

## **ANALIZA KLINICZNA**

# **ALIROKUMAB (PRALUENT) W LECZENIU HETEROZYGOTYCZNEJ POSTACI HIPERCHOLESTEROLEMII RODZINNEJ**

Wersja 2.0



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

[REDACTED]

[REDACTED]

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

założenia metodyczne, nadzór nad postępem prac, formułowanie treści analizy

[REDACTED]

kwalfikowanie badań, ekstrakcja, obliczenia, formułowanie treści analizy

[REDACTED]

kwalfikowanie badań, opracowania wtórne, badania skuteczności długoterminowej, badania w toku

[REDACTED]

poszerzona analiza bezpieczeństwa, opracowania wtórne, badania RWD

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Sanofi-Aventis Sp. z o.o.**

Ul. Bonifraterska 17,  
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[REDACTED]

# SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>10</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>15</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	15
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	15
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>17</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	17
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	17
2.2.1. Kryteria włączenia.....	17
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	20
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	20
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	20
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	21
2.3.3. Selekcja badań klinicznych .....	22
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	22
2.3.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	23
2.3.6. Analiza statystyczna wyników .....	24
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>25</b>
3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	25
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	26
3.2.1. Dostępność dowodów naukowych dotyczących ALI we wnioskowanej populacji .....	26
3.2.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego.....	31
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>33</b>
4.1. Pacjenci otrzymujący dotychczas wyłącznie farmakologiczną terapię hipolipemizującą .....	33
4.1.1. Analiza skuteczności.....	33
4.1.2. Analiza bezpieczeństwa.....	38
4.2. Pacjenci leczeni LDL-aferezą .....	44
4.2.1. Analiza skuteczności.....	44
4.2.2. Analiza bezpieczeństwa.....	48
<b>5. ANALIZA SKUTECZNOŚCI DŁUGOTERMINOWEJ .....</b>	<b>52</b>

<b>6. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ ALIROKUMABU .....</b>	<b>55</b>
<b>7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>57</b>
<b>8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>64</b>
8.1. Komunikaty bezpieczeństwa.....	64
<b>9. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>65</b>
9.1. Ocena skuteczności terapii .....	65
9.2. Profil bezpieczeństwa terapii .....	69
<b>10. OGRANICZENIA.....</b>	<b>71</b>
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>74</b>
<b>12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....</b>	<b>80</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>81</b>
<b>14. SPIS TABEL .....</b>	<b>87</b>
<b>15. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>89</b>
<b>ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA .....</b>	<b>90</b>
A.1. Bazy informacji medycznej .....	90
A.2. Dodatkowe źródła danych.....	91
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY .....</b>	<b>93</b>
B.1. Badania RCT.....	93
B.1.1. Pacjenci leczeni wyłącznie farmakologicznie .....	93
B.1.2. Pacjenci poddawani już zabiegom LDL-aferezy.....	100
B.2. Badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej .....	103
<b>ANEKS C. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ .....</b>	<b>105</b>
C.1. Badania randomizowane.....	105
C.2. Badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej .....	107
C.3. Opracowania wtórne .....	108
<b>ANEKS D. ANALIZA KLINICZNA DANE UZUPEŁNIAJĄCE .....</b>	<b>109</b>
D.1. Pacjenci otrzymujący dotychczas wyłącznie farmakologiczną terapię hipolipemizującą ...	109
D.1.1. Analiza skuteczności.....	109
D.1.2. Analiza bezpieczeństwa.....	110
<b>ANEKS E. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....</b>	<b>123</b>
E.1. Skuteczność.....	123

---

E.2. Bezpieczeństwo .....	125
<b>ANEKS F. SKALE UŻYTE W BADANIACH .....</b>	<b>127</b>
F.1. WB-Q22 .....	127
F.2. EQ-5D .....	128
<b>ANEKS G. WYNIKI METAANALIZ.....</b>	<b>130</b>
G.1. Skuteczność.....	130
G.1. Bezpieczeństwo .....	131
<b>ANEKS H. BADANIA I PUBLIKACJE WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>159</b>
<b>ANEKS I. BADANIA KLINICZNE W TOKU .....</b>	<b>161</b>
<b>ANEKS J. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>	<b>163</b>
J.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	163
J.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane) .....	164
J.3. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali zaproponowanej przez NICE .....	168
J.4. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną w skali NOS .....	168
J.5. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR .....	169
J.6. Formularze do ekstrakcji danych .....	171
J.6.1. Charakterystyki badań .....	171
J.6.2. Ekstrakcja danych z badań .....	173

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>Ab</b>	Przeciwciała <i>Antibody</i>
<b>ACC</b>	Wyższa Szkoła Kardiologii USA <i>American College of Cardiology</i>
<b>ADA</b>	Przeciwciała lekowe <i>Anti-drug antibody</i>
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane <i>Adverse event</i>
<b>AHA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne <i>American Heart Association</i>
<b>ALI</b>	Alirokumab <i>Alirocumab</i>
<b>OR</b>	Iloraz szans <i>Odds ratio</i>
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ApoA1</b>	Apolipoproteina A1
<b>ApoB</b>	Apolipoproteina B
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATP</b>	Panel Leczenia Dorosłych <i>Adult Treatment Panel</i>
<b>bd</b>	brak danych
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała <i>Body mass index</i>
<b>BOC</b>	Bokokizumab <i>Bococizumab</i>
<b>BP</b>	Ciśnienie tętnicze <i>Blood pressure</i>
<b>CABG</b>	Bypass tętnicy wieńcowej <i>Coronary artery bypass grafting</i>
<b>CCT</b>	Kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <i>Clinical controlled trial</i>
<b>CHD</b>	Choroba wieńcowa (Choroba niedokrwienności serca) <i>Coronary Heart Disease</i>
<b>CI</b>	Przedział ufności <i>Confidence interval</i>
<b>CPK</b>	Kinaza fosfokreatynowa <i>Creatine phosphokinase</i>
<b>CRP</b>	Białko C-reaktywne <i>C-reactive protein</i>
<b>CVD</b>	Choroby sercowo-naczyniowe <i>Cardio-vascular Disease</i>
<b>DB</b>	Podwójne zaślepienie <i>Double-blind</i>

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
<b>EQ5D</b>	Kwestionariusz jakości życia – Euro <i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i>
<b>EQ-VAS</b>	Wizualna, analogowa skala kwestionariusza EQ-5D <i>Euro QoL Visual analogue scale</i>
<b>EVO</b>	Ewolokumab <i>Evolocumab</i>
<b>EZE</b>	Ezetymib <i>Ezetimibe</i>
<b>FDA</b>	Hipercholesterolemia rodzinna <i>Familial hypercholesterolemia</i>
<b>FU</b>	Faza obserwacyjna badania po zaprzestaniu interwencji badanej <i>Follow-up</i>
<b>GLP</b>	Dobra praktyka laboratoryjna <i>Good laboratory practice</i>
<b>HbA1C</b>	Hemoglobina glikowana
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B <i>Hepatitis B virus</i>
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C <i>Hepatitis C virus</i>
<b>HDL-C</b>	Cholesterol lipoproteiny wysokiej gęstości <i>High-density lipoproteins cholesterol</i>
<b>heFH</b>	Postać heterozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej <i>Heterozygous familial hypercholesterolemia</i>
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności <i>Human immunodeficiency virus</i>
<b>hoFH</b>	Postać homozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej <i>Homozygous familial hypercholesterolemia</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych <i>Health technology assessment</i>
<b>IQR</b>	Rozstęp międzykwartyłowy <i>Interquartile range</i>
<b>IS</b>	Istotne statystycznie
<b>ITT</b>	Analiza ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem <i>Intention-to-treat analysis</i>
<b>IV(W)RS</b>	Interaktywny głosowy (komputerowy) system odpowiedzi <i>Interactive Voice Response System</i>
<b>LDL-C</b>	Cholesterol lipoproteiny niskiej gęstości <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
<b>LLN</b>	Dolny limit wartości normalnej <i>Lower limit of normal</i>
<b>LLT</b>	Leczenie hipolipemizujące <i>Lipid-lowering treatment</i>
<b>Lp(a)</b>	Lipoproteina A <i>Lipoprotein A</i>
<b>LSM</b>	Średnia najmniejszych kwadratów <i>Least squares mean</i>
<b>LSMD</b>	Różnica średnich najmniejszych kwadratów <i>Least squares mean difference</i>

