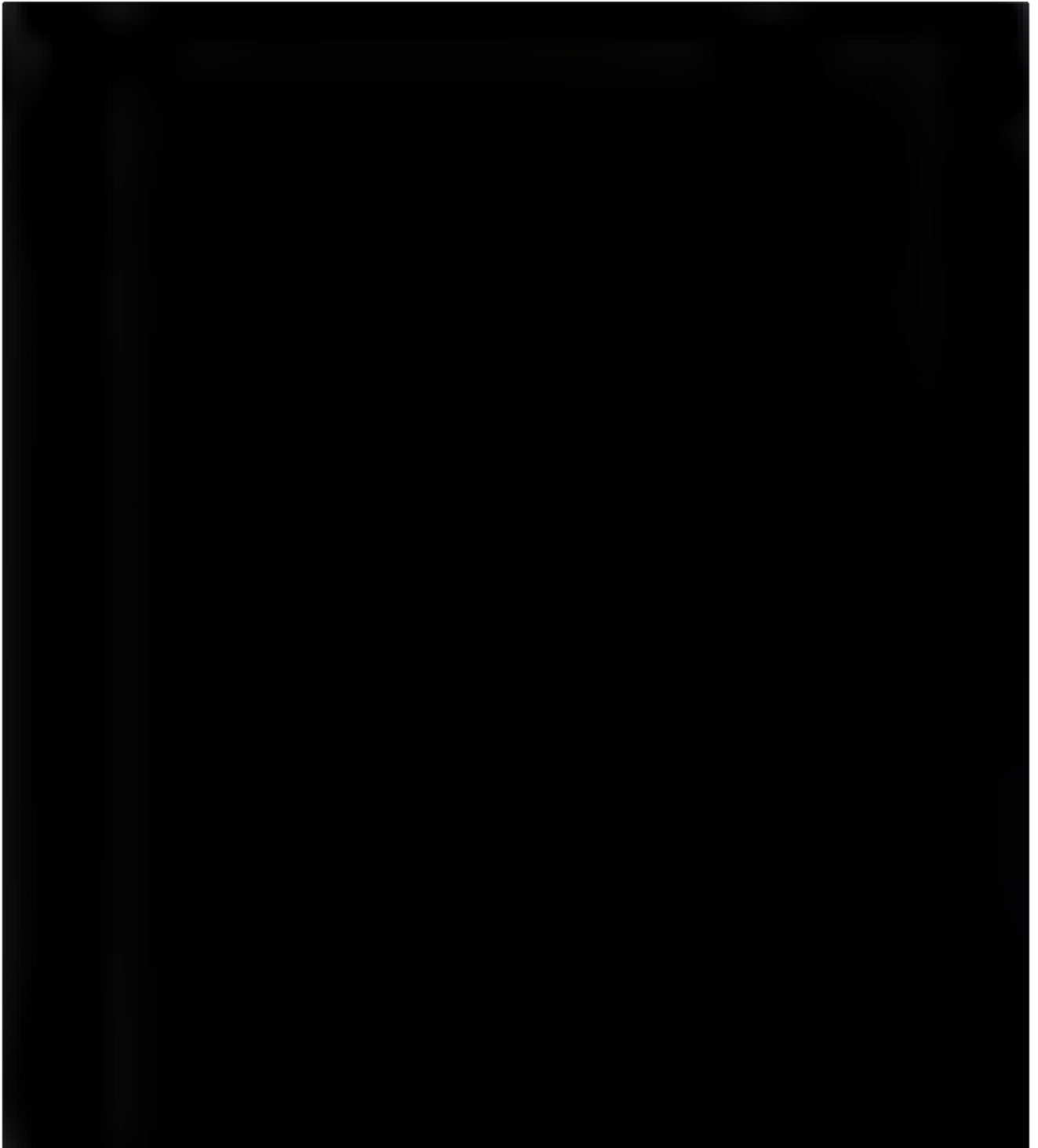
Ryc. 155. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 3 (RR).



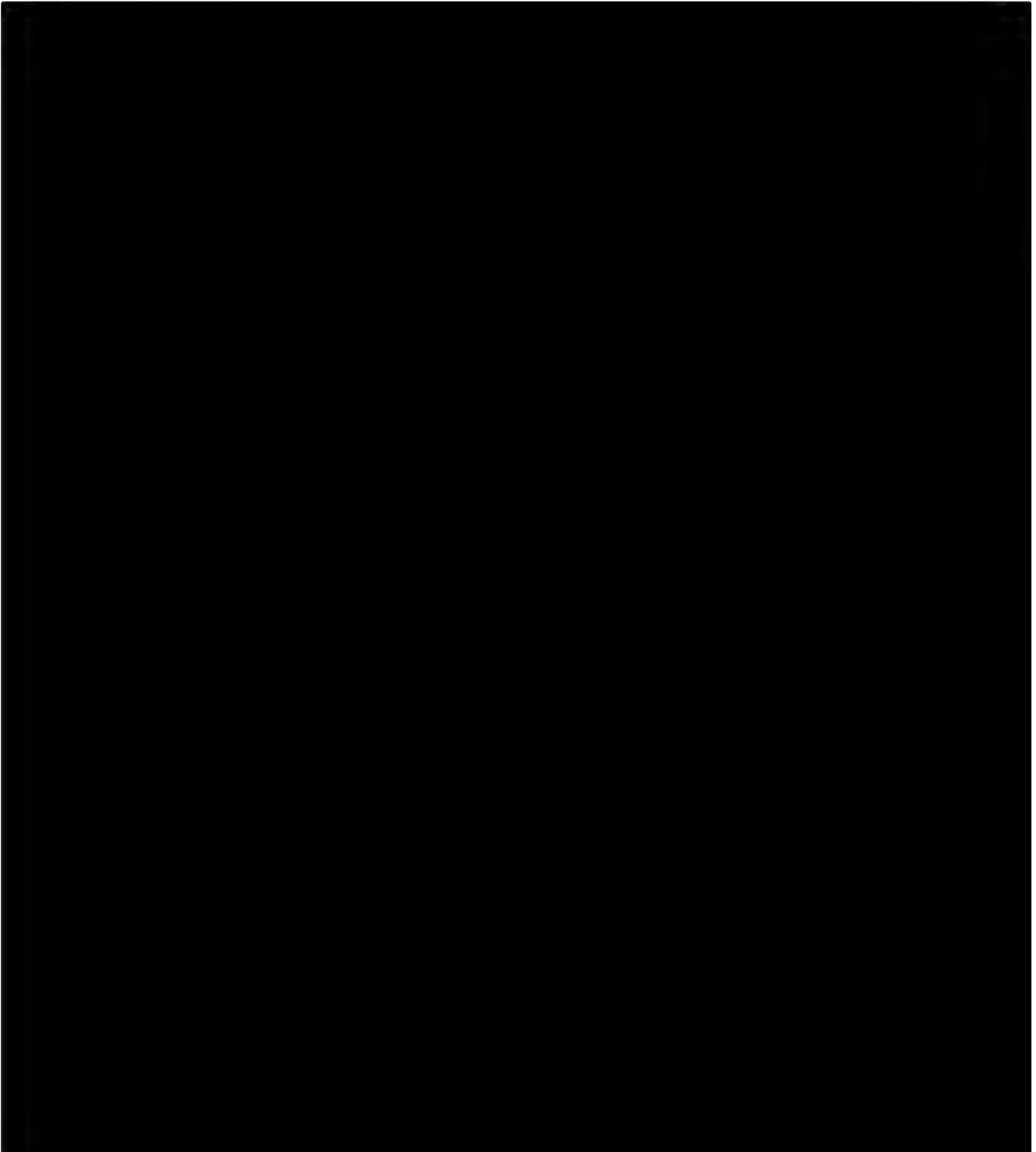
Ryc. 156. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 3 (RD).



Ryc. 157. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 4 (RR).



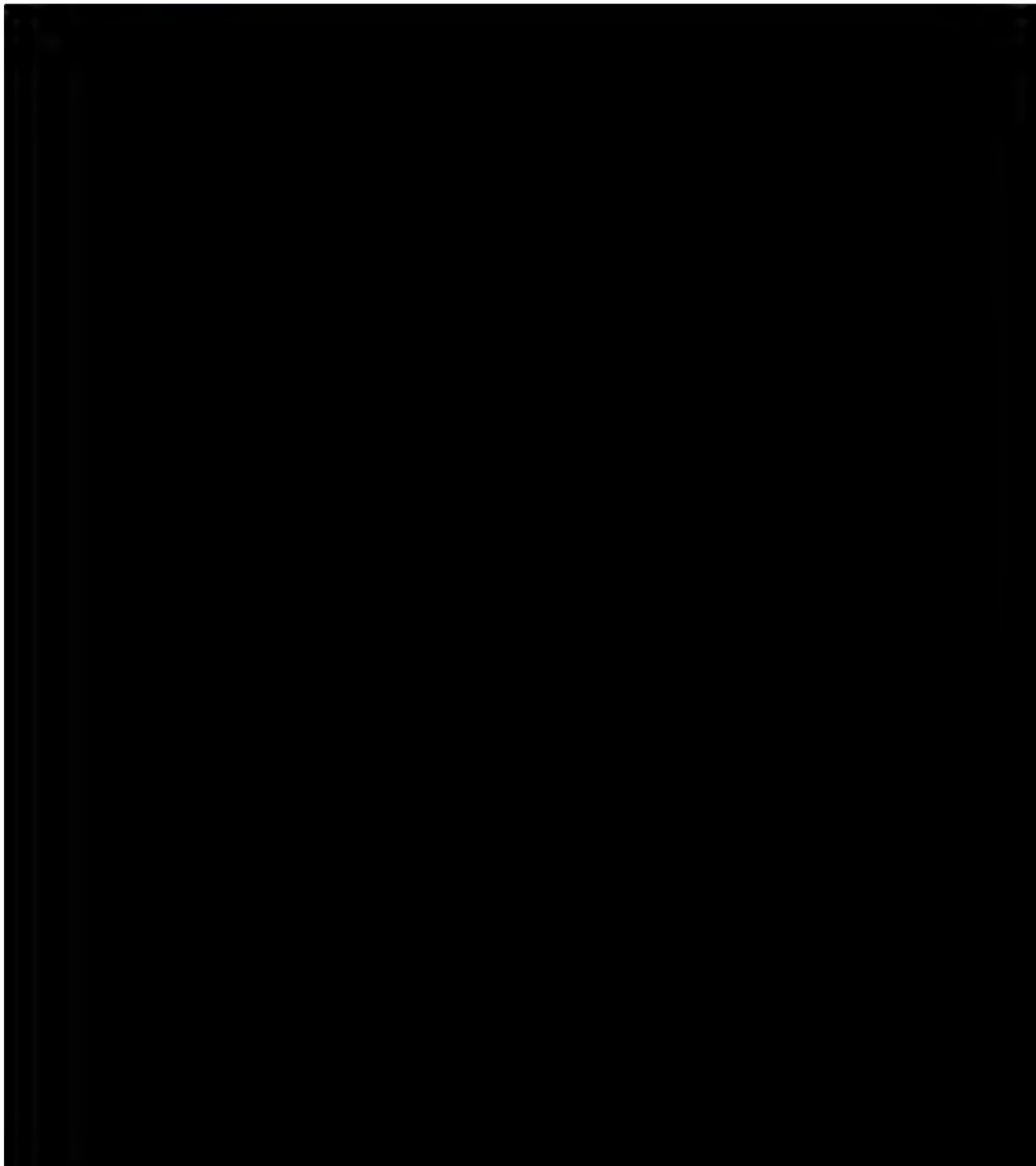
Ryc. 158. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 4 (RD).



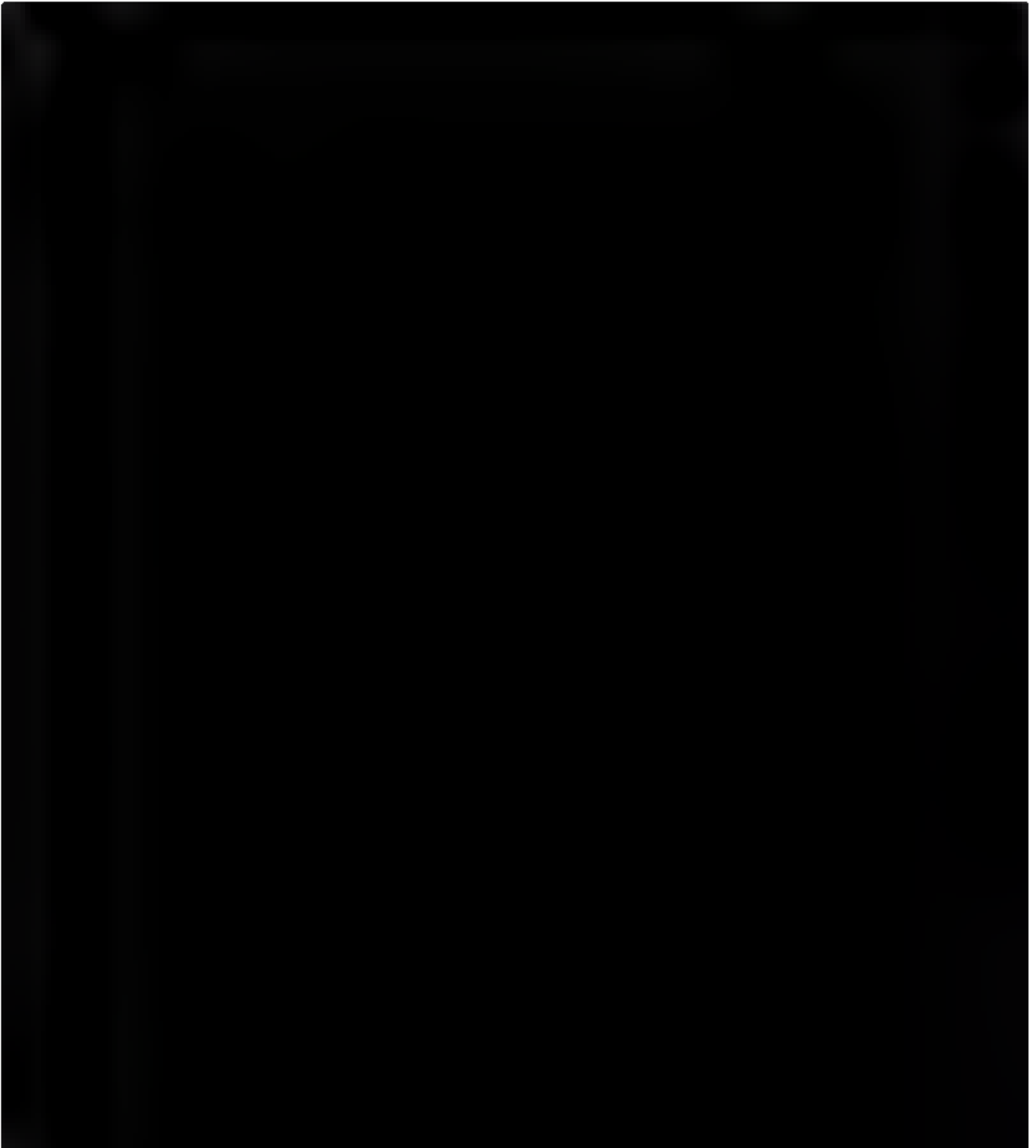
Ryc. 159. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 5 (RR).