<b>MACE</b>	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe <i>major adverse cardiovascular events</i>
<b>MD</b>	Średnia różnica <i>Mean difference</i>
<b>mg</b>	miligram
<b>mg/dl</b>	miligramy/decylitr
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza ITT <i>Modified intention-to-treat analysis</i>
<b>mmol/l</b>	Milimol na litr
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	Angielska Agencja HTA <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>nie-HDL-C</b>	Wszystkie elementy wchodzące w skład cholesterolu całkowitego minus cholesterol lipoproteiny wysokiej gęstości
<b>nk</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy w grupie kontrolnej
<b>Nk</b>	Liczebność grupy w grupie kontrolnej
<b>nRCT</b>	Nierandomizowane badanie kliniczne <i>Non-Randomized Trial</i>
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne <i>New York Heart Association</i>
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OTA</b>	Analiza pacjentów, którzy pozostali w badaniu, w danym punkcie czasowym <i>On treatment analysis</i>
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej
<b>PCI</b>	Przeżytkowa interwencja wieńcowa <i>Percutaneous coronary interventions</i>
<b>PCSK9</b>	Konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typ 9 <i>Proprotein convertase subtilisin/kexin 9</i>
<b>PK</b>	Punkt końcowe
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PMM</b>	Model użyty do dodania brakujących danych <i>Pattern mixture model</i>
<b>PRISMA</b>	Schemat podsumowania procesu wyszukiwania oraz selekcji badań <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
<b>pts</b>	pacjenci
<b>Q1W</b>	Raz na tydzień
<b>Q2W</b>	Raz na dwa tygodnie
<b>RB</b>	korzyść względna <i>Relative benefit</i>
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne <i>Randomized clinical trial</i>
<b>RD</b>	Różnica ryzyk <i>Risk difference</i>
<b>RoB</b>	Ryzyko błędu systematycznego <i>Risk of Bias</i>
<b>RR</b>	Ryzyko względne <i>Relative risk</i>



---

<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane <i>Serious adverse event</i>
<b>SBP</b>	Ciśnienie tętnicze skurczowe <i>Systolic blood pressure</i>
<b>SC</b>	Iniekcja podskórna <i>Subcutaneous</i>
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>
<b>SE</b>	Błąd standardowy <i>Standard error</i>
<b>T1DM</b>	Cukrzyca typu pierwszego <i>Type 1 diabetes mellitus</i>
<b>T2DM</b>	Cukrzyca typu drugiego <i>Type 2 diabetes mellitus</i>
<b>TC</b>	Cholesterol całkowity <i>Total cholesterol</i>
<b>TEAE</b>	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia <i>Treatment emergent adverse event</i>
<b>TG</b>	Trójglicerydy <i>Triglyceride</i>
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy <i>Thyroid-stimulating hormone</i>
<b>ULN</b>	Górny limit wartości normalnej <i>Upper limit of normal</i>
<b>URPL</b>	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WB-Q22</b>	Kwestionariusz dobrostanu <i>Well-being Questionnaire 22</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia <i>World Health Organization</i>

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Praluent (alirokumab, ALI), stosowanego w podaniu podskórnym w dawce 150 mg co dwa tygodnie (Q2W), [REDACTED]

### ■ Metodyka

Niniejsza analiza została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT, 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych (RCT) umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ALI względem placebo (PLC), jako terapii dodanych do optymalnej terapii LLT. Wyniki badań analizowano w dwóch subpopulacjach, w zależności od formy dotychczasowej terapii hipolipemizującej: pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie oraz pacjentów korzystających dodatkowo z LDL-C aferezy.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1683 pozycje literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i rejestry badań klinicznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 5 badań RCT, z których 4 (ODYSSEY: HIGH FH, FH I, FH II, LONG TERM) oceniały ALI w połączeniu z farmakoterapią, z kolei w 1 pracy (ODYSSEY ESCAPE) oceniano wdrożenie ALI u chorych leczonych LDL-aferezą. Wszystkie zidentyfikowane prace opisano jako wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane próby kliniczne fazy III, prowadzone w schemacie grup równoległych z zachowaniem reżimu podwójnego zaślepienia. W 3 pracach (ODYSSEY: HIGH, FH I, FH II) populację docelową stanowili wyłącznie pacjenci ze zdiagnozowaną heFH, u których stosowanie terapii opartej na statynach nie przyniosło oczekiwanego efektu terapeutycznego. W jednej pracy (ODYSSEY LONG TERM) oceniano populację mieszaną pod względem etiologii hipercholesterolemii, obejmującą pacjentów z wysokim ryzykiem CVD leczonych statynami, z kolei do badania ODYSSEY ESCAPE włączano chorych ze zdiagnozowaną heFH poddawanych LDL-aferezie, [REDACTED] W badaniach oceniających dodanie ALI do farmakoterapii uczestniczyło od 107 do 2341 pacjentów, w tym 450 pacjentów z heFH i stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl, a okres badania wynosił 78 tygodni. Z kolei w pracy ODYSSEY ESCAPE, trwającej 18 tygodni, udział wzięło łącznie 62 pacjentów. Wszystkie prace zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi ALI nad PLC dodanych do standardowej LLT (*superiority*). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były redukcja stężenia LDL-C (w pracach rekrutujących pacjentów leczonych wyłącznie z wykorzystaniem farmakoterapii) oraz redukcja częstości zabiegów LDL-aferezy (w badaniu ODYSSEY ESCAPE).

Do analizy włączono także 14 opracowań wtórnych, abstrakt konferencyjny dotyczący wstępnych wyników fazy przedłużonej zakwalifikowanych wcześniej badań, prowadzonych w subpopulacji pacjentów z heFH oraz jedno badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

## ■ Wyniki analizy skuteczności: ALI vs PLC jako opcje dodane do farmakoterapii hipolipemizującej

### *Kontrola lipidemii*

U pacjentów z heFH i bardzo wysokim stężeniem LDL-C ( $\geq 160$  mg/dl), pomimo terapii opartej na statynach, włączenie ALI do dotychczasowego leczenia zamiast PLC pozwala na uzyskanie lepszej kontroli LDL-C w 24-tygodniowej terapii wyrażonej istotnie statystycznie:

- większą procentową redukcją stężenia LDL-C (metaanaliza 4 RCT: **WMD = -49,51% [-59,01; -40,00]**),
- większą bezwzględną redukcją stężenia LDL-C (1 RCT: **MD = -75,3 [-98,4; -52,2]**),
- niższym średnim stężeniem LDL-C (1 RCT: **MD = -75,3 [-98,08; -52,52]**),
- wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących rekomendowane cele terapeutyczne, w tym:
  - redukcję stężenia LDL-C  $< 70$  mg/dl lub  $< 100$  mg/dl w zależności od wyjściowego ryzyka CV (**RB = 7,15 [1,81; 28,26]**),
  - redukcję stężenia LDL-C  $< 70$  mg/dl (**RB = 11,34 [1,60; 80,55]**),
  - uzyskanie  $\geq 50$ -procentowej redukcji stężenia LDL-C (**RB = 6,41 [2,13; 19,30]**).