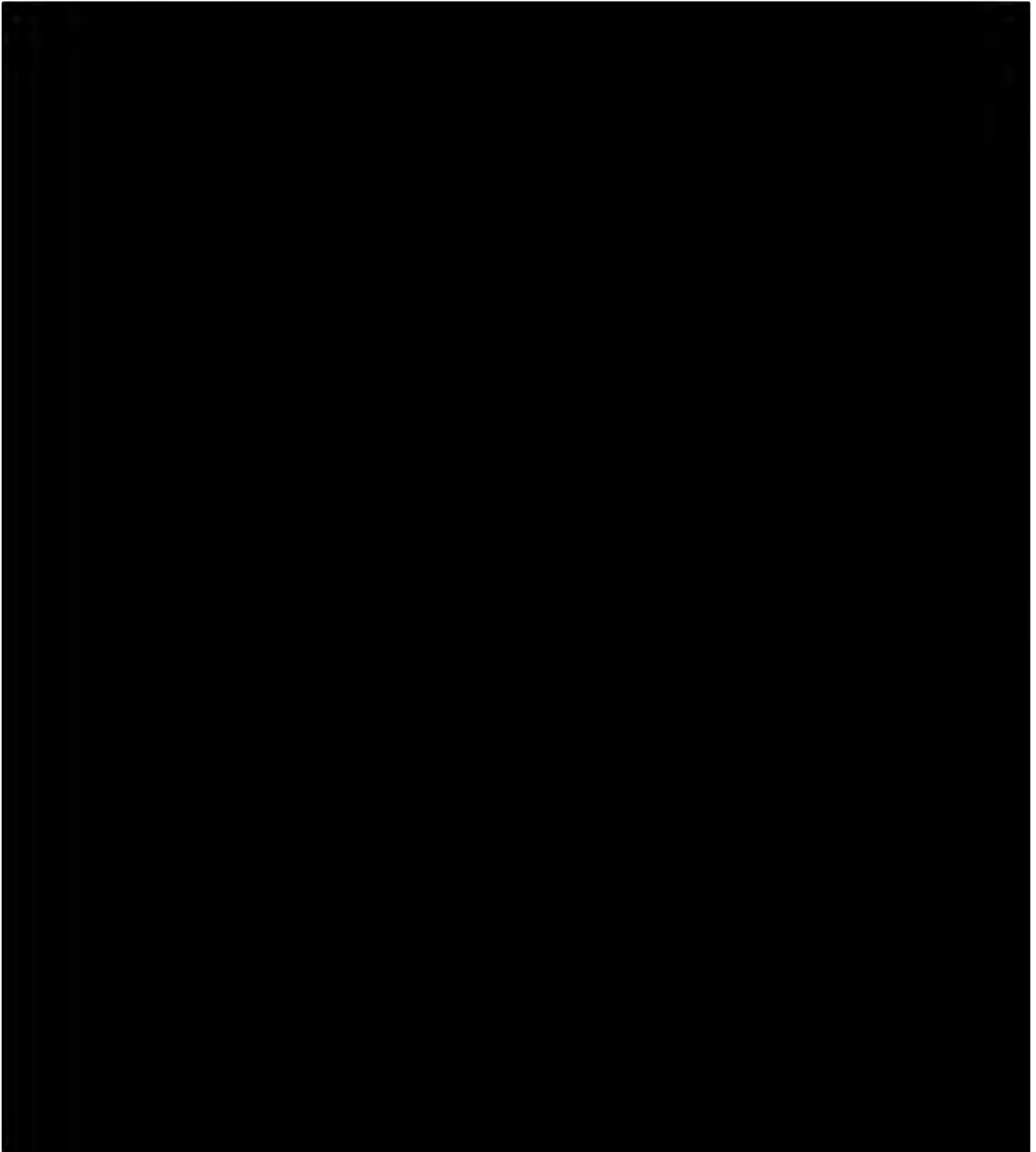
Ryc. 160. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 5 (RD).



Ryc. 161. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 6 (RR).



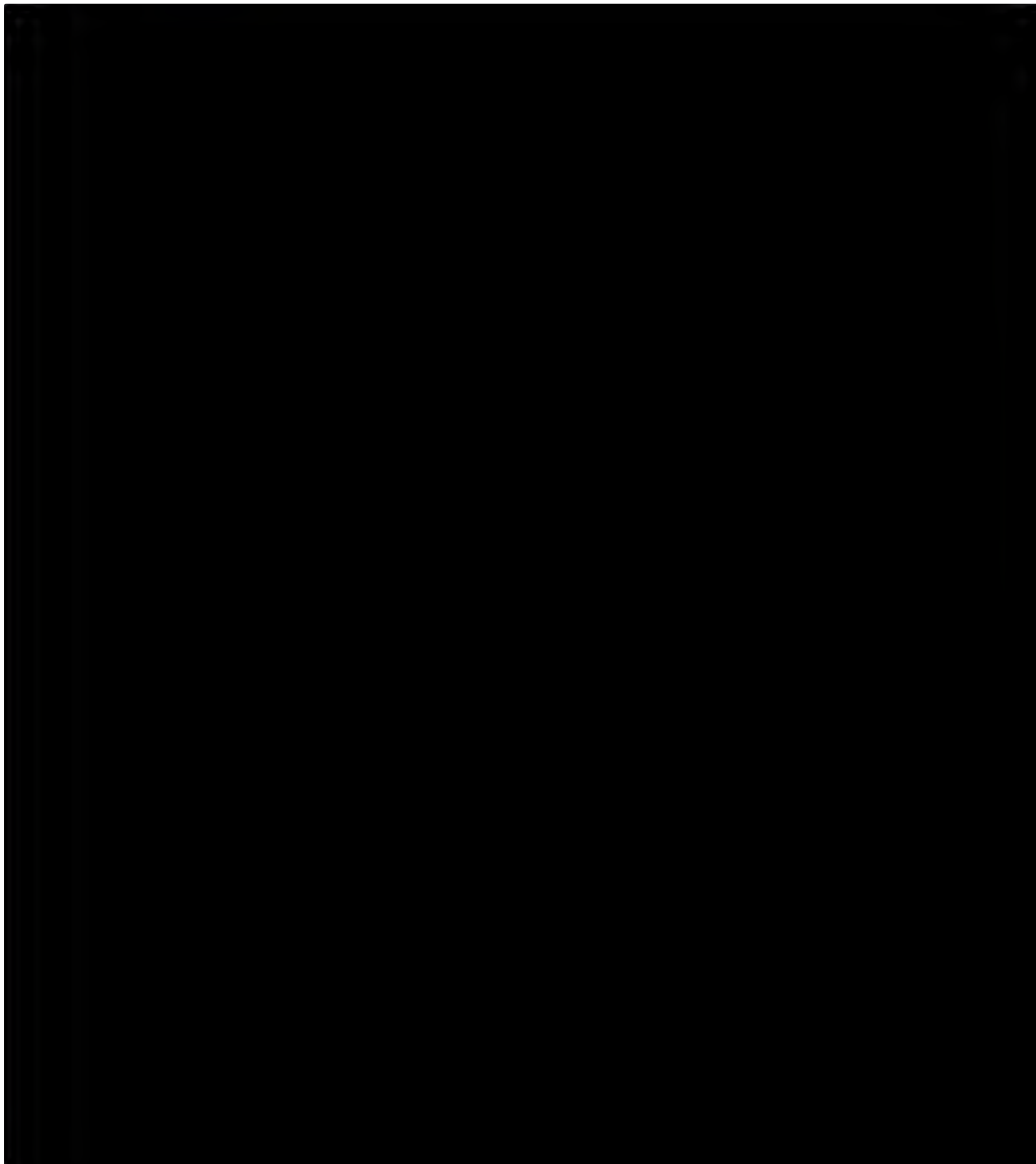
Ryc. 162. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 6 (RD).



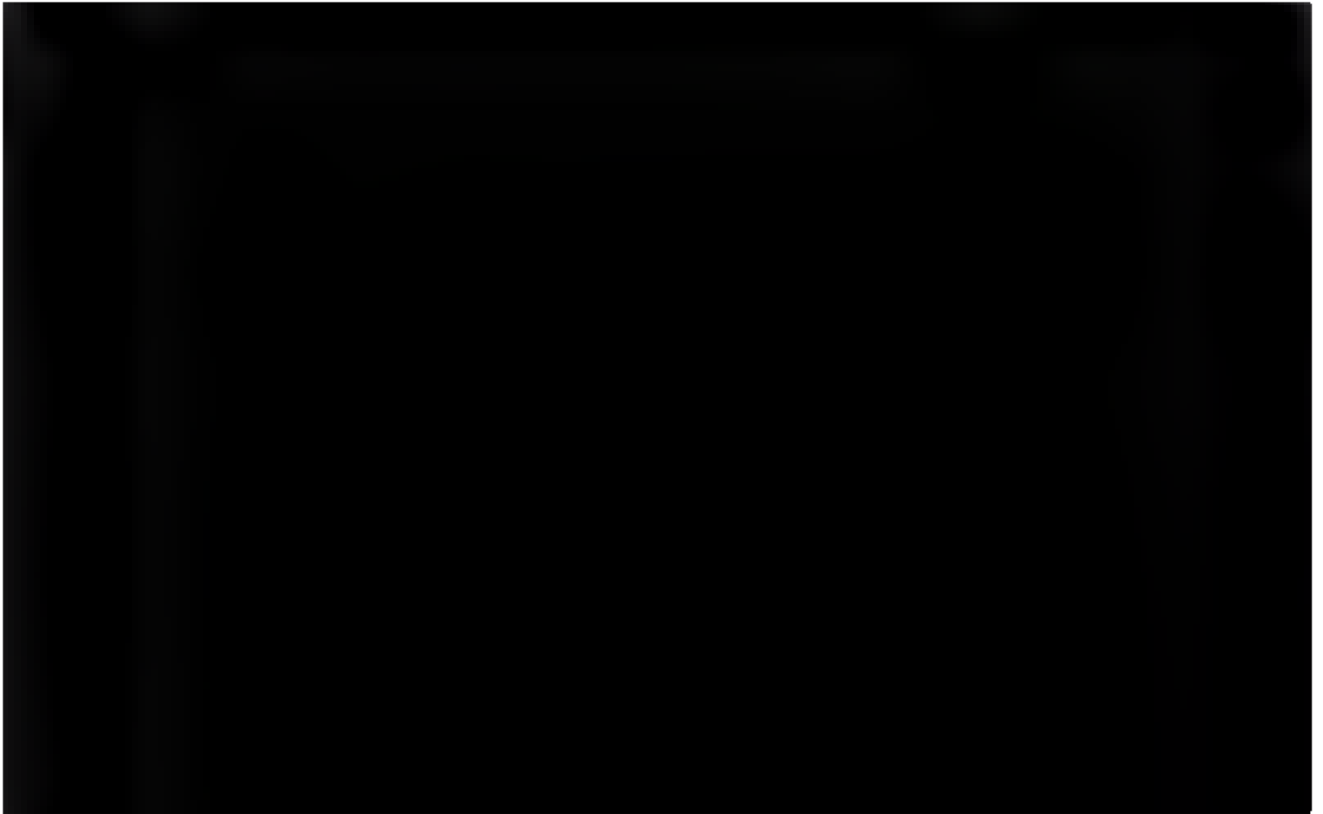
Ryc. 163. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 7 (RR).



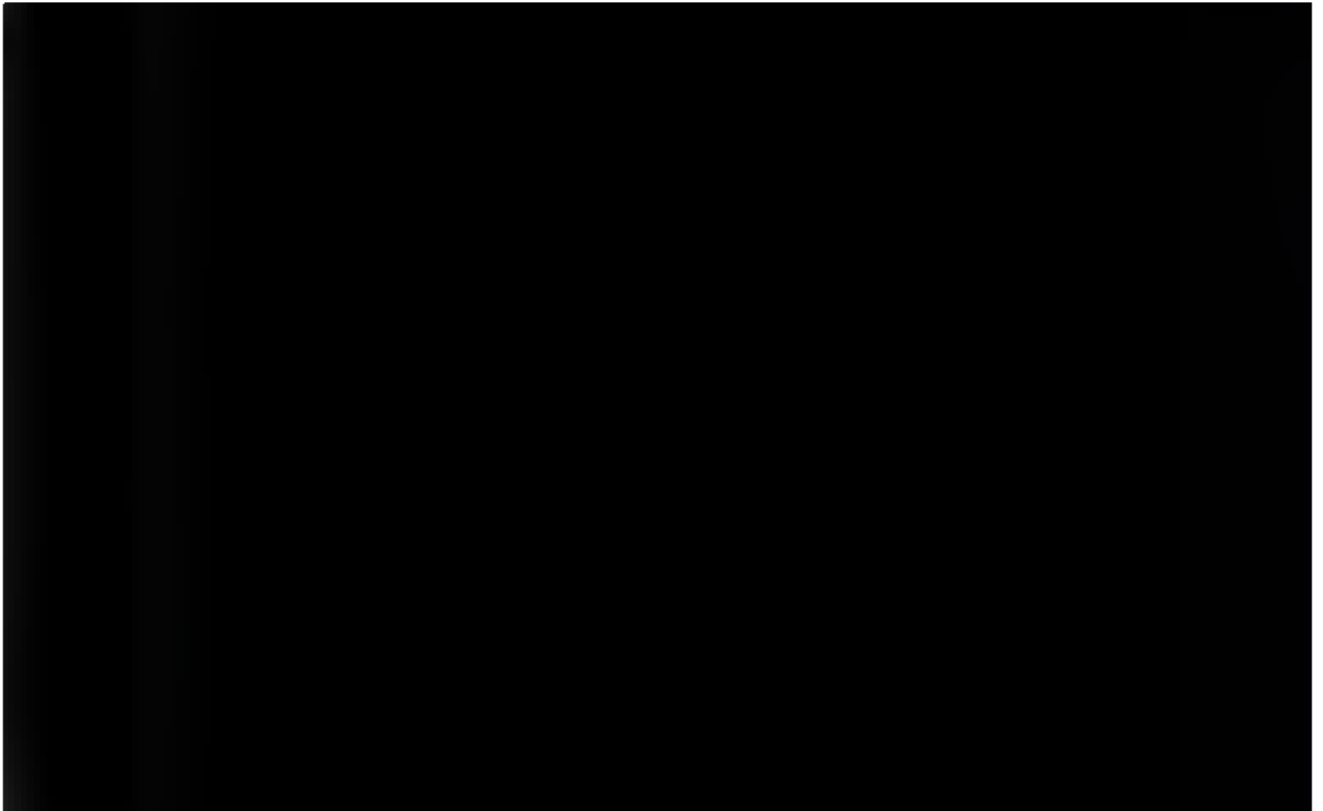
Ryc. 164. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 7 (RD).



Ryc. 165. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 8 (RR).

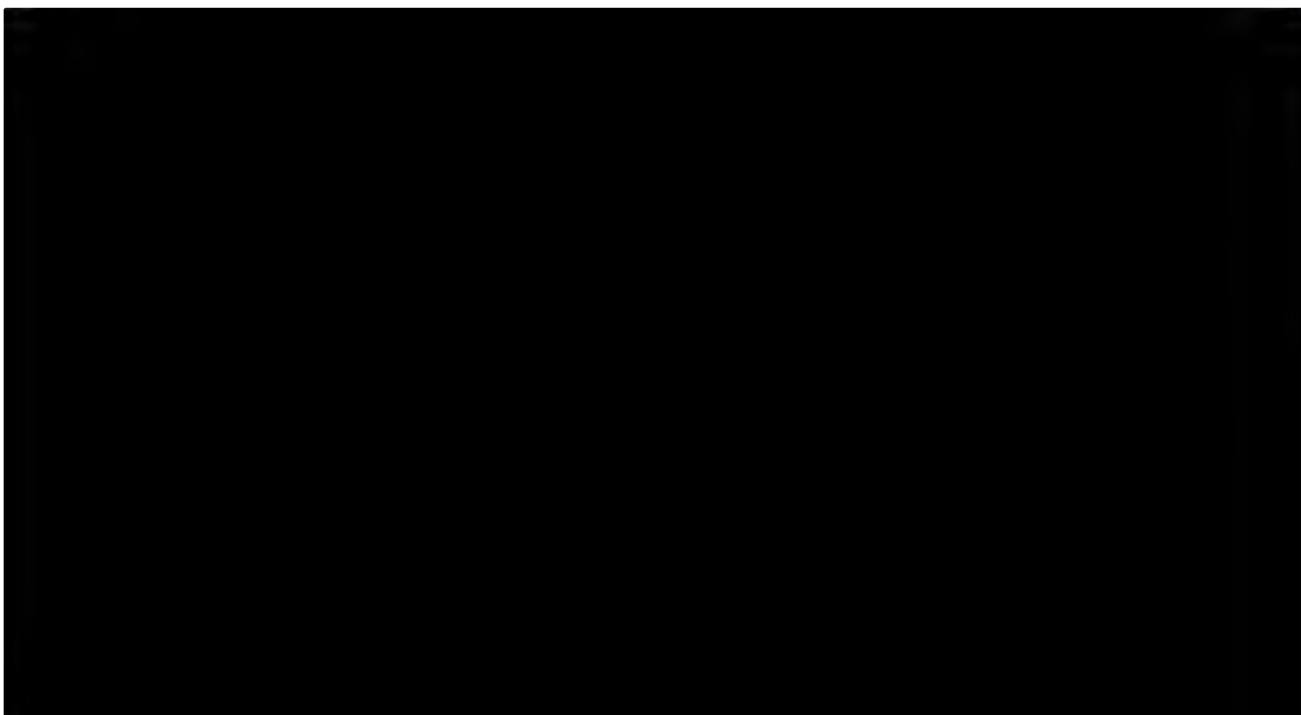


Ryc. 166. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 8 (RD).

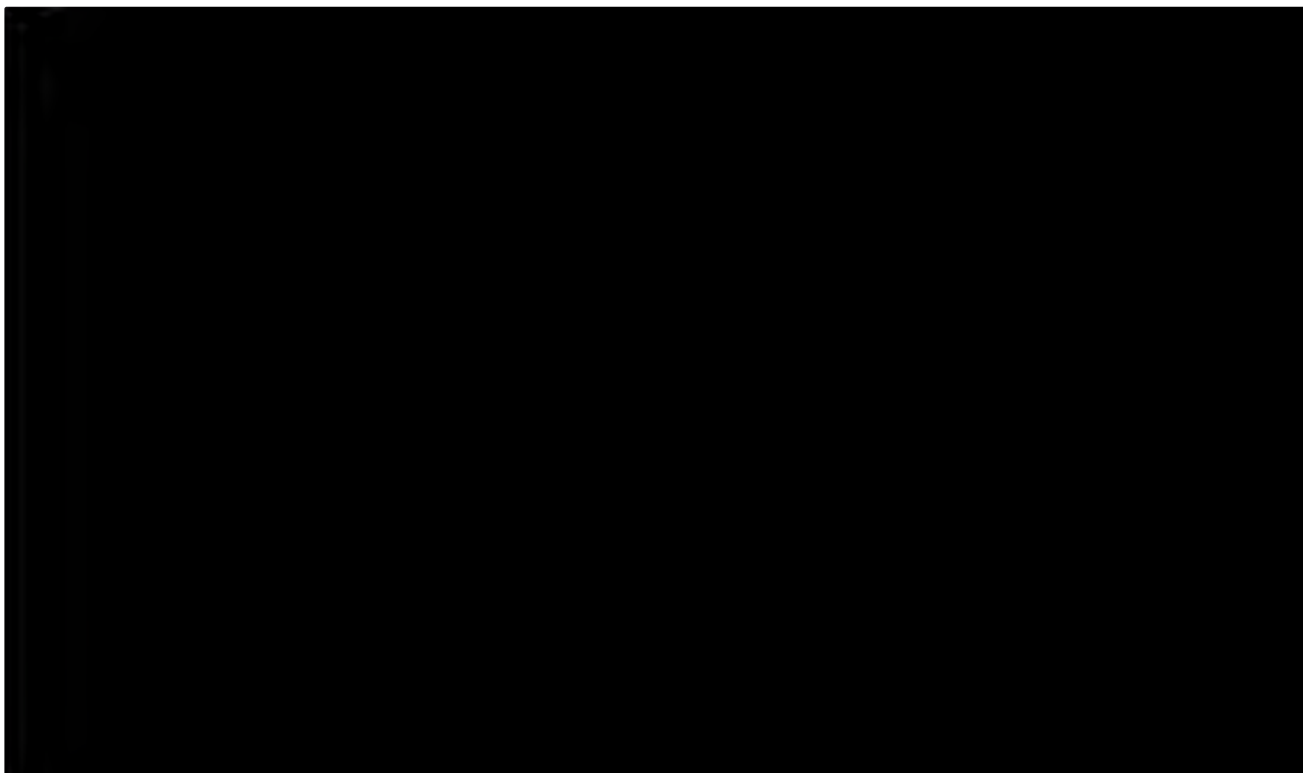


11.9.2 EVO vs EZE

11.9.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

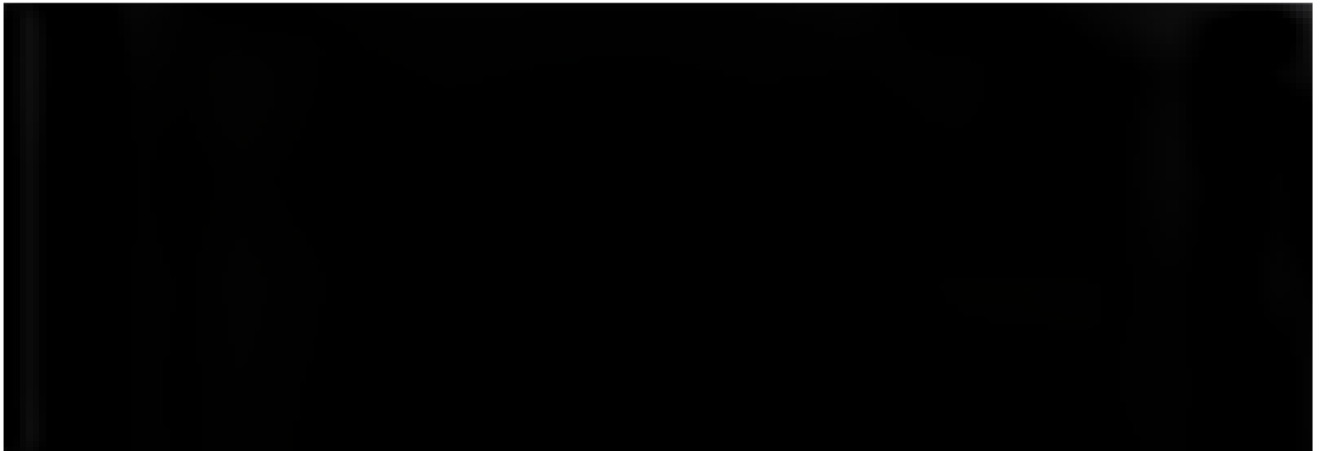


Ryc. 168. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).

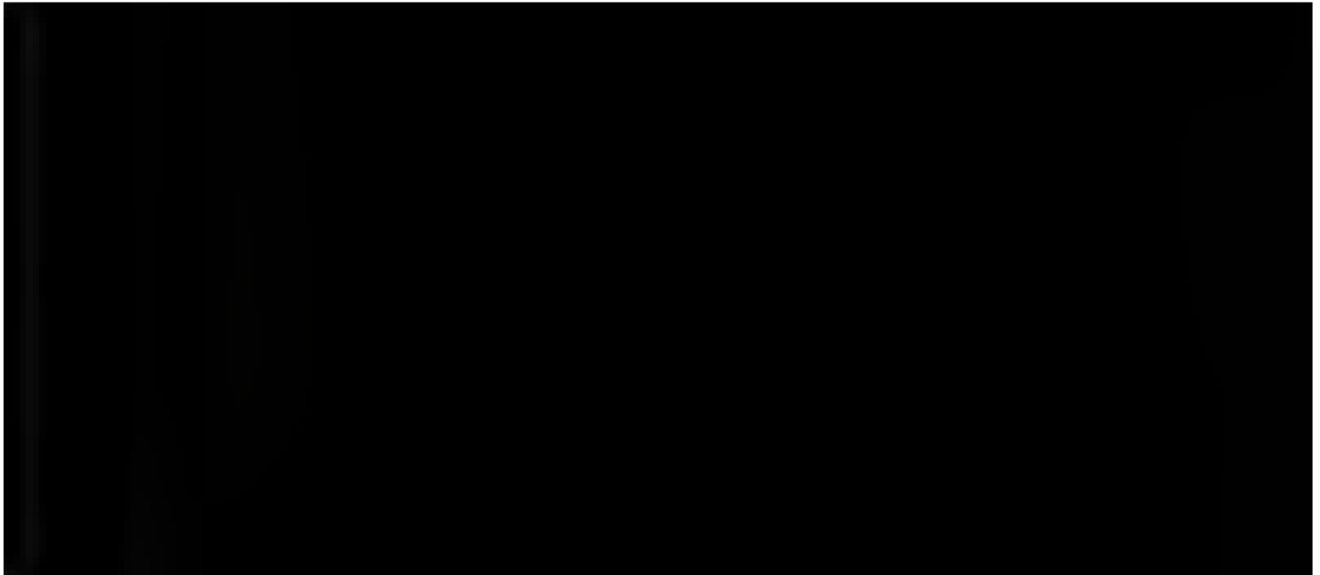


11.9.2.2 Zgony

Ryc. 169. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zgony (RR).

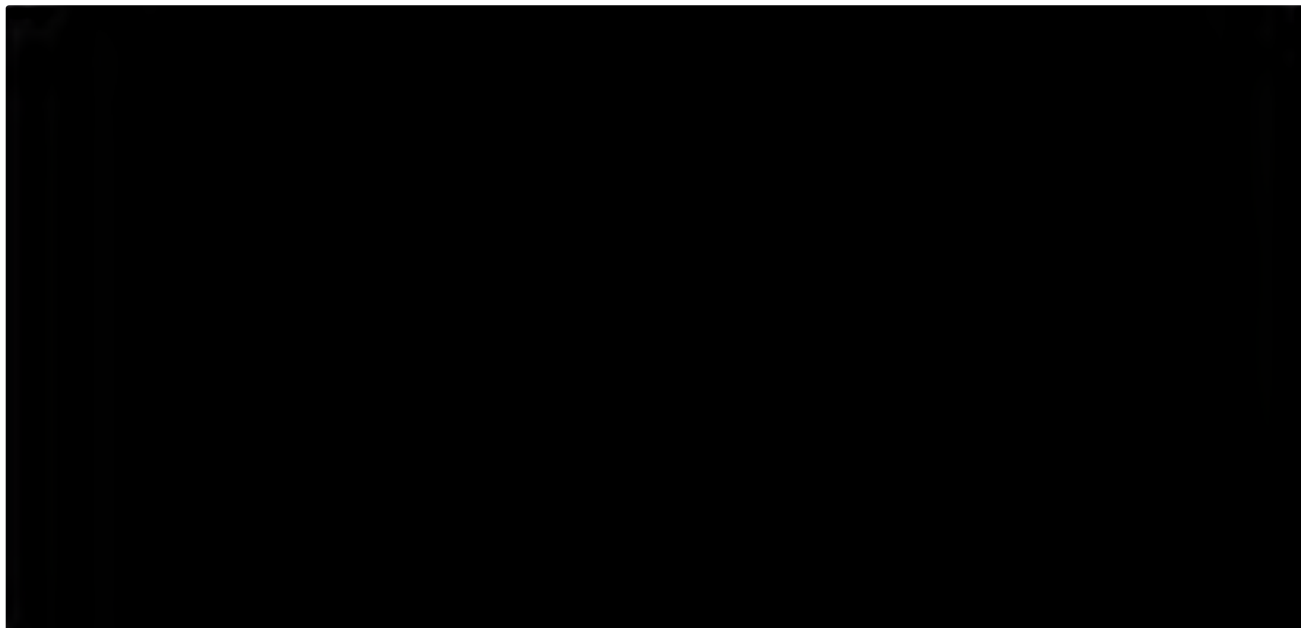


Ryc. 170. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zgony (RD).

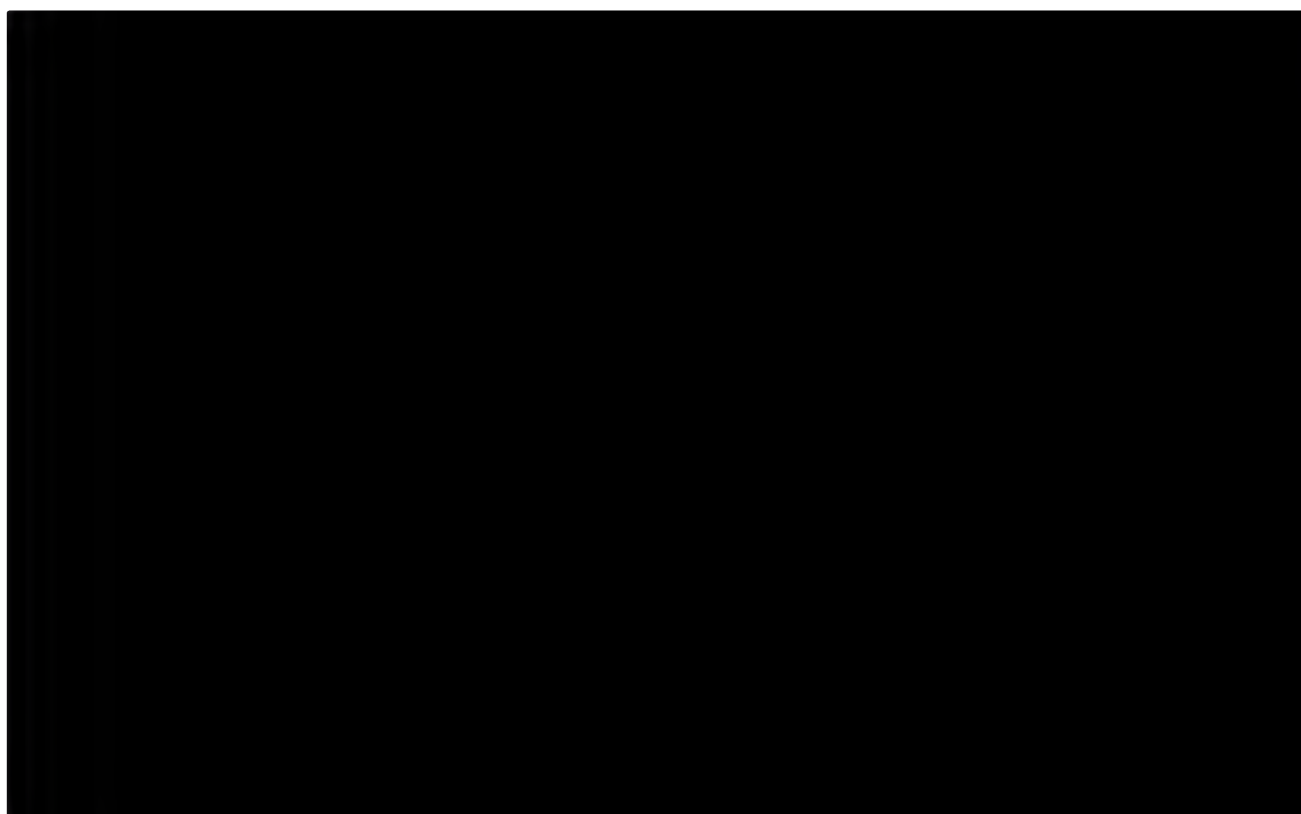


11.9.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ryc. 171. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RR).