Ponadto ALI w porównaniu z PLC już po 12 tygodniach terapii prowadził do korzystnych dla pacjenta zmian profilu lipidowego obejmujących istotną statystycznie redukcję stężenia frakcji o potencjale aterogennym, w tym:

- większą procentową redukcję stężenia cholesterolu całkowitego (1 RCT: **LSMD = -27,80 [-36,2; -19,4]**),
- większą procentową redukcję frakcji nie-HDL-C (1 RCT: **LSMD = -34,50 [-44,8; -24,1]**),
- większą procentową redukcję stężenia lipoproteiny A (1 RCT: **LSMD = -21,7 [-33,9; -9,4]**),
- większą procentową redukcję stężenia apolipoproteiny B (1 RCT: **LSMD = -30,20 [-39,2; -21,1]**).

Ponadto, w grupie ALI stwierdzono również wyższy względem PLC wzrost stężenia HDL-C wykazującego właściwości protekcyjne w stosunku do ryzyka zdarzeń CV.

Zaobserwowane w badaniach efekty kliniczne ALI w postaci lepszej niż w grupie PLC kontroli parametrów lipidowych były stabilne i utrzymywały się przez cały okres przyjmowania interwencji (do 78 tyg.), [REDACTED]

### *Wpływ na dotychczasowe postępowanie terapeutyczne*

Wdrożenie ALI zamiast PLC do dotychczasowej farmakologicznej terapii hipolipemizującej prowadziło do nieistotnego statystycznie zwiększenia odsetka chorych, u których zmniejszono dawkowanie lub zaprzestano podawania innych leków obniżających stężenie LDL-C (4,2% vs 2,9%), a także zapobiegało konieczności intensyfikacji leczenia hipolipemizującego poprzez dodanie kolejnych leków o potencjale hipolipemizującym (0% vs 2,9%).

**Jakość życia**

Intensyfikacja terapii hipolipemizującej polegająca na dodaniu ALI do leczenia skojarzonego z wykorzystaniem statyn nie prowadzi do zmiany jakości życia mierzonej wg kwestionariusza EQ-5D.

■ **Wyniki analizy skuteczności: ALI vs PLC jako opcje dodane do LDL-aferezy**

**Kontrola lipidemii**

Włączenie ALI do dotychczasowego postępowania w leczeniu pacjentów z heFH poddawanych LDL-aferezie w porównaniu z PLC prowadziło do znamiennej statystycznie poprawy kontroli stężenia LDL-C już w 6. tyg. terapii, wyrażonej:

- większą procentową redukcją stężenia LDL-C<sup>1</sup> (**LSMD = -55,30 [-63,1; -47,5]**),
- niższym uśrednionym w czasie stężeniem LDL-C (**LSMD = -54,0 [-81,20; -26,80]**),
- większym odsetkiem pacjentów z ≥50-procentową redukcją stężenia LDL-C (**RB = 27,76 [1,77; 434,21]**).

Ponadto ALI w porównaniu z PLC już po 6 tygodniach terapii prowadził do korzystnych dla pacjenta zmian profilu lipidowego, obejmujących istotną statystycznie redukcję stężenia frakcji o potencjale aterogennym, w tym:

- większą procentową redukcję stężenia cholesterolu całkowitego (**LSMD = -39,40 [-45,6; -33,2]**),
- większą procentową redukcję frakcji nie-HDL-C (**LSMD = -50,00 [-57,3; -42,7]**),
- większą procentową redukcję stężenia lipoproteiny A (**LSMD = -14,1 [-26,5; -1,7]**),
- większą procentową redukcję stężenia apolipoproteiny B (**LSMD = -44,00 [-51,3; -36,6]**),
- większą procentową redukcję stężenia trójglicerydów (**LSMD = -15,8 [-29,2; -2,5]**).

Ponadto, w grupie ALI stwierdzono wyższy względem PLC wzrost stężenia HDL-C wykazującego właściwości protekcyjne w stosunku do ryzyka zdarzeń CV.

Większość zaobserwowanych efektów klinicznych ALI, w postaci lepszej niż w grupie PLC kontroli parametrów lipidowych, utrzymywała się przez cały okres badania, nawet pomimo ograniczenia/zaprzestania LDL-aferez u znacznego odsetka chorych w grupie ALI (18 tyg.).

**Wpływ na dotychczasowe postępowanie terapeutyczne**

**Włączenie ALI** zamiast PLC do terapii z wykorzystaniem LDL-aferezy u przeciętnego chorego pozwala na redukcję częstości planowanych zabiegów o 75% oraz znacząco zwiększa prawdopodobieństwo spełnienia kryteriów umożliwiających całkowite zaprzestanie zabiegów (63% vs 0%; **RB = 27,76 [1,77; 434,21]**) lub redukcję ich częstości o co najmniej 50% (93% vs 14%; **RB = 6,66 [2,33; 19,03]**). [REDACTED]

**Jakość życia**

Intensyfikacja terapii hipolipemizującej polegająca na wdrożeniu ALI u chorych poddawanych zabiegom LDL-aferezy nie prowadzi do zmiany jakości życia mierzonej wg kwestionariusza WB-Q22.

<sup>1</sup> Mierzonego przed zabiegiem LDL-aferezy względem wartości wyjściowej.

## ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

ALI charakteryzuje się zbliżonym do PLC profilem bezpieczeństwa. Pomędzy badanymi grupami nie stwierdzono różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 0,98 [0,95; 1,02]<sup>2</sup>), w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu (RR = 0,97 [0,82; 1,13]<sup>2</sup>), epizodów prowadzących do przerwania terapii (RR = 1,13 [0,83; 1,52]<sup>2</sup>), jak i epizodów prowadzących do zgonu (RR = 0,68 [0,32; 1,46]<sup>2</sup>). Utrata z badania, niezależnie od przyczyny, w populacji pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu ALI (**RR = 1,16 [1,03; 1,32]**), natomiast zależności tej nie zaobserwowano w pracy rekrutującej pacjentów poddawanych LDL-aferezie (RR = 1,02 [0,10; 10,66]).

Metaanaliza badań oceniających dodanie ALI do terapii farmakologicznej, jak również wyniki pracy oceniającej wdrożenie ocenianej interwencji u chorych poddawanych LDL-aferezie, nie wykazały różnicy w częstości występowania AE specjalnego zainteresowania, w tym MACE (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar niedokrwienny, udar niedokrwienny niezakończony zgonem oraz niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji), reakcji alergicznych uogólnionych, zdarzeń neurokognitywistycznych. Najczęściej wśród chorych raportowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze, choroby mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, przy czym w żadnym z w/w przypadków (zarówno ocenianych ogółem, jak i z rozróżnieniem na poszczególne zdarzenia) nie raportowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami.

## ■ Analiza skuteczności długoterminowej ALI

Wstępne wyniki badania długookresowego stanowiącego fazę przedłużoną badań ODYSSEY: FH I, FH II i LONG TERM, do którego włączono 909 pacjentów z heFH wskazują, iż redukcja stężenia LDL-C utrzymuje się w czasie, przy czym w celu utrzymania wysokich korzyści klinicznych konieczne jest monitorowanie pacjenta i odpowiedni dobór dawkowania. Pacjenci rozpoczęli leczenie w ramach fazy przedłużonej od dawki 75 mg/dl Q2W, przy czym w pierwszych 12 tyg. leczenia u około 40% pacjentów konieczne było zwiększenie stosowanej dawki do 150 mg/dl Q2W w celu utrzymania satysfakcjonującego poziomu odpowiedzi.

Analiza bezpieczeństwa długoterminowego (96% pacjentów ukończyło ponad rok terapii w ramach fazy przedłużonej) wskazała dodatkowo, iż częstość występowania TEAE jest porównywalna do raportowanej w badaniach wyjściowych, a ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania pojawia się przede wszystkim na początku terapii ALI.