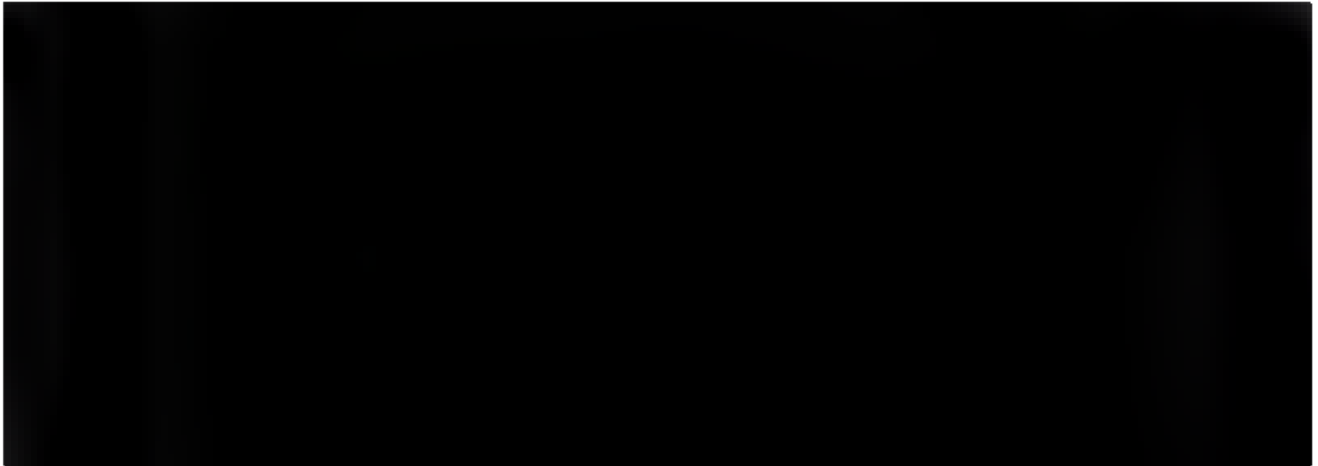


Ryc. 172. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).

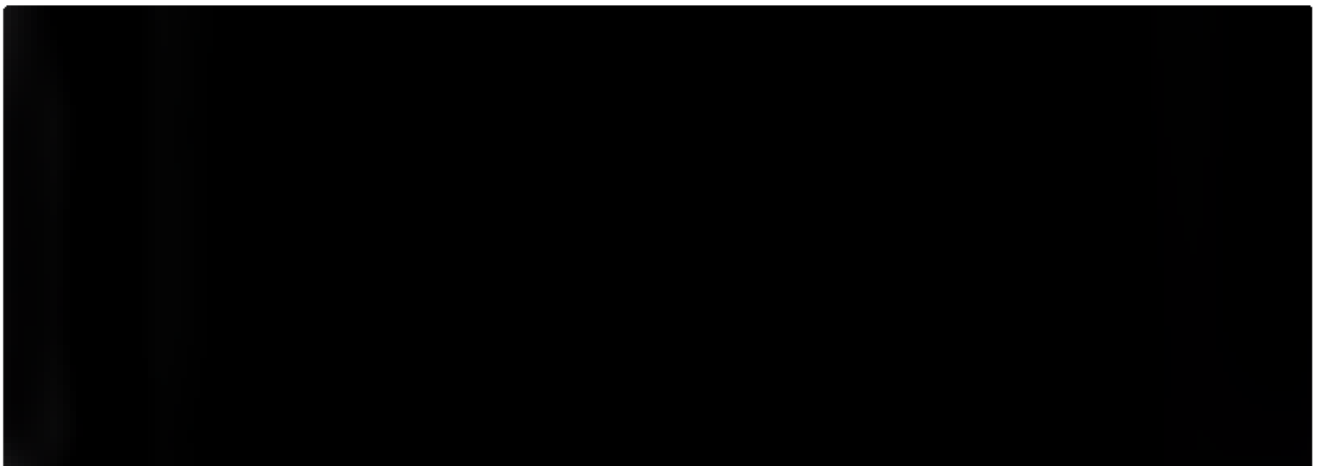


11.9.2.4 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Ryc. 173. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).

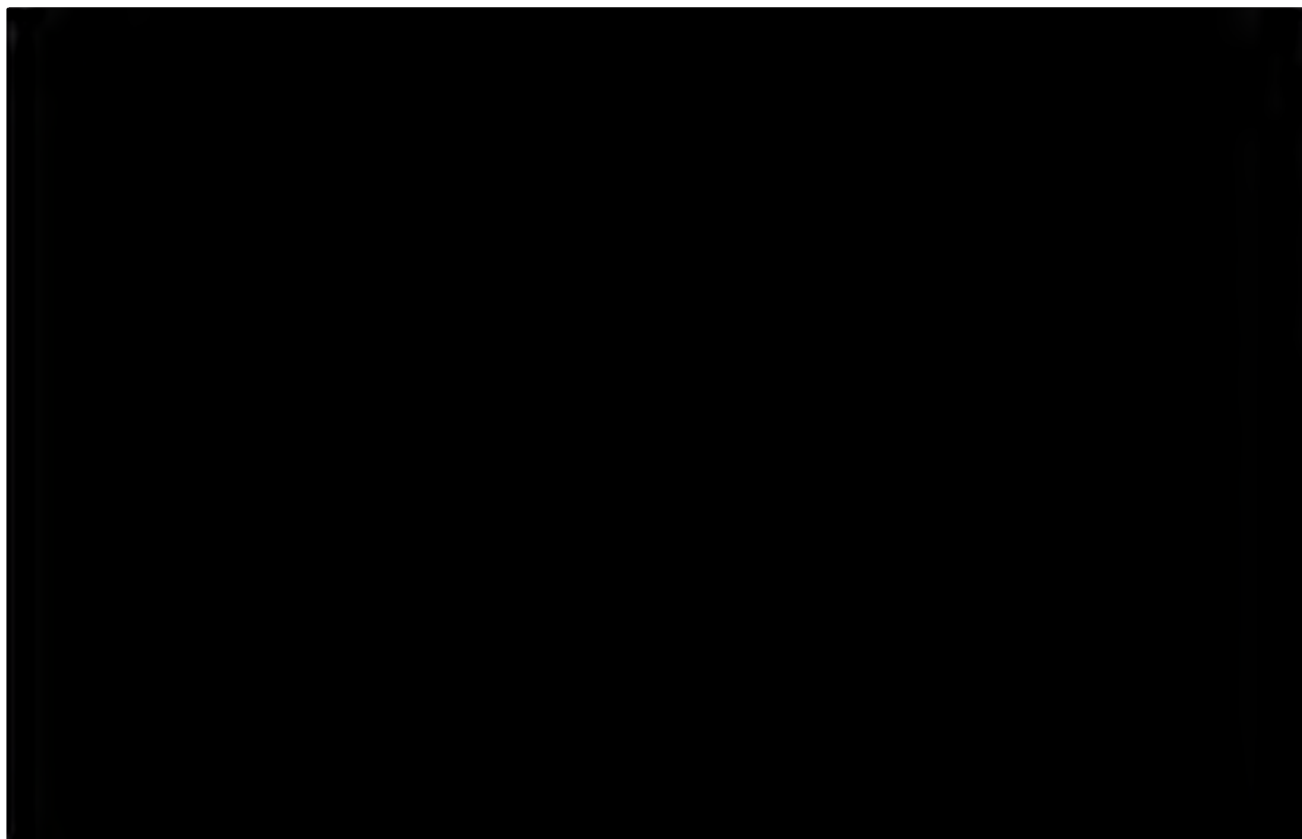


Ryc. 174. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).

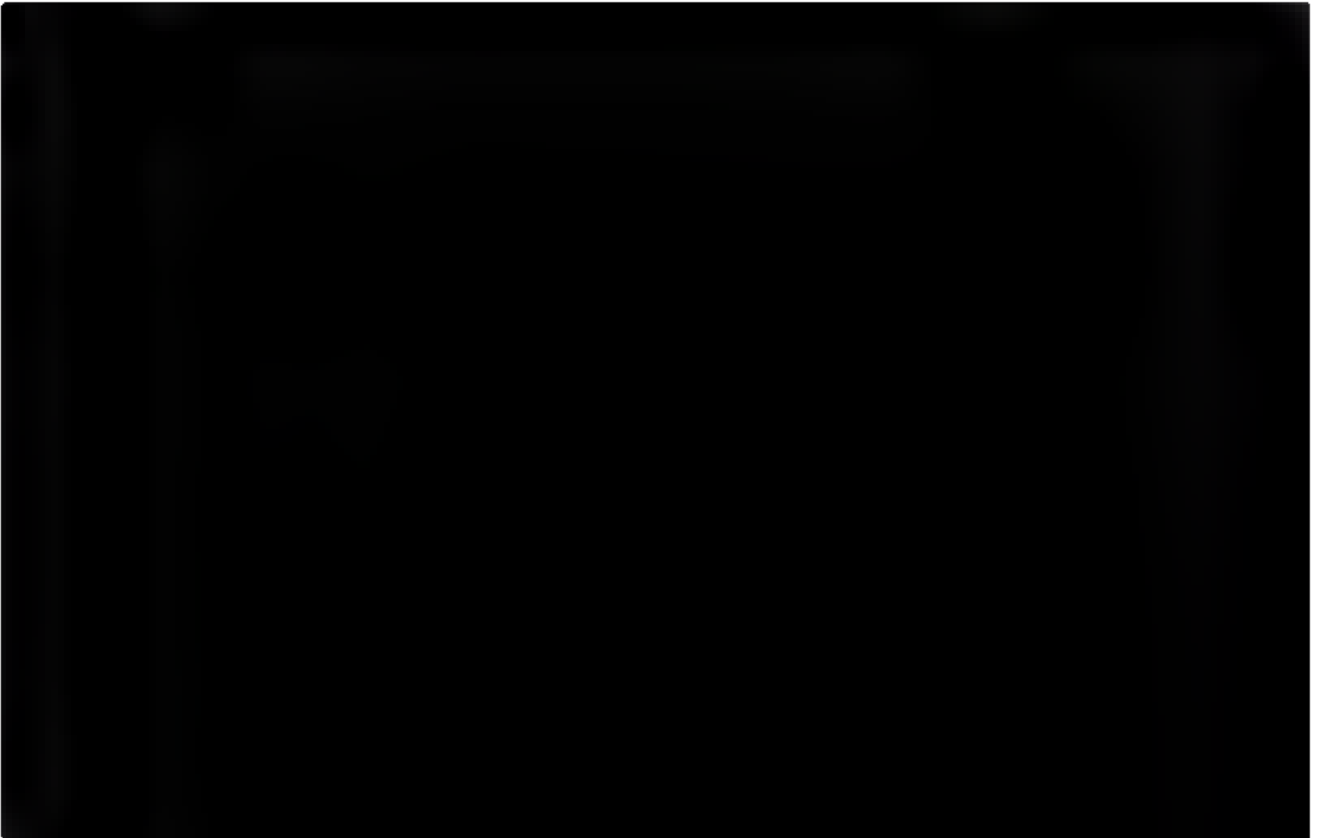


11.9.2.5 Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia

Ryc. 175. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (RR).

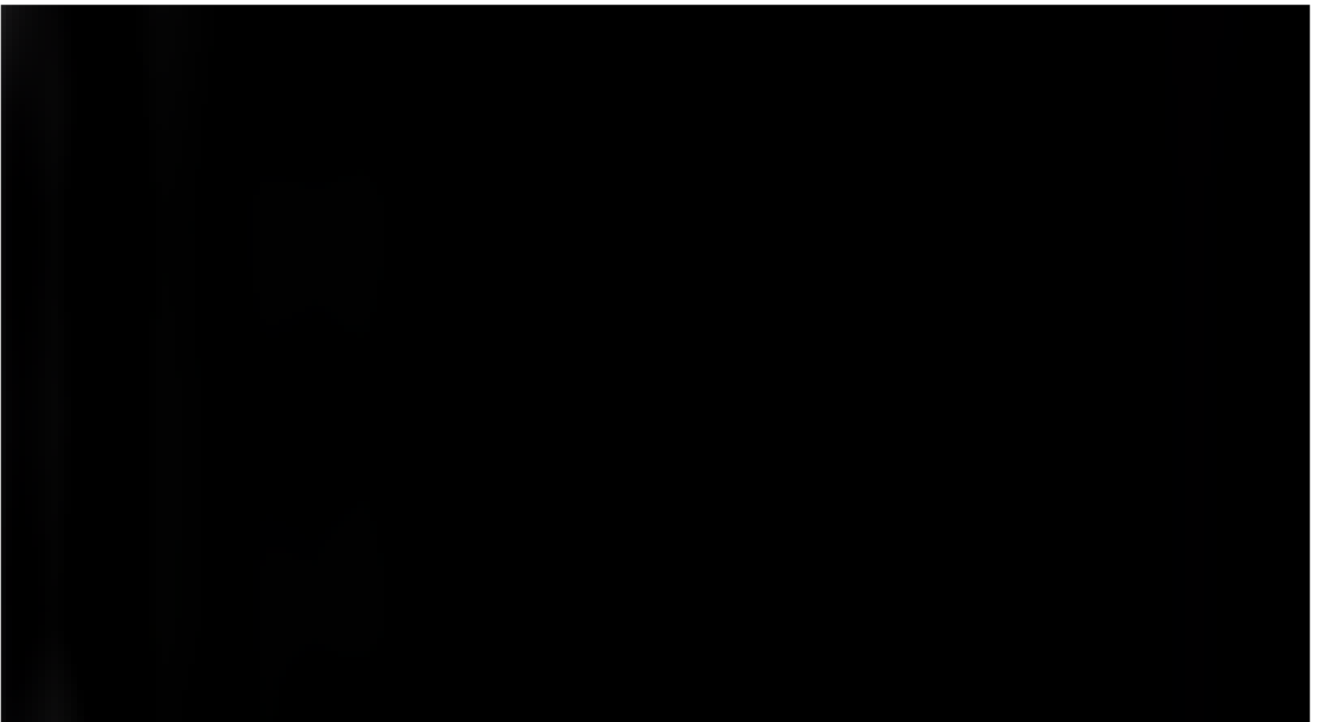


Ryc. 176. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (RD).