## ■ Analiza skuteczności praktycznej ALI

Wdrożenie ALI w dawce 150 mg Q2W u pacjentów z heFH i/lub CVD oraz średnim wyjściowym LDL-C  $\geq$  175 mg/dl w 26 tyg. horyzoncie czasowym prowadziło do znamiennej statystycznie redukcji stężenia LDL-C w porównaniu z pomiarami dokonanymi przed rozpoczęciem leczenia (mediana procentowej zmiany LDL-C wynosiła -63%;  $p < 0,0001$ ). Poprawie uległy także pozostałe parametry lipidowe, w tym zaobserwowano znamienne statystycznie redukcje stężenia frakcji aterogennych: cholesterolu całkowitego (mediana zmiany -48%,  $p < 0,0001$ ) oraz trójglicerydów (mediana zmiany -32%;  $p = 0,0015$ ), przy równoczesnym zwiększeniu stężenia HDL-C (11%;  $p = 0,01$ ). U większości pacjentów z heFH (67%) w trakcie przyjmowania

<sup>2</sup> Oszacowanie dotyczy badań w populacji osób leczonych wyłącznie farmakologicznie.

terapii obserwowano co najmniej jeden pomiar LDL-C <70 mg/dl. AE raportowano u 47% pacjentów, najczęściej występowały objawy grypopodobne związane z układem mięśniowym.

## ■ Wnioski końcowe

Alirokumab jest terapią o udowodnionej, wysokiej skuteczności w kontroli hipercholesterolemii u pacjentów z heFH, u których doszło do wyczerpania dostępnych opcji leczenia hipolipemizującego. Dołączenie ALI do dotychczasowego leczenia pozwala na szybką, znamioną i trwałą w czasie redukcję stężenia LDL-C, a także zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia celów terapeutycznych, zarówno u pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie, z wykorzystaniem statyn w połączeniu z innymi lekami hipolipemizującymi, jak i u osób poddawanych zabiegom LDL-aferezy. Profil bezpieczeństwa ALI jest porównywalny z PLC i nie zwiększa w sposób znamionny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zdarzeń o szczególnej istotności klinicznej.

Alirokumab charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania od leków dostępnych w leczeniu hipercholesterolemii, dzięki czemu dodany do dotychczasowej terapii pozwala na uzyskanie wysokich, dodatkowych korzyści klinicznych przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Praluent (alirokumab, ALI), stosowanego w podaniu podskórnym w dawce 150 mg co dwa tygodnie, [REDACTED]

## 1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej zobrazowano w tabeli poniżej (Tabela 1). Uzasadnienie definicji populacji docelowej oraz wyboru komparatorów i miar efektu klinicznego oraz bezpieczeństwa przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego zaprezentowanego w osobnym dokumencie.

Tabela 1.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja
Populacja*	[REDACTED]
Interwencja	<b>Alirokumab</b> 150 mg podawany w dawce podskórnej co 2 tygodnie, jako leczenie dodane do skojarzonej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn w połączeniu z ezetymibem
Komparatory	<b>Placebo</b> jako <b>interwencja dodana do terapii hipolipemizującej</b> z wykorzystaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• statyn w połączeniu z ezetymibem, lub</li> <li>• LDL-aferezy w skojarzeniu z farmakoterapią.</li> </ul>

Obszar	Definicja
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Analiza skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana stężenia LDL-C (zmiana % lub bezwzględna)</li> <li>• % pacjentów osiągający stężenie docelowe LDL-C (w tym z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego)</li> <li>• % pacjentów osiągający bardzo niskie stężenie LDL-C (&lt;25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach)</li> <li>• zmiana stężenia pozostałych parametrów lipidowych: ApoB, nie-HDL-C, HDL-C, TC, trójglicerydy na czczo, Lp(a), Apo A1</li> <li>• zmiana postępowania terapeutycznego (ograniczenie liczby zabiegów LDL-aferezy, ograniczenie dawkowania statyn)</li> </ul> <p><b>Analiza bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia.</li> <li>• AE ogółem,</li> <li>• SAE ogółem,</li> <li>• przerwanie terapii,</li> <li>• najczęściej występujące zdarzenia AE (AE, które wystąpiły u <math>\geq 5\%</math> pacjentów),</li> <li>• AE specjalnego zainteresowania (MACE, MACE z rewaskularyzacją, reakcje alergiczne, reakcje w miejscu podania, zaburzenia neurologiczne i neuropoznawcze, okulistyczne, świeża lub pogorszenie T2DM, nieprawidłowości laboratoryjne w pracy wątroby, ból mięśni),</li> <li>• zgony (z rozróżnieniem na zgony CVD i niezwiązane).</li> </ul>

\* W przypadku braku badań spełniających wymienione kryteria, do analizy będą kwalifikowane badania uwzględniające populację możliwie zbliżoną do refundacyjnej.



## 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 2.2.1. Kryteria włączenia

##### Populacja docelowa

[Redacted text block containing details of the target population criteria]

W przypadku braku dostępności dowodów naukowych odpowiadających definicji populacji docelowej,

W wyniku wstępnej analizy dowodów naukowych przeprowadzonej w ramach analizy problemu decyzyjnego, określono, iż dostępne badania dostarczają oszacowań dotyczących efektywności terapii u pacjentów ze stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl, u których mimo wcześniejszego leczenia LLT nie osiąga się założonego celu terapeutycznego,

W związku z powyższym do analizy będą kwalifikowane badania prowadzone wśród dorosłych pacjentów z:

- potwierdzoną heFH,
- stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl, pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego, uwzględniającego:
  - terapię statynami w najwyższych tolerowalnych dawkach,
  - terapię z wykorzystaniem innych leków obniżających stężenie cholesterolu zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej ze statynami,
  - zabiegi LDL-aferezy w skojarzeniu z farmakoterapią.

Mając na uwadze brak danych wskazujących na związek pomiędzy stężeniem LDL-C i etiologią hipercholesterolemii a profilem bezpieczeństwa terapii LLT, należy nadmienić że w ramach analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną dane zebrane wśród wszystkich pacjentów włączonych do zakwalifikowanych badań, niezależnie od charakterystyki początkowej pacjentów.

## Interwencja

Alirokumab 150 mg podawany w dawce podskórnej co 2 tygodnie (Q2W) jako terapia dodana do leczenia hipolipemizującego statyną stosowaną razem z ezetymibem.

Ze względu na ograniczoną liczbę dowodów naukowych, na co wskazuje przeprowadzone wstępne przeszukanie w ramach analizy problemu decyzyjnego, do analizy włączane będą także badania, w których dawka początkowa ALI wynosiła 75 mg Q2W, i którą zwiększano do 150 mg Q2W w przypadku braku osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C określonego wcześniej na podstawie poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta.

## Komparatory

**Placebo (PLC)** jako **interwencja dodana do terapii hipolipemizującej** z wykorzystaniem:

- statyn w połączeniu z ezetymibem, lub
- LDL-aferezy w skojarzeniu z farmakoterapią.

Ze względu na szeroki wachlarz schematów terapii LLT, które można stosować u pacjentów z heFH, do analizy włączane będą także badania, w których nie wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone z wykorzystaniem statyn oraz ezetymibu przed włączeniem ALI.

## Punkty końcowe

Analiza skuteczności:

- zmiana stężenia LDL-C (zmiana % lub bezwzględna)
- % pacjentów osiągający stężenie docelowe LDL-C (w tym z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego)
- % pacjentów osiągający bardzo niskie stężenie LDL-C (<25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach)
- zmiana stężenia pozostałych parametrów lipidowych: ApoB, nie-HDL-C, HDL-C, TC, trójglicerydy na czczo, Lp(a), Apo A1
- zmiana postępowania terapeutycznego (ograniczenie liczby zabiegów LDL-aferezy, ograniczenie dawkowania statyn)
- jakość życia.

Analiza bezpieczeństwa:

- AE ogółem,
- SAE ogółem,
- przerwanie terapii,
- AE specjalnego zainteresowania (MACE, MACE z rewaskularyzacją, reakcje alergiczne, reakcje w miejscu podania, zaburzenia neurologiczne i neuropoznawcze, okulistyczne, świeża lub pogorszenie T2DM, nieprawidłowości laboratoryjne w pracy wątroby, ból mięśni),
- najczęściej występujące AE szczegółowe (AE, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pts),
- zgony (z rozróżnieniem na zgony sercowo-naczyniowe i inne).

## Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Do analizy włączone zostaną także przeglądy systematyczne literatury dotyczące ocenianej interwencji opublikowane w postaci pełnych tekstów lub doniesień konferencyjnych oraz badania

przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo ALI w codziennej praktyce klinicznej (dane typu *real world data*, RWD) opublikowane w postaci pełnych tekstów.

### **Pozostałe kryteria włączenia**

- badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim,
- badania na populacji mieszanej pod względem etiologii hiperlipemii, w których przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na jednostkę chorobową,
- badania na populacji mieszanej pod względem wyjściowego stężenia LDL-C, w których przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na parametry lipidowe,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (oraz publikacje stanowiące ich uzupełnienie, w tym raporty z badań klinicznych),
- badania przeprowadzone u ludzi.

### **2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy**

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których populację badaną stanowili pacjenci:

- z hiperlipidemią o etiologii innej niż heFH,
- z wyjściowym stężeniem LDL-cholesterolu  $\leq 160$  mg/dl,
- badania na populacji mieszanej, w których nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych z wyjściowym stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl.

## **2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych**

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### **2.3.1. Strategia wyszukiwania**

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów. Ponadto w żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów i punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej

czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (EM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (MM). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A.1).

### **2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej**

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji naukowej, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT, korzystając z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką chorób sercowo-naczyniowych (AHA, Heart UK, ACC, Circulation)
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, NICE, G-BA).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 19.10.2016. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Aneks A.1 i A.2). Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone 29.05.2017 roku wskazało na konieczność włączenia do analizy dodatkowych 3 przeglądów systematycznych, 3 doniesień konferencyjnych będących krótkim omówieniem wyników fazy przedłużonej wcześniej zakwalifikowanych prac oraz jednego pełnotekstowego badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### 2.3.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków (EM, MM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PW).

W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

### 2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB, ang. *Risk of Bias*) zaproponowana przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych wykorzystanych w danym badaniu na jego wiarygodność i obejmuje siedem kluczowych parametrów:

- generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycie kodu alokacji,
- zaślepienie uczestników i personelu,
- zaślepienie osób oceniających wyniki,
- analiza danych niekompletnych,
- selektywne raportowanie wyników,
- i inne błędy metodyczne. [1]

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Badania z niepewną oceną RoB należy traktować jako badania o mniejszej mocy w metaanalizie. [1] Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks J.2).

Wiarygodność badań nierandomizowanych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję NICE oraz przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*).

Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu NICE współczynnik wiarygodności badania może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób

przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz skali zaproponowanej przez NICE przedstawiono w Aneksie (Aneks J.3).

Ocena wiarygodności badania w skali NOS może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt., a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowość doboru grup (0–4 pkt.), w ramach której uwagę zwraca się na:
  - reprezentatywność kohorty narażonej,
  - sposób doboru kohorty bez narażenia,
  - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
  - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalność obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt.),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt.).

Formularz skali NOS przedstawiono w Aneksie (Aneks J.4).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (formularz przedstawiono w Aneksie J.5). [2]

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, historia wcześniejszego leczenia, odsetek osób z chorobami współistniejącymi – tj. nadciśnienie, cukrzyca, choroby serca),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie (Aneks J.6.1).

### **2.3.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych**

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (EM) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks J.6.2). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (MM i MK).

### 2.3.6. Analiza statystyczna wyników

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi, natomiast w przypadku punktów ciągłych przedstawiano średnie wartości ocenianych parametrów. Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich.

Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH.

Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci wartości różnicy średnich wartości ocenianych parametrów po statystycznym dostosowaniu do czynników zakłócających, tj. średniej różnicy najmniejszych kwadratów (LSMD). W analizie uwzględniano różnice surowych średnich wartości uzyskanych na końcu badania wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. W przypadku I-rzędowych punktów końcowych uwzględniono także wyniki analiz wrażliwości prezentowanych w publikacjach źródłowych. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).



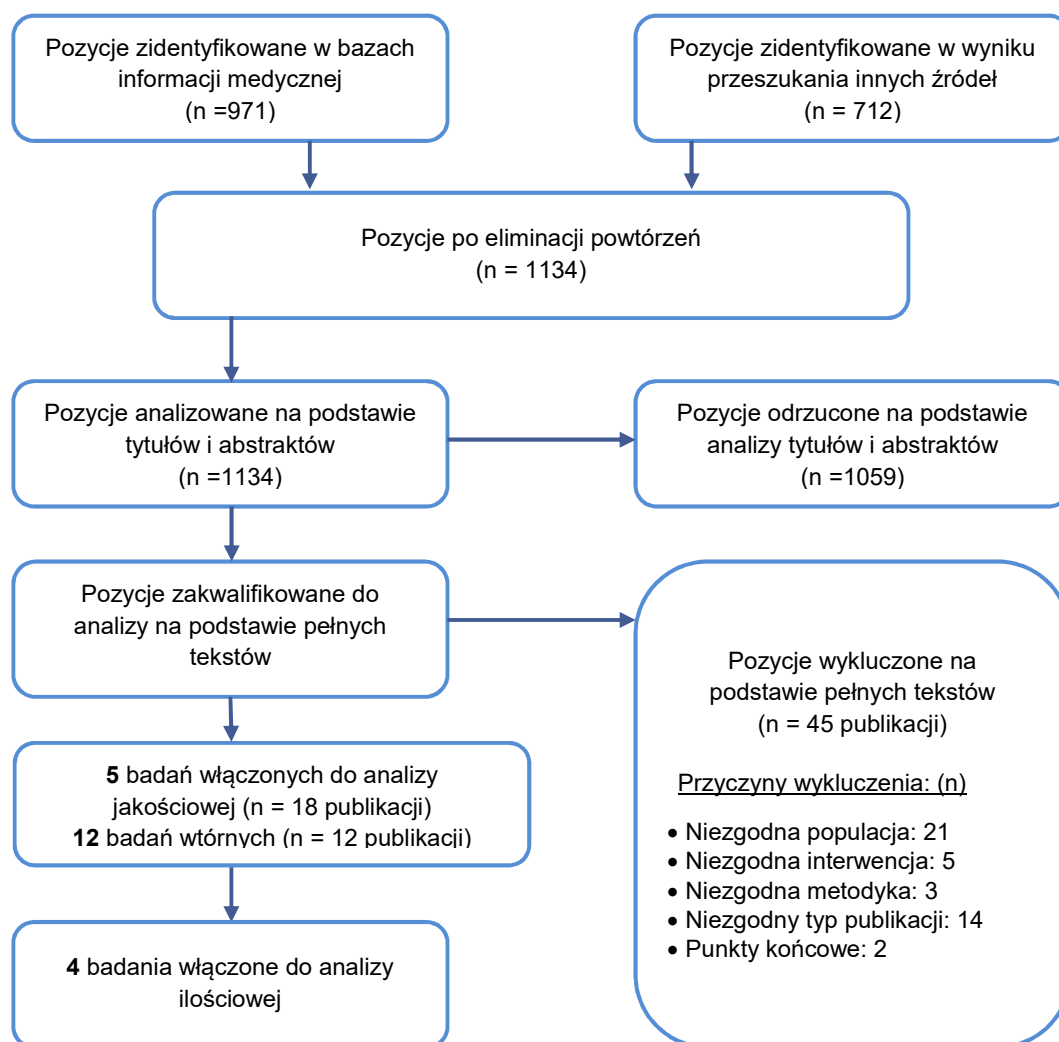
### **3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH**

#### **3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej**

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej (październik 2016) odnaleziono łącznie 1683 pozycji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 75 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 5 badań pierwotnych, opisanych w 16 publikacjach. Ponadto zidentyfikowano 12 badań wtórnych (Rysunek 1). W wyniku przeszukania uzupełniającego (maj 2017) zidentyfikowano dodatkowo 3 opracowania wtórne, 3 doniesienia konferencyjne będące krótkim omówieniem wyników fazy przedłużonej wcześniej włączonych prac oraz jedno badanie dotyczące skuteczności praktycznej ALI.