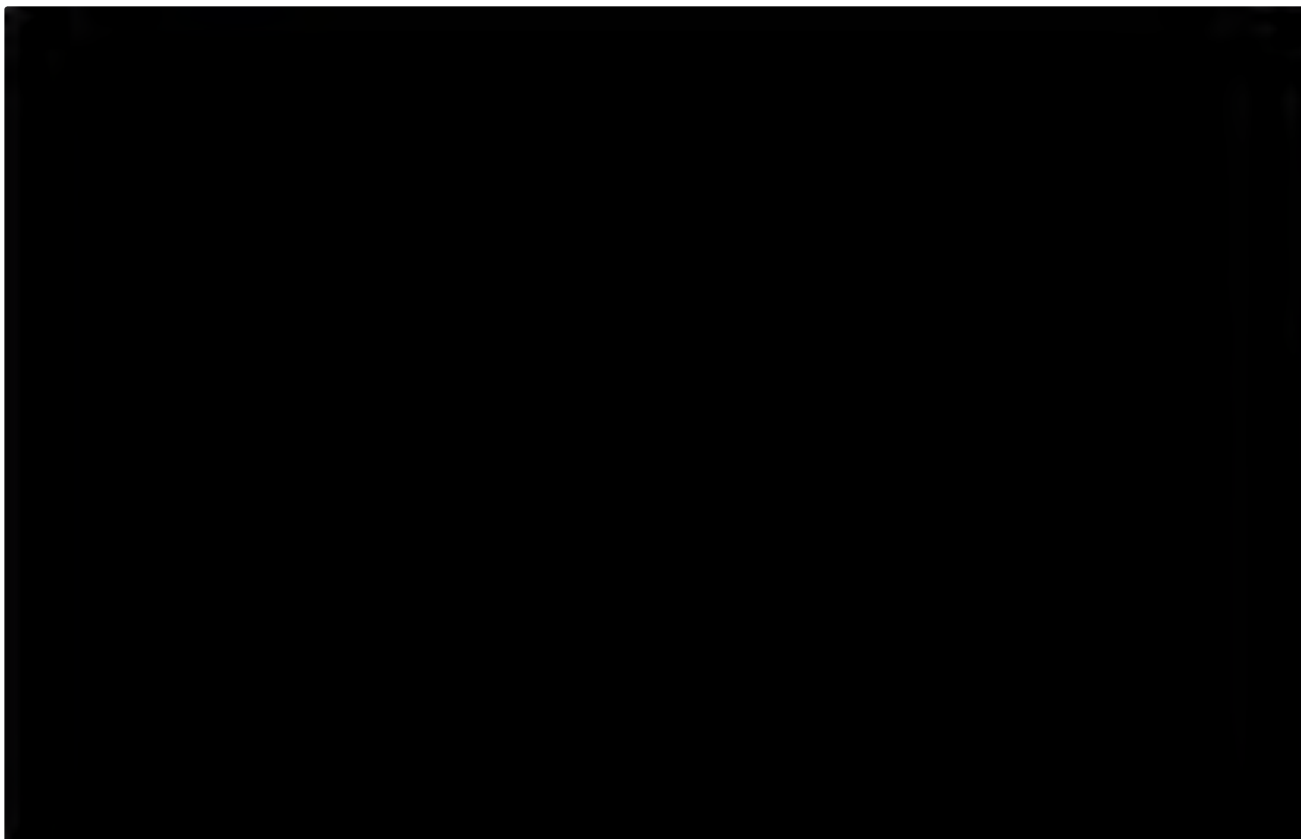


11.9.2.6 Obecność przeciwciał

Ryc. 177. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Obecność przeciwciał (RR).

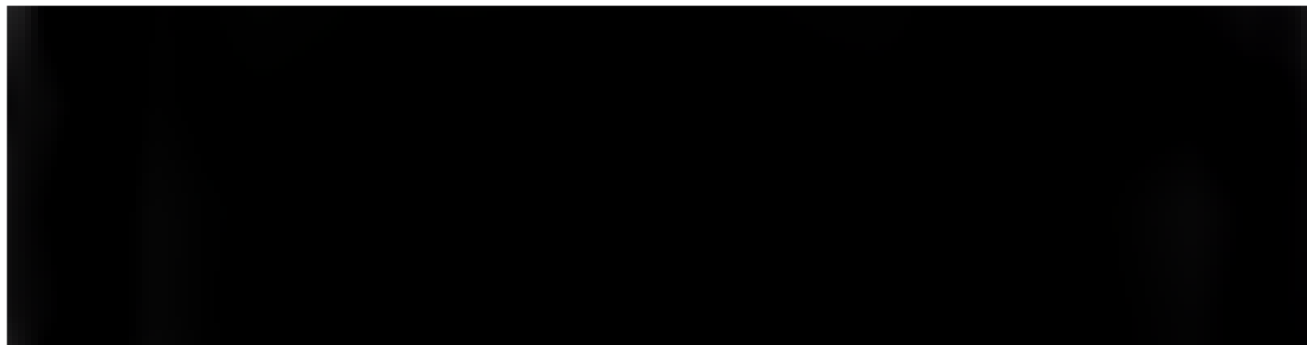


Ryc. 178. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Obecność przeciwciał (RD).

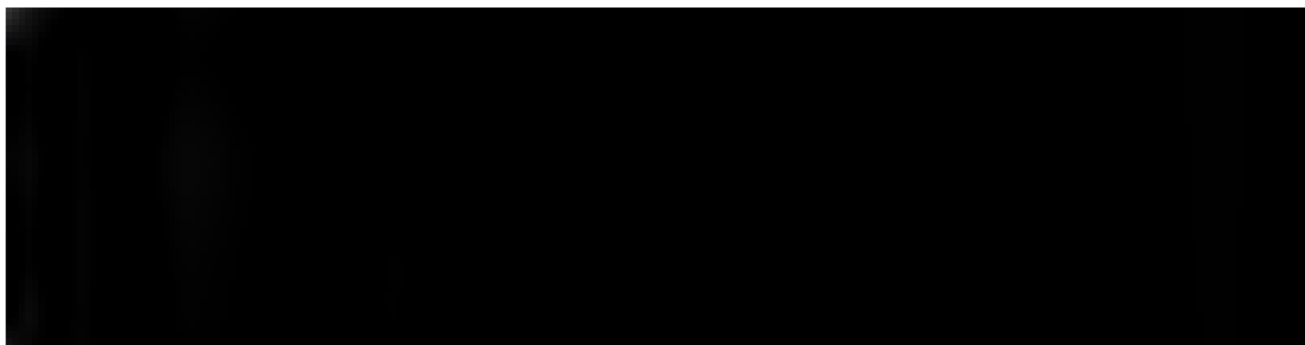


11.9.2.7 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewolokumabu

Ryc. 179. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewolokumabu (RR).

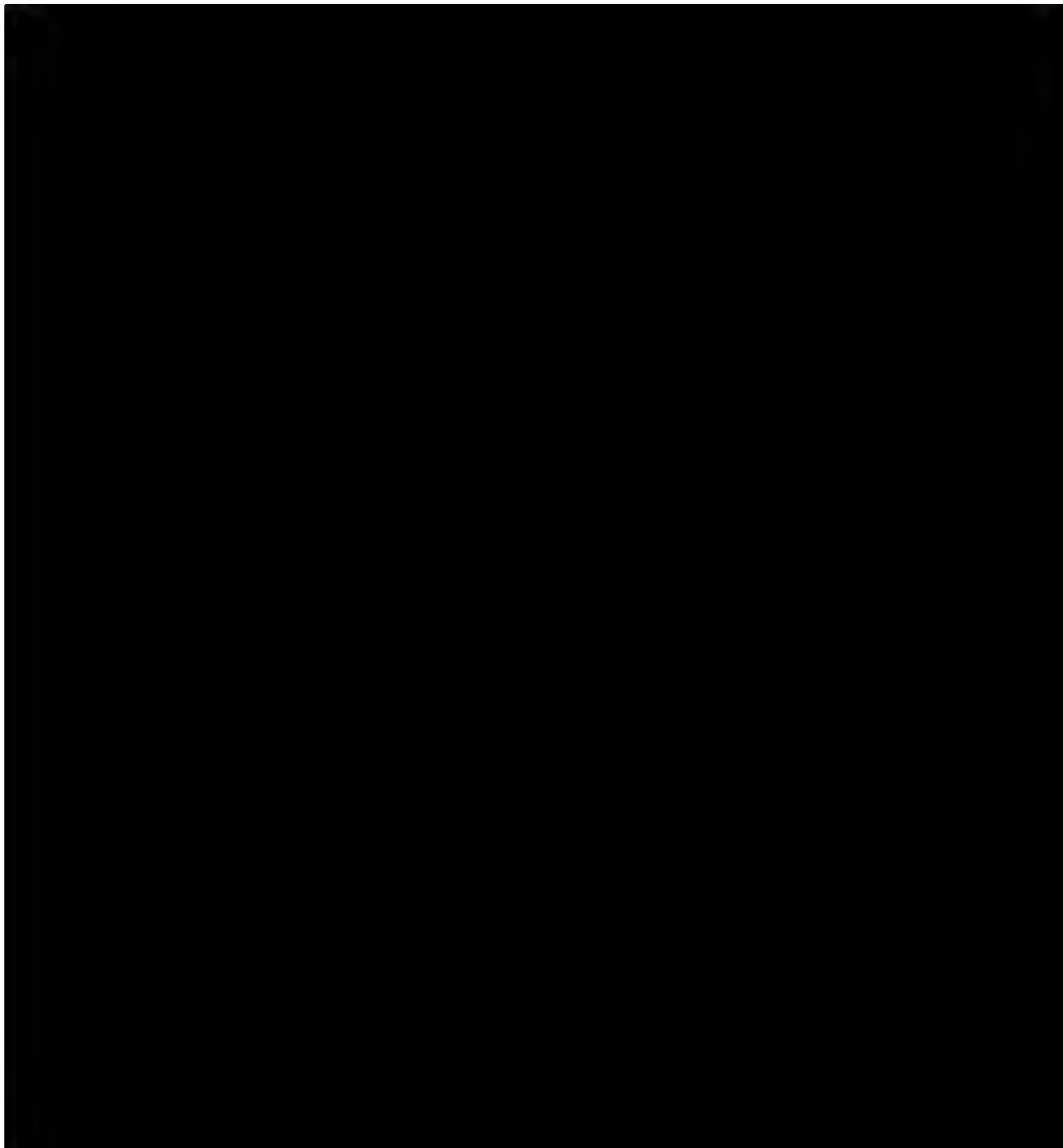


Ryc. 180. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewolokumabu (RD).

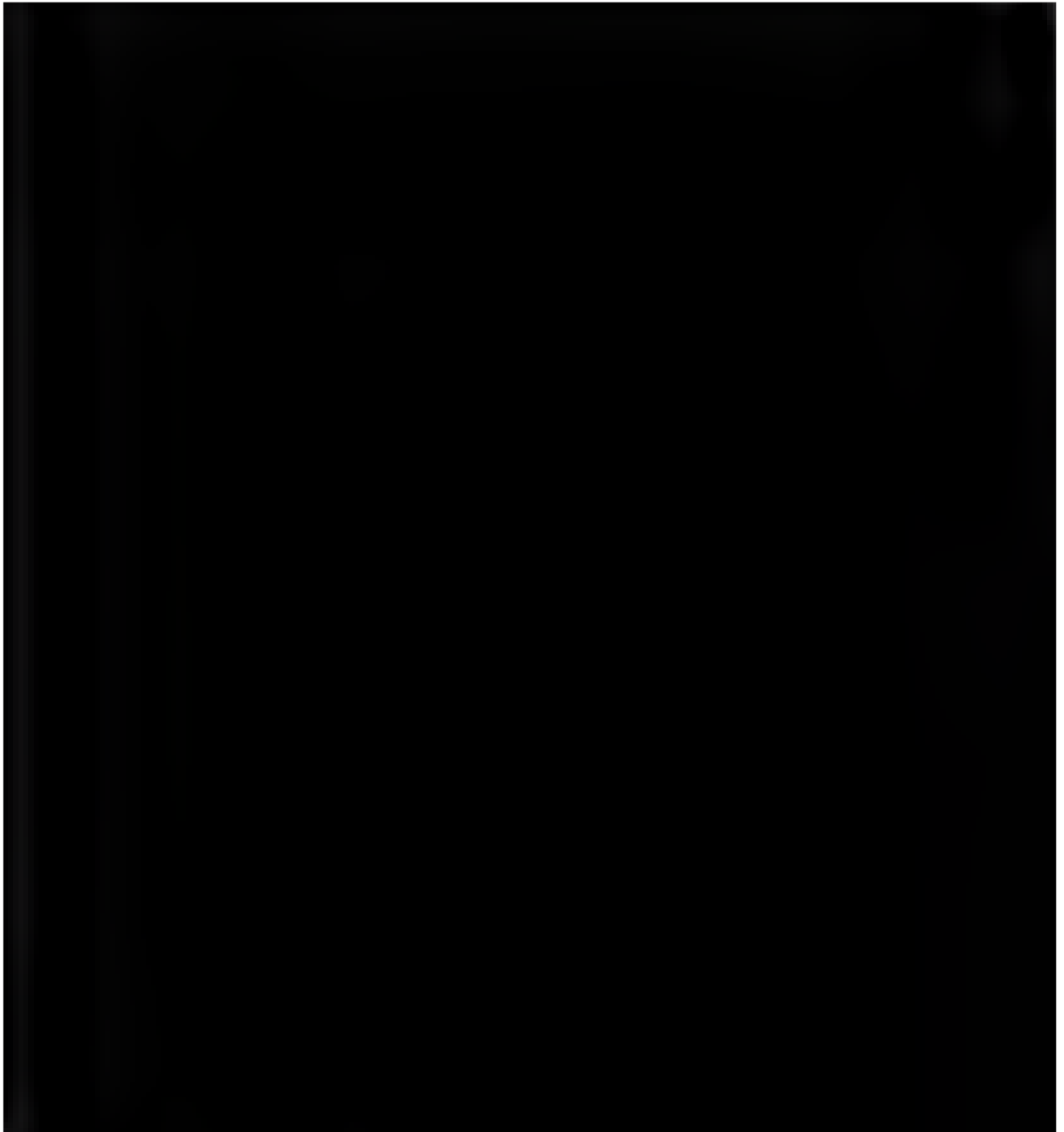


11.9.2.8 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu

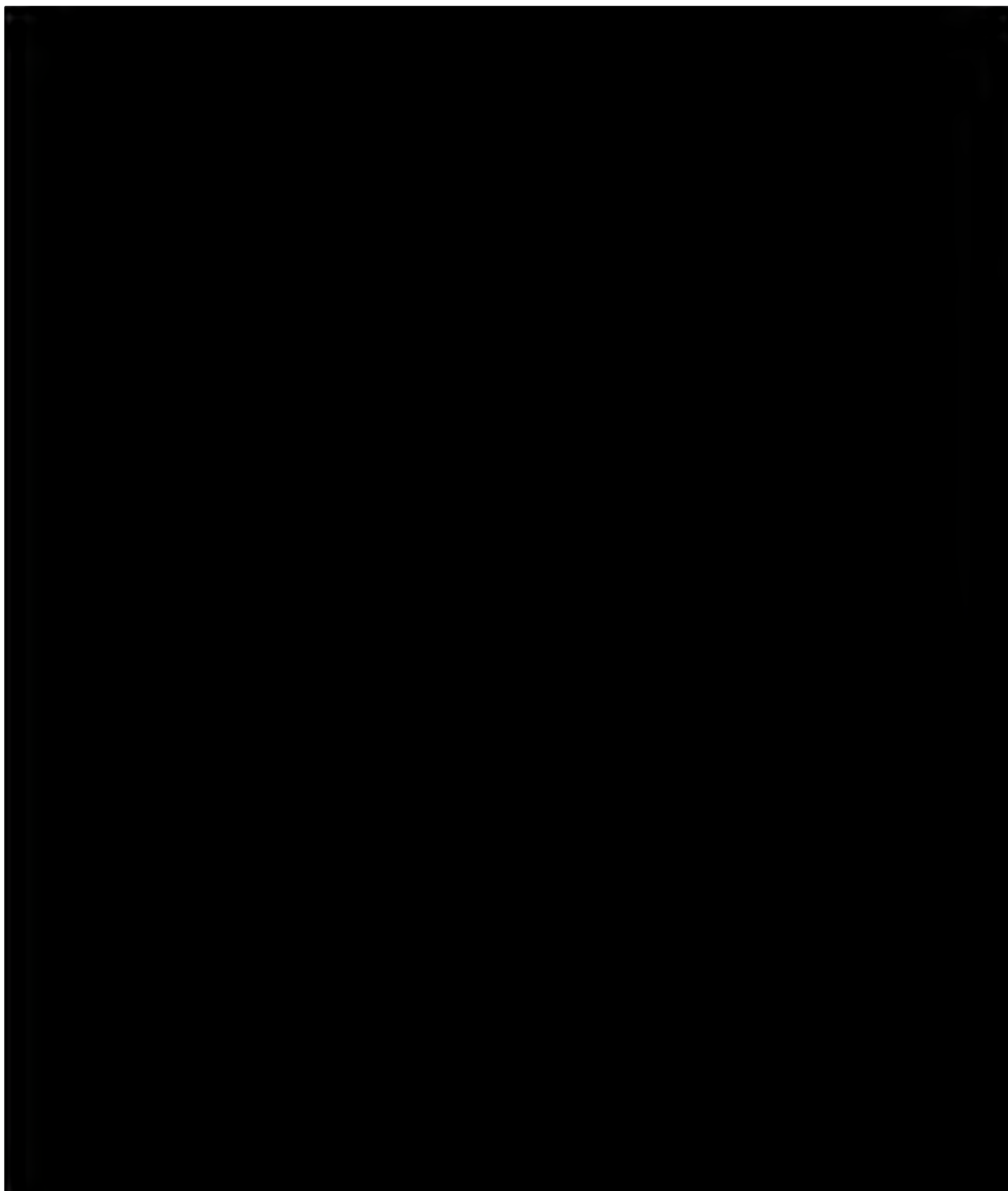
Ryc. 181. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 1 (RR).



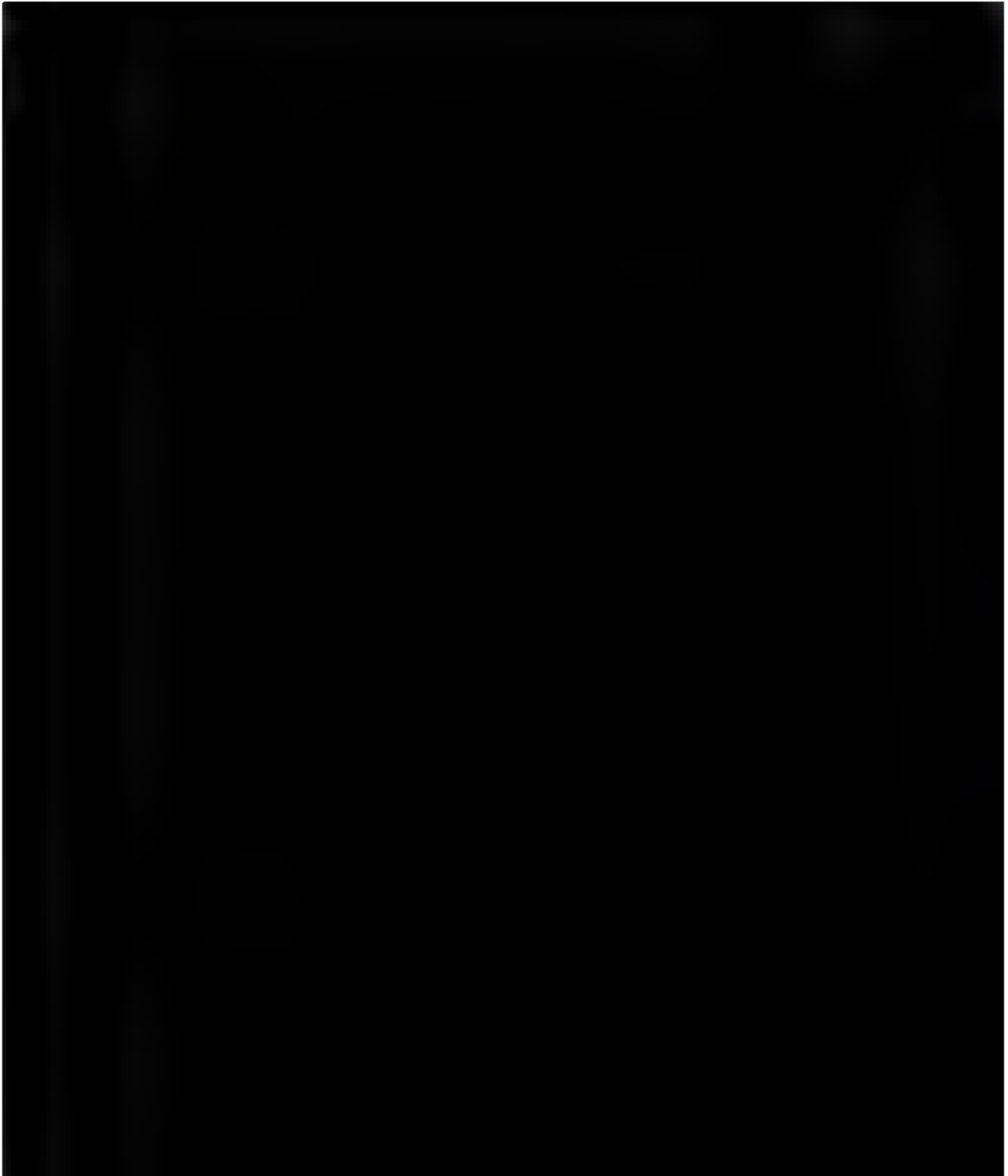
Ryc. 182. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 1 (RD).



Ryc. 183. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 2 (RR).

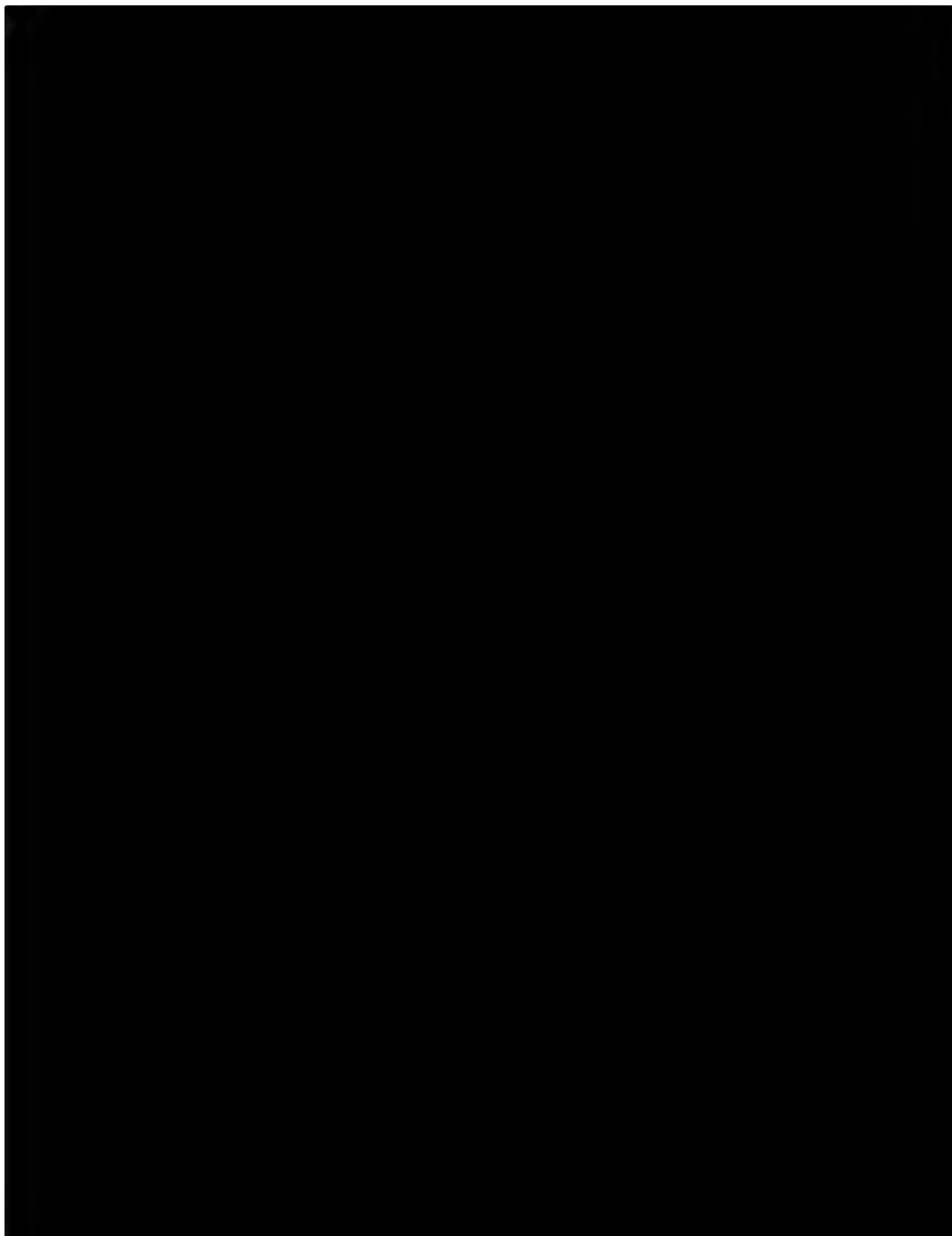


Ryc. 184. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 2 (RD).



11.9.2.9 Inne zdarzenia niepożądane

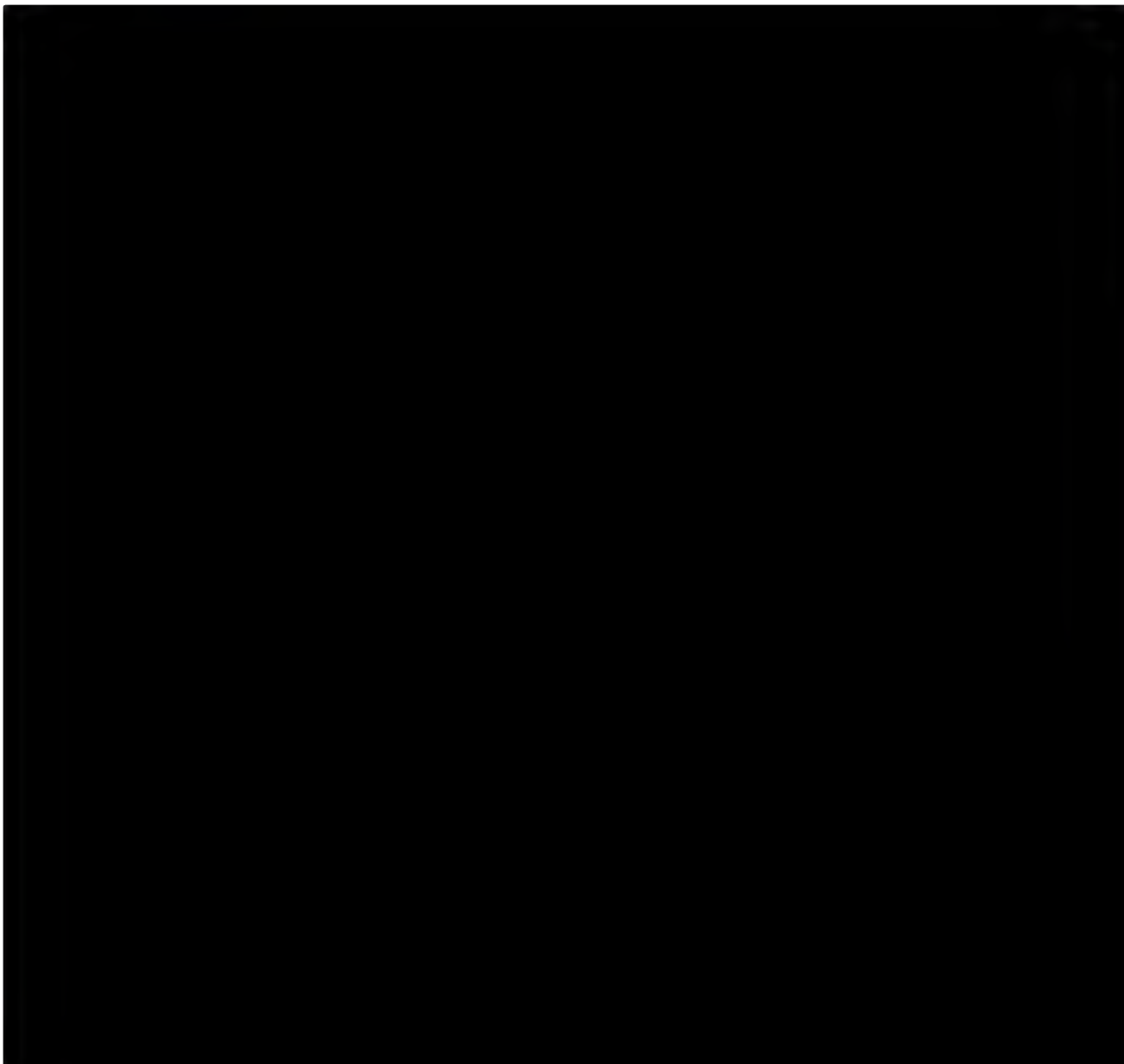
Ryc. 185. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RR).