W końcowym rozrachunku do analizy włączono 5 badań pierwotnych (wraz z fazą przedłużoną), 15 opracowań wtórnych oraz 1 badanie o charakterze RWD. Z badań pierwotnych cztery dotyczyły oceny skuteczności leczenia ALI w porównaniu z PLC jako interwencji dodanych do dotychczasowego postępowania co tym samym umożliwiło przeprowadzenie analizy ilościowej. Ostatnie z badań pierwotnych dotyczyło natomiast porównania ALI względem PLC u pacjentów leczonych LDL-aferezą w skojarzeniu z farmakoterapią. Badanie to omówiono oddzielnie.

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie pierwotne: październik 2016)**



## 3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 3.2.1. Dostępność dowodów naukowych dotyczących ALI we wnioskowanej populacji

#### 3.2.1.1. Pacjenci otrzymujący wyłącznie farmakologiczną terapię hipolipemizującą

Zidentyfikowano 4 badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, porównujące ALI względem PLC w populacji pacjentów leczonych wyłącznie farmakologiczną terapią hipolipemizującą opartą na statynach:

- ODYSSEY FHI [3–7]
- ODYSSEY FHII [3–6, 8]

- ODYSSEY HIGH FH [4, 5, 9–12]
- ODYSSEY LONG TERM [5, 13, 6, 14]

Wszystkie zidentyfikowane prace opisano jako wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane próby kliniczne fazy III prowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia.

W 3 pracach projektu klinicznego ODYSSEY (HIGH FH, FHI, FHII) populację docelową stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną heFH, u których stosowanie statyn w wysokich dawkach w połączeniu z innymi lekami hipolipemizującymi nie przyniosło oczekiwanego efektu terapeutycznego. W badaniach FHI oraz FHII rekrutowano pacjentów, u których stężenie LDL-C  $\geq 70$ –100 mg/dl, w zależności od indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Z kolei w badaniu HIGH FH kryteria włączenia ograniczały populację do pacjentów z wysokim stopniem niewyrównania hipercholesterolemii, u których stężenie LDL-C  $\geq 160$  mg/dl. Do badania ODYSSEY LONG TERM rekrutowano natomiast populację mieszaną pod względem etiologii hipercholesterolemii, obejmującą pacjentów z wysokim ryzykiem CVD (potwierdzona heFH; inne postaci hipercholesterolemii z współistniejącą chorobą niedokrwienną serca lub określonymi czynnikami ryzyka) leczonych statynami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wszyscy pacjenci włączeni do odnalezionych badań leczenia byli statynami, z czego maksymalną dawkę leków (atorwastytyna 40-80 mg; rozuwastatyna 20–40 mg; simwastatyna 80 mg) otrzymywało od 71-92% pacjentów z badań HIGH FH, FHI i FHII oraz 47% chorych badania LONG TERM, przeprowadzonego w populacji mieszanej. Z kolei terapię ezetymibem prowadzono u 19-67% pacjentów z badań HIGH FH, FHI i FHII oraz 15% chorych badania LONG TERM.

Wszystkie badania stanowiły dwuramienne próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych, do których włączano łącznie od 107 do 2341 pacjentów przydzielanych następnie w sposób losowy w stosunku 2:1, odpowiednio do grupy ALI oraz PLC. Łączna liczba pacjentów biorących udział w badaniach wynosiła 3 183, z czego w analizie skuteczności uwzględniono 450 pacjentów z heFH i wyjściowym stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl. We wszystkich pracach pacjenci kontynuowali dotychczasowe terapie LLT, po włączeniu technologii ocenianej. ALI w badaniach ODYSSEY: HIGH FH i LONG TERM podawany był w dawce 150 mg Q2W w postaci iniekcji podskórnych. W badaniach ODYSSEY: FHI i FHII podawanie leku rozpoczęto od dawki 75 mg Q2W, którą zwiększano po 12 tygodniach do 150 mg Q2W u pacjentów, u których po 8 tygodniach leczenia

nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C określonego wcześniej na podstawie ich poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego. [REDACTED]

Okres interwencji we wszystkich badaniach wynosił 78 tyg., przy czym dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano do 86 tyg.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona była zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, dla których dostępne były co najmniej 2 pomiary stężenia LDL-C. Wszystkie prace zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi ALI nad PLC (*superiority*), jako interwencji dodanych do dotychczasowego postępowania, w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego, zdefiniowanego jako procentowa zmiana stężenia LDL-C (obliczanego za pomocą formuły Friedwalda) względem wartości z początku badania.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1.1), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 2).

### 3.2.1.2. Pacjenci leczeni także LDL-aferezą

Odnaleziono jedno badanie kliniczne porównujące ALI względem PLC u pacjentów leczonych LDL-aferezą (ODYSSEY ESCAPE). [15–18]

Badanie ODYSSEY ESCAPE to wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III prowadzone w schemacie grup równoległych, w reżimie podwójnego zaślepienia.

Populację docelową badania stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną heFH aktualnie leczeni LDL-aferezą w skojarzeniu z farmakologiczną terapią LLT, złożoną m.in. ze statyn (52% pacjentów) w standardowych lub wysokich dawkach i/lub inną terapią LLT, w tym kolesewelamem, EZE, kwasem nikotynowym lub kwasami omega 3.

Średnie wyjściowe stężenie LDL-C na początku badania wynosiło 175 mg/dl w grupie pacjentów leczonych ALI oraz 180 mg/dl u pacjentów leczonych PLC. Nie podano informacji na temat obciążenia populacji badanej chorobami serca rozwiniętymi na tle miażdżycowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie zostało przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Do badania zrandomizowano 62 pacjentów w stosunku 2:1 (41 w ramieniu ALI vs 21 w ramieniu PLC), ze stratyfikacją ze względu na wyjściową częstość wykonywanych zabiegów LDL-aferezy oraz stężenie Lp(a).

ALI podawany był w dawce 150 mg Q2W w postaci iniekcji podskórnych, a okres interwencji wynosił 18 tyg. Przez cały okres trwania badania pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię farmakologiczną a w pierwszym okresie (tj. do 6 tyg.) wszyscy byli dodatkowo poddawani regularnym zabiegom LDL-aferezy (w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, zgodnie z harmonogramem pacjenta sprzed badania). Począwszy od 7. tyg. badania, lekarz mógł zdecydować o odstąpieniu od przeprowadzenia zabiegu LDL-aferezy, jeśli redukcja stężenia LDL-C względem początku badania mierzona przed planowanym zabiegiem wynosiła  $\geq 30\%$ .

Praca została zaprojektowana w celu wykazania przewagi ALI nad PLC (*superiority*), jako interwencji dodanych do dotychczasowego postępowania, w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego, zdefiniowanego jako redukcja częstości wykonywania LDL-aferezy w stosunku do liczby planowanych zabiegów. W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT), zaś do analizy bezpieczeństwa włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej część jednej dawki leku (mITT).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1.2), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 2).

Tabela 2.  
Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Ramiona	N	Wiek	heFH (%)	Ch. wieńcowa (%)	Stężenie LDL-C [mg/dl]	Aktualne leczenie				RCT	DB	OI (tyg.)	Hipoteza
							% statyny	% statyny (maks) <sup>a</sup>	% EZE	% afereza				
<b>Pacjenci leczeni wyłącznie farmakologicznie</b>														
ODYSSEY FHI	ALI 75/150 mg Q2W	323	52 (13)	100	46	145 (3)	100	83	56	0	Tak	Tak	78	Superiority
	PLC	163	57 (12)											
ODYSSEY FHII	ALI 75/150 mg Q2W	167	53 (13)	100	35	135 (3)	100	87	67	0	Tak	Tak	78	Superiority
	PLC	82	53 (13)											
ODYSSEY HIGH FH	ALI 150mg Q2W	72	49 (14)	100	43	196 (58)	100	74	19	0	Tak	Tak	78	Superiority
	PLC	35	52 (11)											
ODYSSEY LONG TERM <sup>b</sup>	ALI 150 mg Q2W	1553	60 (10)	18	68	122 (43)	100	47	14	0	Tak	Tak	78	Superiority
	PLC	788	61 (10)											
<b>Pacjenci leczeni także LDL-aferezą</b>														
ODYSSEY ESCAPE	ALI 150 mg Q2W	41	60 (9)	100	bd	175 (55)	46	32	bd	100	Tak	Tak	18	Superiority
	PLC	21	57 (11)											

Dane zaprezentowano jako średnia (SD), chyba że zaznaczono inaczej

a) Maksymalna zarejestrowana (lub tolerowana) dawka;

b) Brak możliwości scharakteryzowania wyłącznie pacjentów z heFH, dane w tabeli przedstawiono łącznie dla całej populacji badanej.