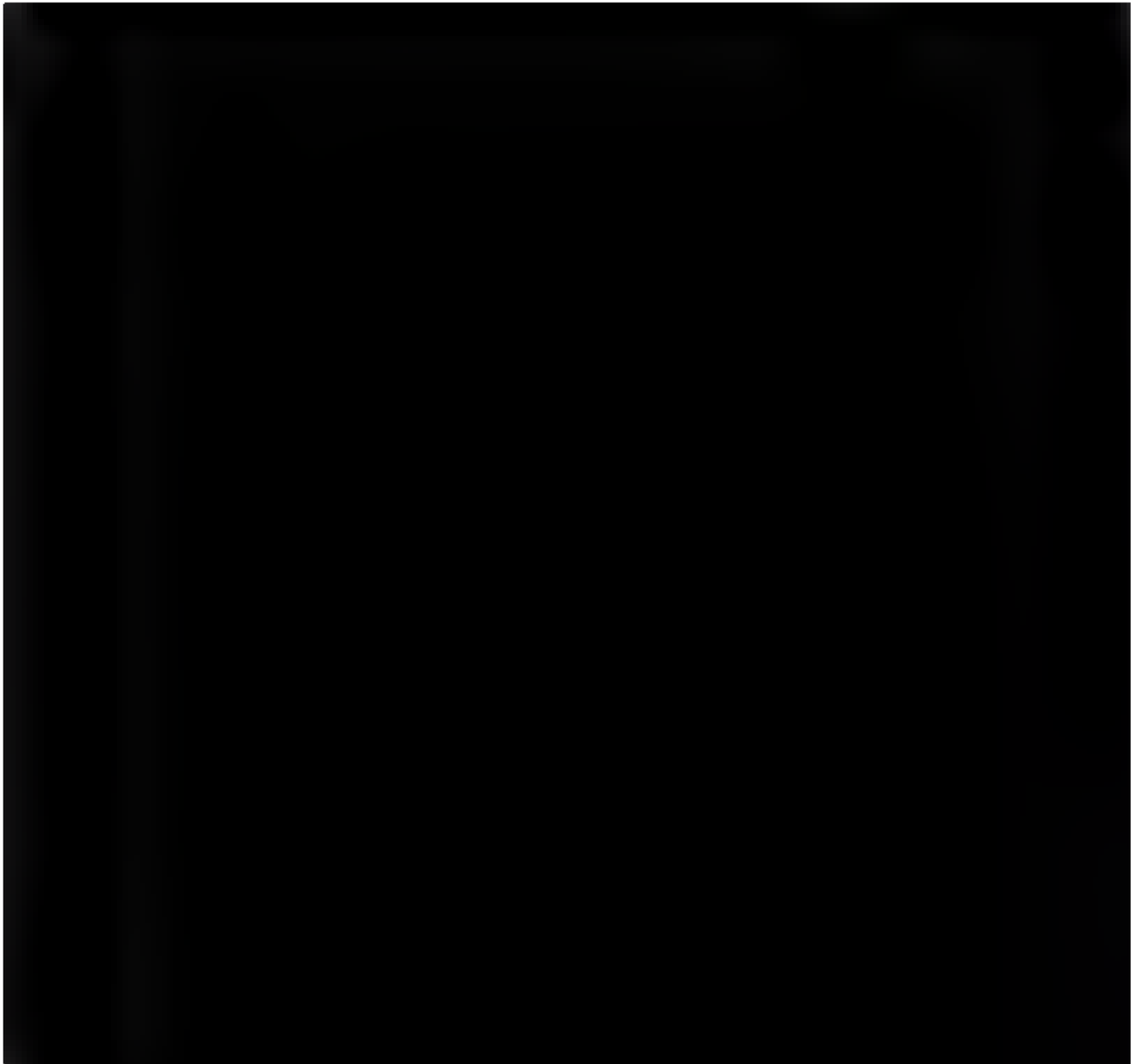
Ryc. 186. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).



Ryc. 187. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RR).



Ryc. 188. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).



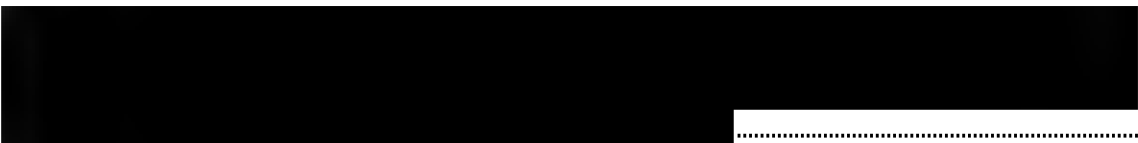
11.10 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ³

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3.4	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.5-2.6) i w <i>Analizie wpływu na system ochrony zdrowia</i> (rozdz. 2.2)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	Szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 4.1, 6)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 2.2	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2.1, 4.2.1.4, 4.2.2, 4.2.2.4, 4.2.3, 4.2.3.4	tak; przeprowadzono analizę w szerszych populacjach i subpopulacjach zgodnych z wnioskowanymi
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna	5.1, 5.2, 5.3	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	11.2	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie	4.2, 11.3	tak

	selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,		
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.1.3, 4.2.2.3, 4.2.3.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	wskazano, że badania były randomizowane
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.1.4, 4.2.2.4, 4.2.3.4	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.1.5, 4.2.2.5, 4.2.3.5	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.1.6, 4.2.2.6, 4.2.3.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5.1, 5.2, 5.3, 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy

	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennic- two	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennic- two	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	23
	25
Tab. 3. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r i charakterystyk produktów leczniczych ze strony URPLW MiPB).	31
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 01.04.2015 r.	37
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 01.04.2015 r.	37
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 01.04.2015 r.	37
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 01.04.2015 r.	38
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane (FH).	49
Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania (FH) – c.d.	51
Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (FH).	52
Tab. 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne (FH).	53
Tab. 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (FH), cz. 1.	56
Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (FH) – cz. 2.	57
Tab. 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (FH) – cz. 3.	58
Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych (FH).	59
Tab. 16. Chorzy, którzy nie ukończyli badania (FH), n (%).	62
Tab. 17. EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE– odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (FH).	63
Tab. 18. EZE vs PLA po nieskuteczności STA – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (FH).	64
Tab. 19. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane (SP).	67
Tab. 20. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania (SP) – c.d.	70
Tab. 21. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (SP).	71
Tab. 22. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne (SP).	72
Tab. 23. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (SP), cz. 1.	77
Tab. 24. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (SP) – cz. 2.	79
Tab. 25. Zestawienie punktów końcowych (SP).	81
Tab. 26. Chorzy, którzy przegrali leczenie, n (%).	84

Tab. 27. STA + EVO vs STA + PLA- odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie (SP).....	86
Tab. 28. STA + EVO vs STA + EZE- odsetek chorych, którzy ukończyli 12 tygodni leczenia (SP).....	88
Tab. 29. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - badania randomizowane (SI + SP).....	90
Tab. 30. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania (SI + SP) - c.d.....	91
Tab. 31. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (SI + SP).....	92
Tab. 32. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych - badania pierwotne (SI + SP).....	93
Tab. 33. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (SI + SP), cz. 1.....	96
Tab. 34. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (SI + SP), cz. 2.....	96
Tab. 35. Zestawienie punktów końcowych (SI + SP).....	97
Tab. 36. Chorzy, którzy nie ukończyli badania (SI + SP), n (%).	99
Tab. 37. EVO vs EZE - odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (SI + SP).....	100
Tab. 38. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH - % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.....	103
Tab. 39. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH - zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.....	103
Tab. 40. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH - zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w zależności od rodzaju terapii dodanej w badaniu RUTHERFORD-1.....	105
Tab. 41. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH - zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl w zależności od rodzaju terapii dodanej w badaniu RUTHERFORD-2 (dane nieopublikowane).....	105
Tab. 42. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH - odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (~70 mg/dl) po 10-12 tygodniach obserwacji.....	107
Tab. 43. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH - odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji.....	107
Tab. 44. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH - zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.....	109
Tab. 45. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH - zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.....	111
Tab. 46. Ocena skuteczności EVO vs PLA w FH - zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.....	114
Tab. 47. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH - % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych.....	115
Tab. 48. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH - % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl przyjmujących statynę jako terapię dodaną w badaniu RUTHERFORD-2.....	116
Tab. 49. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH - % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl przyjmujących statynę i ezetymib jako terapię dodaną w badaniu RUTHERFORD-2.....	117
Tab. 50. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH - % zmiana poziomu TC względem wartości początkowych.....	117

Tab. 51. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu HDL-C względem wartości początkowych.....	118
Tab. 52. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu ApoB względem wartości początkowych.....	119
Tab. 53. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu ApoA1 względem wartości początkowych.....	119
Tab. 54. Ocena skuteczności EVO vs EZE w FH – % zmiana poziomu hsCRP po 12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowych.....	120
Tab. 55. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), %.....	122
Tab. 56. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), %.....	124
Tab. 57. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), mg/dl.....	126
Tab. 58. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), mg/dl.....	127
Tab. 59. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji.....	130
Tab. 60. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C na koniec badania.....	131
Tab. 61. Ocena skuteczności EVO vs PLA – poziom LDL-C osiągnięty po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), %.....	134
Tab. 62. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), %.....	135
Tab. 63. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), mg/dl.....	136
Tab. 64. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), mg/dl.....	137
Tab. 65. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w badaniu LAPLACE-2 (dane nieopublikowane).....	138
Tab. 66. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji.....	140
Tab. 67. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C na koniec badania.....	140
Tab. 68. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej w zależności od przyjmowanej statyny.....	143
Tab. 69. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych na koniec badania względem wartości początkowej.....	149
Tab. 70. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SI + SP – zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 52 tygodniach obserwacji, %.....	159
Tab. 71. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej – wszyscy chorzy łącznie, bez podziału na stosowane statyny.....	160

Tab. 72. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych na koniec badania względem wartości początkowej – wszyscy chorzy łącznie, bez podziału na stosowane statyny.....	161
Tab. 73. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), %.....	167
Tab. 74. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), %.....	168
Tab. 75. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), mg/dl.....	169
Tab. 76. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), mg/dl.....	170
Tab. 77. Ocena skuteczności EVO vs EZE – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji.	172
Tab. 78. Ocena skuteczności EVO vs EZE – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C na koniec badania.....	172
Tab. 79. Ocena skuteczności EVO vs EZE – poziom LDL-C osiągnięty po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), %.....	175
Tab. 80. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), %.....	176
Tab. 81. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej (SP), mg/dl.....	176
Tab. 82. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania względem wartości początkowej (SP), mg/dl.....	177
Tab. 83. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w badaniu LAPLACE-2 (dane nieopublikowane).	178
Tab. 84. Ocena skuteczności EVO vs EZE – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji.	180
Tab. 85. Ocena skuteczności EVO vs EZE – odsetek chorych, którzy osiągnęli założony poziom LDL-C na koniec badania.....	180
Tab. 86. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej w zależności od przyjmowanej statyny.....	182
Tab. 87. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych na koniec badania względem wartości początkowej.....	184
Tab. 88. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych po 10-12 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej – wszyscy chorzy łącznie, bez podziału na stosowane statyny.....	189
Tab. 89. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych na koniec badania względem wartości początkowej – wszyscy chorzy łącznie, bez podziału na stosowane statyny.....	190
Tab. 90. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.....	193
Tab. 91. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.....	194
Tab. 92. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 10-12 i 12 tygodniach obserwacji w subpopulacji pacjentów z	

wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w badaniu GAUSS-2 (dane nieopublikowane).....	195
Tab. 93. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji.....	197
Tab. 94. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji.....	197
Tab. 95. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.....	199
Tab. 96. Ocena skuteczności EVO vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.....	201
Tab. 97. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SI + SP – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.....	204
Tab. 98. Ocena skuteczności EVO vs PLA w SI + SP – zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.....	206
Tab. 99. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.....	210
Tab. 100. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.....	212
Tab. 101. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.....	213
Tab. 102. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zgony.....	215
Tab. 103. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane.....	217
Tab. 104. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	219
Tab. 105. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń łącznie.....	221
Tab. 106. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia.....	223
Tab. 107. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – obecność przeciwciał.....	226
Tab. 108. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące z częstością \geq 5% w ramieniu ewolokumabu.....	228
Tab. 109. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu.....	230
Tab. 110. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – inne zdarzenia niepożądane.....	237
Tab. 111. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zdarzenia niepożądane łącznie.....	249
Tab. 112. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zgony.....	251
Tab. 113. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – ciężkie zdarzenia niepożądane.....	253
Tab. 114. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	255
Tab. 115. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia.....	257
Tab. 116. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – obecność przeciwciał.....	259
Tab. 117. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zdarzenia niepożądane występujące z częstością \geq 5% w ramieniu ewolokumabu.....	261
Tab. 118. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu.....	263
Tab. 119. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE – inne zdarzenia niepożądane.....	268

.....	274
Tab. 121. Charakterystyka badań – przedłużone obserwacje	276
Tab. 122. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.....	277
Tab. 123. Ocena bezpieczeństwa EVO + SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane ogółem (badania OSLER 1 i OSLER 2).....	279
Tab. 124. Ocena bezpieczeństwa EVO + SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ w grupie ewolokumabu (badania OSLER-1 i OSLER-2).....	281
Tab. 125. Ocena bezpieczeństwa EVO + SoC vs SoC. Zdarzenia sercowo-naczyniowe (badania OSLER-1 i OSLER-2).....	284
.....	285
.....	286
Tab. 128. EVO + SoC vs SoC - zmiana parametrów lipidowych od wartości wyjściowych do 12 tygodni obserwacji w badaniach OSLER-1 i OSLER-2 (Sabatine 2015).....	298
Tab. 129. EVO 420 mg QM + SoC vs SoC - % zmiana parametrów lipidowych od wartości wyjściowych do 52 tygodni obserwacji w badaniu OSLER (Koren 2014), cz. 1.....	298
Tab. 130. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	308
Tab. 131. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	315
Tab. 132. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.05.2015 r.....	326
Tab. 133. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 19.05.2015 r.....	327
Tab. 134. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 19.05.2015 r.....	328
Tab. 135. Spis badań włączonych do jakościowego porównania pośredniego.	329
Tab. 136. Spis badań wykluczonych z jakościowego porównania pośredniego.	330
Tab. 137. Wyniki skuteczności z badania LAPLACE-2 (średnia z tygodni 10 i 12) w zależności od intensywności działania stosowanej statyny.	385
Tab. 138. EVO 420 mg QM + SoC vs SoC - % zmiana parametrów lipidowych od wartości wyjściowych do 52 tygodni obserwacji w badaniu OSLER (Koren 2014), cz. 2.....	387
Tab. 139. EVO + SoC vs SoC - odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C.....	387