### 3.2.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Wszystkie badania opisano jako randomizowane badania kliniczne, przy czym w trzech pracach ODYSSEY (FHI, FHII oraz HIGH) nie przedstawiono sposobu generowania sekwencji losowej, co nie pozwala na określenie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w tym obszarze. W dwóch pozostałych badaniach (LONG TERM oraz ESCAPE) kod randomizacyjny generowany był komputerowo z wykorzystaniem metody permutowanych bloków. We wszystkich włączonych badaniach przydział do grup prowadzono natomiast za pomocą interaktywnych narzędzi (IVRS, IWRS), które umożliwiają prawidłowe ukrycie kodu randomizacji i minimalizują ryzyko przewidywalności przydziału leczenia.

Wszystkie prace prowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia – zastosowane interwencje nie różniły się między sobą, zachowano identyczny schemat podań, a badacze i pacjenci nie mieli dostępu do wyników badań laboratoryjnych, co potencjalnie mogłoby zdradzić przydział do grupy. Cztery prace ukierunkowane zostały na ocenę zmiany procentowej stężenia LDL-C, który jest punktem końcowym o charakterze obiektywnym, a jego oznaczanie przeprowadzono w laboratorium centralnym. W pracy ODYSSEY ESCAPE I-rzędowym punktem była natomiast zmiana częstości wykonywania LDL-aferez w stosunku do liczby planowanych zabiegów, przy czym decyzja odnośnie konieczności przeprowadzania zabiegów podejmowana była w oparciu o obiektywne kryteria procentowej zmiany stężenia LDL-C względem wartości uzyskanej przed rozpoczęciem badania. Zdarzenia istotne z punktu widzenia klinicznego, obejmujące zgon oraz epizody sercowo-naczyniowe, weryfikowane były przez niezależnych ekspertów. Uznano więc, iż sposób zaślepienia interwencji oraz oceny wyników w odnalezionych badaniach został przeprowadzony prawidłowo, przez co ryzyko błędu systematycznego w tym obszarze uznano za niskie.

Wszystkie prace raportowały dane dotyczące I-rzędowego punktu końcowego oraz pozostałych zdefiniowanych kluczowych II-rzędowych punktów końcowych. W ramach głównej analizy statystycznej uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których możliwe było obliczenie stężenia LDL-C w przynajmniej dwóch punktach czasowych w trakcie trwania badania (mITT), zaś w badaniu ODYSSEY ESCAPE wyniki raportowano zgodnie z intencją leczenia, obejmującą wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W większości badań przedstawiono także dodatkowe analizy (*per protocol*) oraz, jak w przypadku badania ODYSSEY HIGH, także analizy wrażliwości.

W badaniu ODYSSEY HIGH doszło do naruszenia standardów postępowania w 3 z 33 ośrodków biorących udział w badaniu. [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu zdecydowano się jednak zaprezentować kilka wariantów analiz dla I-rzędowego punktu końcowego wraz z analizami

wrażliwości oraz szczegółowym omówieniem wykorzystanych metod do imputacji brakujących danych, dlatego uznano, iż kompletność danych i raportowanie wyników w tym przypadku nie są obciążone ryzykiem błędu systematycznego.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dla ALI przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3), zaś szczegółowe uzasadnienie dotyczące oceny poszczególnych domen zebrano w Aneksie (Aneks C.1).

**Tabela 3**  
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla ALI na podstawie Cochrane Handbook

Ryzyko błędu systematycznego	Pacjenci otrzymujący wyłącznie farmakologiczną terapię hipolipemizującą				Pacjenci leczeni LDL-aferezą
	ODYSSEY FHI	ODYSSEY FHII	ODYSSEY HIGH	ODYSSEY LONG TERM	ODYSSEY ESCAPE
Proces randomizacji	NJ	NJ	NJ	N	N
Ukrycie kodu alokacji	N	N	N	N	N
Zaślepienie pacjentów i personelu	N	N	N	N	N
Zaślepienie oceny wyników	N	N	N	N	N
Kompletność danych	N	N	N	N	N
Selektywne raportowanie wyników	N	N	N	N	N
Inne	N	N	N	N	N

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny



## 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

W ramach niniejszej analizy klinicznej w pierwszej kolejności zaprezentowano dowody naukowe odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa ALI na podstawie badań RCT prowadzonych wśród pacjentów dotychczas leczonych wyłącznie farmakologicznie (Rozdz. 4.1). W kolejnej części przedstawiono natomiast wyniki porównania ALI z PLC w populacji chorych już leczonych LDL-aferezą (dodaną do LLT) (Rozdz. 4.2).

W ramach analizy skuteczności zaprezentowano także wstępne wyniki fazy przedłużonej badań w populacji leczonej farmakologicznie (Rozdz. 5), wyniki badania prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Rozdz. 6) oraz przedstawiono najważniejsze założenia metodyczne zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z wnioskami prezentowanymi przez autorów poszczególnych prac (Rozdz. 7).

### 4.1. Pacjenci otrzymujący dotychczas wyłącznie farmakologiczną terapię hipolipemizującą

#### 4.1.1. Analiza skuteczności

##### 4.1.1.1. Zmiana stężenia LDL-C

Wyniki badania HIGH FH przeprowadzonego wśród pacjentów z heFH oraz wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C ( $\geq 160$  mg/dl) wskazują, iż włączenie ALI w porównaniu z placebo już po 12 tygodniach prowadzi do znamiennej statystycznie większej procentowej redukcji stężenia LDL-C oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowych wartości stężenia LDL-C, a zaobserwowana przewaga korzyści klinicznych względem grupy referencyjnej utrzymuje się w całym okresie leczenia (78 tydz.). W trakcie badania stwierdzono również przewagę ALI nad PLC w odniesieniu do innych punktów końcowych odzwierciedlających kontrolę stężenia LDL-C, w tym: bezwzględnej redukcji stężenia LDL-C, prawdopodobieństwa uzyskania docelowej wartości stężenia LDL-C z uwzględnieniem wyjściowego ryzyka CV, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi ESC/EAS, a także prawdopodobieństwa uzyskania  $\geq 50$ -procentowej redukcji stężenia LDL-C. (Tabela 4, Tabela 6). U niewielkiego odsetka pacjentów przyjmujących ALI (6%) obserwowano bardzo niskie stężenie LDL-C ( $< 25$  mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach) (Tabela 6).