Spis rycin

Ryc. 1 Wykrywalność hipercholesterolemii na świecie (odsetek osób z rozpoznaniem wśród szacowanej liczby chorych).	26
Ryc. 2 Przyczyny zgonów w Polsce wg WHO 2014.	27
Ryc. 3 Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce wg badania NATPOL 2011.....	28
Ryc. 4 Zmiana rozpowszechnienia hipercholesterolemii w Polsce między 2002 i 2011 r. na wg NATPOL PLUS i NATPOL 2011.	28
Ryc. 5 Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej wg badania WOBASZ.	29
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ewolokumabu (diagram PRISMA ²³).	46
Ryc. 7. STA +/-EZE + EVO vs STA +/-EZE + PLA – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (FH; RR).	63
Ryc. 8. STA +/-EZE + EVO vs STA +/-EZE + PLA– odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (FH; RD).	63
Ryc. 9. STA + EVO vs STA + PLA – odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie, cz. 1 (SP; RR).	86
Ryc. 10. STA + EVO vs STA + PLA– odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie, cz. 1 (SP; RD).	87
Ryc. 11. STA + EVO vs STA + PLA – odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie, cz. 2 (SP; RR).	87
Ryc. 12. STA + EVO vs STA + PLA– odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie, cz. 2 (SP; RD).	87
Ryc. 13. Skuteczność ewolokumabu – redukcja stężenia LDL-C w zależności od populacji, charakterystyki pacjentów i stosowania statyn (wyniki badań III fazy; Stroes 2015).	297
Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do jakościowego porównania pośredniego (diagram PRISMA ²³).	329
Ryc. 15. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji (WMD), cz. 1.	334
Ryc. 16. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji (WMD), cz. 2.	334
Ryc. 17. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RR).	334
Ryc. 18. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RD).	335
Ryc. 19. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 1 (WMD).	335
Ryc. 20. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 2 (WMD).	336
Ryc. 21. Ocena skuteczności EVO 420 Q4W vs PLA w FH – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 3 (WMD).	336
Ryc. 22. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) na koniec badania (WMD), % - cz. 1.	337
Ryc. 23. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) na koniec badania (WMD), % - cz. 2.	337

Ryc. 24. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RR).	338
Ryc. 25. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL- C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RD).....	338
Ryc. 26. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.	339
Ryc. 27. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.	339
Ryc. 28. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.....	339
Ryc. 29. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.....	340
Ryc. 30. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.....	340
Ryc. 31. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) –LAPLACE-2 (metaanaliza).....	340
Ryc. 32. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.....	341
Ryc. 33. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.....	341
Ryc. 34. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza).....	341
Ryc. 35. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – DESCARTES (metaanaliza).....	342
Ryc. 36. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.....	342
Ryc. 37. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.	342
Ryc. 38. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q4W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.	343
Ryc. 39. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) –LAPLACE-2 (metaanaliza).....	343
Ryc. 40. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.....	343
Ryc. 41. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza).....	344
Ryc. 42. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.....	344
Ryc. 43. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	344
Ryc. 44. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	345
Ryc. 45. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	345

Ryc. 46. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	346
Ryc. 47. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RR) – LAPLACE-2 – metaanaliza.....	346
Ryc. 48. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RD) – LAPLACE-2 (metaanaliza).	347
Ryc. 49. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	347
Ryc. 50. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	348
Ryc. 51. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RR) – LAPLACE-2 (metaanaliza).	348
Ryc. 52. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RD) – LAPLACE-2 (metaanaliza).	349
Ryc. 53. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RR) – DESCARTES (metaanaliza).	349
Ryc. 54. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RD) – DESCARTES (metaanaliza).	349
Ryc. 55. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	350
Ryc. 56. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	350
Ryc. 57. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu HDL-C na koniec badania (WMD).....	351
Ryc. 58. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu nie-HDL-C na koniec badania (WMD), cz. 1.	351
Ryc. 59. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu nie-HDL-C na koniec badania (WMD), cz. 2.	351
Ryc. 60. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu TC na koniec badania (WMD).....	352
Ryc. 61. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu VLDL-C na koniec badania (WMD), cz. 1.	352
Ryc. 62. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu VLDL-C na koniec badania (WMD), cz. 2.	352
Ryc. 63. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu ApoB na koniec badania (WMD), cz. 1.	353
Ryc. 64. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu ApoB na koniec badania (WMD), cz. 2.	353
Ryc. 65. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu TG na koniec badania (WMD), cz.1.	353
Ryc. 66. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu TG na koniec badania (WMD), cz.2.	353

Ryc. 67. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu Lp(a) na koniec badania (WMD), cz. 1.	354
Ryc. 68. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana poziomu Lp(a) na koniec badania (WMD), cz. 2.	354
Ryc. 69. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – zmiana wolnego PCSK9 na koniec badania (WMD).....	354
Ryc. 70. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.	355
Ryc. 71. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.	356
Ryc. 72. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.	357
Ryc. 73. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.	357
Ryc. 74. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.	358
Ryc. 75. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 1.	359
Ryc. 76. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.	359
Ryc. 77. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 2.	360
Ryc. 78. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.	360
Ryc. 79. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 3.	361
Ryc. 80. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.	362
Ryc. 81. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 1.	362
Ryc. 82. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – DESCARTES (metaanaliza), cz. 1.	363
Ryc. 83. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.	363
Ryc. 84. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 2.	364
Ryc. 85. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – DESCARTES (metaanaliza), cz. 2.	364
Ryc. 86. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.	365
Ryc. 87. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – LAPLACE-2 (metaanaliza), cz. 3.	366
Ryc. 88. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – DESCARTES (metaanaliza), cz. 3.	367
Ryc. 89. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – DESCARTES (metaanaliza), cz. 4.	367

Ryc. 90. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs PLA w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.....	368
Ryc. 91. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.	369
Ryc. 92. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.	369
Ryc. 93. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.....	369
Ryc. 94. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.....	370
Ryc. 95. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.....	370
Ryc. 96. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.....	370
Ryc. 97. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.....	370
Ryc. 98. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.....	371
Ryc. 99. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.....	371
Ryc. 100. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.	371
Ryc. 101. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.....	372
Ryc. 102. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – zmiana poziomu LDL-C na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.....	372
Ryc. 103. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	372
Ryc. 104. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	373
Ryc. 105. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	373
Ryc. 106. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl po 10-12 tygodniach obserwacji (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	374
Ryc. 107. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.....	374
Ryc. 108. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.....	375
Ryc. 109. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl na koniec badania (RR) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.....	375

Ryc. 110. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C \leq 70 mg/dl na koniec badania (RD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie.	375
Ryc. 111. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.	376
Ryc. 112. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.	376
Ryc. 113. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.	377
Ryc. 114. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.	377
Ryc. 115. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe po 10-12 tygodniach obserwacji (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.	378
Ryc. 116. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.	378
Ryc. 117. Ocena skuteczności EVO 140 mg Q2W vs EZE w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.	379
Ryc. 118. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 1.	379
Ryc. 119. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 2.	380
Ryc. 120. Ocena skuteczności EVO 420 mg QM vs EZE w SP – inne parametry lipidowe na koniec badania (WMD) – wszyscy chorzy przyjmujący statyny łącznie, cz. 3.	380
Ryc. 121. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji (WMD).	381
Ryc. 122. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RR).	381
Ryc. 123. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RD).	382
Ryc. 124. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP – % zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 1 (WMD).	382
Ryc. 125. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP – % zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 2 (WMD).	383
Ryc. 126. Ocena skuteczności EVO 420 mg Q4W vs EZE w SI + SP – % zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 3 (WMD).	383
Ryc. 127. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RR).	388
Ryc. 128. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	389
Ryc. 129. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zgony (RR).	389
Ryc. 130. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zgony (RD).	390
Ryc. 131. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RR).	390
Ryc. 132. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).	391
Ryc. 133. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).	391

Ryc. 134. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	392
Ryc. 135. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, cz. 1 (RR).....	392
Ryc. 136. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, cz. 1 (RD).....	392
Ryc. 137. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, cz. 2 (RR).....	393
Ryc. 138. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, cz. 2 (RD).....	394
Ryc. 139. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Obecność przeciwciał (RR).....	395
Ryc. 140. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Obecność przeciwciał (RD).....	396
Ryc. 141. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewolokumabu (RR).....	397
Ryc. 142. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewolokumabu (RD).....	398
Ryc. 143. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 1 (RR).....	399
Ryc. 144. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 1 (RD).....	400
Ryc. 145. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 2 (RR).....	401
Ryc. 146. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 2 (RD).....	402
Ryc. 147. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 3 (RR).....	403
Ryc. 148. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 3 (RD).....	404
Ryc. 149. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 4 (RR).....	405
Ryc. 150. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 4 (RD).....	406
Ryc. 151. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RR).....	407
Ryc. 152. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).....	408
Ryc. 153. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RR).....	409
Ryc. 154. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).....	410
Ryc. 155. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 3 (RR).....	411
Ryc. 156. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 3 (RD).....	412
Ryc. 157. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 4 (RR).....	413
Ryc. 158. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 4 (RD).....	414
Ryc. 159. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 5 (RR).....	415
Ryc. 160. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 5 (RD).....	416
Ryc. 161. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 6 (RR).....	417
Ryc. 162. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 6 (RD).....	418
Ryc. 163. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 7 (RR).....	419

Ryc. 164. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 7 (RD).....	420
Ryc. 165. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 8 (RR).....	421
Ryc. 166. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 8 (RD).....	421
Ryc. 167. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	422
Ryc. 168. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	422
Ryc. 169. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zgony (RR).....	423
Ryc. 170. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zgony (RD).....	423
Ryc. 171. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RR).....	424
Ryc. 172. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).....	424
Ryc. 173. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	425
Ryc. 174. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	425
Ryc. 175. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (RR).....	426
Ryc. 176. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (RD).....	427
Ryc. 177. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Obecność przeciwciał (RR).....	427
Ryc. 178. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Obecność przeciwciał (RD).....	428
Ryc. 179. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewolokumabu (RR).....	429
Ryc. 180. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewolokumabu (RD).....	429
Ryc. 181. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 1 (RR).....	430
Ryc. 182. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 1 (RD).....	431
Ryc. 183. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 2 (RR).....	432
Ryc. 184. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością od 2% do 5% w grupie ewolokumabu, cz. 2 (RD).....	433
Ryc. 185. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RR).....	434
Ryc. 186. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).....	435
Ryc. 187. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RR).....	436
Ryc. 188. Ocena bezpieczeństwa EVO vs EZE. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).....	437

Piśmiennictwo

- ¹ [REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2015..
- ² Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp 15.07.2015 r.].
- ³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ⁴ Główny Urząd Statystyczny 2014. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-istruktura-ludnoscioraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-wdniu-30-vi-2014-r-6,12.html> [stan na 27.05.2015 r.]
- ⁵ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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 Dec;34(45):3478-90a.
- ⁶ Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Warszawa 2011. http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf [stan na 18.03.2015 r.].
- ⁷ Broda G, Rywik S. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności – projekt WOBASZ. Zdefiniowanie problemu oraz cele badania. *Kardiologia Polska.* 2005;63:6 (supl. 4).
- ⁸ World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2014. Poland. http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1 [stan na 25.03.2015 r.].
- ⁹ Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Gaciong Z, Jędrzejczyk T, Solnica B, Pencina M, Drygas W, Wojtyniak B, Grodzicki T, Piwoński J, Wyrzykowski B. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol.* 2013;71(4):381-92.
- ¹⁰ Stępińska J, Solnica B, Kulpa J, Jankowski P, Kalarus Z, Opolski G, Sitkiewicz D. Konieczność ujednoczenia wartości docelowych wyników badań lipidowych w medycznych laboratoriach diagnostycznych w Polsce. *Diagnostyka Laboratoryjna.* 2012;48;4:473-474.
- ¹¹ Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, Konarski R, Manikowski A, Wołkiewicz E, Jakubowski Z, Łysiak-Szydłowska W, Bautembach S, Wyrzykowski B. Rozpowszechnienie głównych

czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Polska*, 2004, 61, IV-5-IV-19.

¹² Rywik S, Kupść W, Piotrowski W, Broda G, Piwoński J, Kurjata P, Waśkiewicz A, Gaździk D w imieniu wykonawców programu WOBASZ. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności – projekt WOBASZ. Założenia metodyczne oraz logistyka. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 6 (supl. 4).

¹³ Pająk A, Wiercińska E, Polakowska M, Kozakiewicz K, Kaczmarczyk-Chałas K, Tykarski A, Gaździk D, Zdrojewski T. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 6 (supl. 4).

¹⁴ Piwońska A, Piotrowski W, Broda G. Ten-year risk of fatal cardiovascular disease in the Polish population and medical care. Results of the WOBASZ study. *Kardiologia Polska* 2010; 68, 6: 672–677.

¹⁵ Filipiak KJ. Leczenie hiperlipidemii wyłącznie statynami. *Puls Medycyny*. 2006. <http://pulsmedycyny.pl/2579959,29477,leczenie-hiperlipidemii-wylacznie-statynami> [stan na 13.08.2015 r.].

¹⁶ Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezhov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Lighezan D, Fras Z, Moriarty PM, Muntner P, Goudev A, Ceska R, Nicholls SJ, Broncel M, Nikolic D, Pella D, Puri R, Rysz J, Wong ND, Bajnok L, Jones SR, Ray KK, Mikhailidis DP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015 Mar 16;11(1):1-23.

¹⁸ [redacted] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, sierpień 2015.

¹⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-czerwca-2015-r>. [stan na 3.08.2015 r.].

²⁰ URPL. <http://leki.urpl.gov.pl/index.php> [stan na 25.07.2015 r.].

²¹ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

²² Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2008.

²³ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

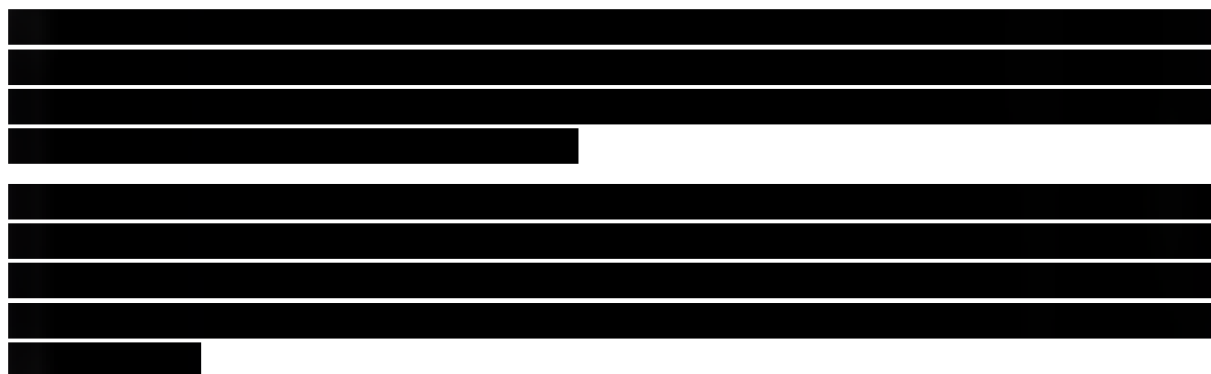
²⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp: 28.07.2015 r.]

²⁵ European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 28.07.2015 r.]

²⁶ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 28.08.2014 r.].

²⁷ Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, Wasserman SM, Stein EA. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012 Dec 19;308(23):2497-506.

²⁸ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.



³¹ Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS). Opracowane przy specjalnym udziale Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji. *Kardiol. Pol.* 2011; 69, supl. IV: 143-200, tłumaczenie polskie.

³² Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818.

³³ AOTM. Rekomendacja nr 65/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Prezesa AOTM. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/093/REK/RP_65_2013_Vasosan.pdf [dostęp: 15.08.2015 r.].