**Tabela 4.**  
Zmiana stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C  $\geq 160$  mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na podstawie badania ODYSSEY HIGH FH

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI		PLC		WMD [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
% zmiana stężenia LDL-C	52	71	-42,10 (4,2)	35	-3,00 (5,9)	<b>-39,1 [-53,6; -24,6]</b>	<0,0001
	78	71	-37,90 (4,5)	35	1,20 (6,4)	<b>-39,00 [-54,6; -23,5]</b>	<0,0001
Bezwzględna zmiana stężenia LDL-C [mg/dl] w stosunku do wartości wyjściowych	24	71	-90,8 (6,7)	35	-15,5 (9,5)	<b>-75,3 [-98,4; -52,2]</b>	<0,0001
Stężenie LDL-C [mg/dl]	Baseline	71	196,3 (57,9) <sup>b</sup>	35	201 (43,4) <sup>b</sup>	-4,70 [-24,40; 15,00] <sup>b</sup>	NS
	24	71	107 (6,7)	35	182,3 (9,5)	<b>-75,3 [-98,08; -52,52]<sup>b</sup></b>	IS
	78	71	122,2 (bd)	35	196,3 (bd)	-74,1 [bd]	bd

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie (Aneks E).

a) Wartości raportowane w badaniu;

b) Obliczenia własne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

Uzyskany wynik obarczony był znamioną heterogenicznością, której potencjalną przyczynę mogły stanowić raportowane uchybienia w przestrzeganiu zasad GCP w niektórych ośrodkach badania HIGH FH. Analiza wrażliwości uwzględniająca wynik po wykluczeniu pacjentów rekrutowanych przez wspomniane ośrodki skutkowałą redukcją poziomu heterogeniczności a uzyskany wynik był spójny z wynikiem kumulacji w wariancie podstawowym (WMD = -51,78% [-59,40; -44,16]) (Tabela 40 w Aneksie D.1). Potencjalny wpływ na heterogeniczność między badaniami mógł mieć również odmienny sposób dawkowania w badaniach FHI oraz FHII, w których leczenie ALI rozpoczęto od niższej dawki (75 mg Q2W), którą następnie zwiększano do 150 mgQ2W.

#### Wykres 1.

Metaanaliza wyników dla porównania ALI vs PLC względem procentowej redukcji stężenia LDL-C u pacjentów z heFH i wyjściowym stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl

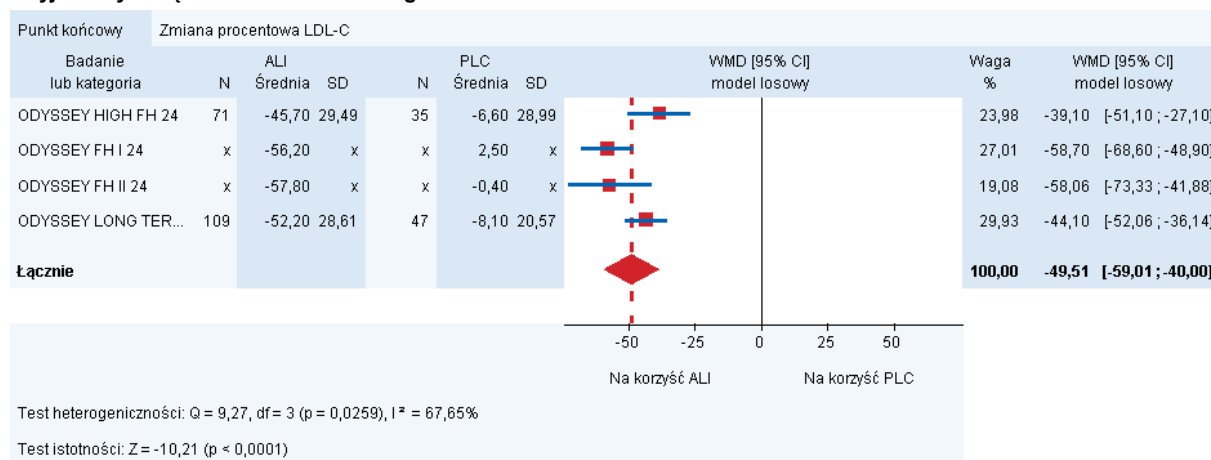


Tabela 6.

Odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C  $\geq 160$  mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na podstawie badania HIGH FH

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALC		PLC		RB [95% CI]	NNT [95%CI]	$p^a$
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
<b>Odsetek pts osiągających LDL-C &lt;100 mg/dl lub &lt;70 mg/dl (zgodnie z ryzykiem CV)</b>	24	29/71 (41)	2/35 (6)	7,15	[1,81; 28,26] <sup>b</sup>	3	[3; 5]	0,0016
<b>Odsetek pts osiągających LDL-C &lt;70 mg/dl</b>	12	22/71 (31)	0/35 (0)	22,50	[1,40; 360,41]	4	[3; 6]	0,0001
	24	23/71 (32)	1/35 (3)	11,34	[1,60; 80,55]	4	[3; 6]	bd
	52	18/57 (31)	2/29 (6)	4,58	[1,14; 18,40]	5	[3; 11]	0,005
<b>Odsetek pts osiągających LDL-C &lt;100 mg/dl</b>	12	45/71 (63)	0/35 (0)	45,50	[2,89; 717,55]	2	[2; 2]	<0,0001
	24	40/71 (57)	4/35 (11)	4,93	[1,92; 12,68]	3	[2; 4]	<0,0001
	52	31/57 (54)	2/29 (6)	7,89	[2,03; 30,67]	3	[2; 4]	0,0012
<b>Odsetek pts z <math>\geq 50</math>-procentową redukcją LDL-C</b>	24	39/71 (55)	3/35 (9)	6,41	[2,13; 19,30]	3	[2; 4]	<0,0001

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI	PLC	RB [95% CI]	NNT [95%CI]	p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)			
<b>Odsetek pts z LDL-C &lt;25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach</b>	eof	4/72 (6)	bd	n/a	n/a	bd

Szczegółowa definicja ocenianych punktów końcowych została umieszczona w Aneksie (Aneks E).

eof – pomiar na zakończenie okresu obserwacji (ang. *end of follow-up*)

a) Wartości raportowane w badaniu;

b) Wartość raportowana w badaniu: OR =11,7 [2,5;53,5].

#### 4.1.1.2. Kontrola pozostałych parametrów lipidowych

Wyniki badania HIGH FH przeprowadzonego wśród pacjentów z heFH oraz wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C ( $\geq 160$  mg/dl) wskazują, iż włączenie ALI do dotychczasowego leczenia w porównaniu z placebo prowadzi do znamiennych statystycznie i korzystnych klinicznie zmian profilu lipidowego. U chorych leczonych ALI w porównaniu z grupą referencyjną już po 12 tygodniach terapii dochodzi do redukcji frakcji lipidowych o potencjale aterogennym, w tym: cholesterolu całkowitego, frakcji nie-HDL-C, lipoproteiny A oraz apolipoproteiny B, a zaobserwowana korzyść kliniczna utrzymywała się do końca okresu badania (78 tydz.). Równocześnie w ramieniu ALI w trakcie badania stwierdzono korzystny dla pacjenta wzrost stężenia frakcji HDL-C względem chorych otrzymujących PLC. Nie odnotowano natomiast wpływu ALI na stężenie trójglicerydów oraz Apo A-1 w badanej populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7.

Zmiana stężenia parametrów lipidowych w populacji pacjentów z heFH i LDL-C  $\geq 160$  mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na postawie badania HIGH FH

Badanie ODYSSEY	OI [tyg.]	ALI		PLC		LSMD [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
% zmiana stężenia cholesterolu całkowitego	12	71	-33,00 (2,4)	35	-5,20 (3,5)	-27,80 [-36,2; -19,4]	<0,0001
	24		-33,2 (2,6)		-4,8 (3,6)	-28,4 [-37,3; -19,6]	<0,0001
	52		-29,70 (3,2)		-3,10 (4,4)	-26,70 [-37,5; -15,8]	<0,0001
	78		-26,10 (3,2)		1,40 (4,6)	-27,50 [-38,6; -16,4]	<0,0001
% zmiana stężenia nie-HDL-C	12	71	-41,40 (3)	35	-6,90 (4,3)	-34,50 [-44,8; -24,1]	<0,0001
	24		-41,90 (3,1)		-6,20 (4,3)	-35,80 [-46,3; -25,3]	<0,0001
	52		-37,50 (3,8)		-2,30 (5,3)	-35,20 [-48,2; -22,2]	<0,0001
	78		-32,90 (4,0)		2,90 (5,8)	-35,80 [-49,9; -21,8]	<0,0001
% zmiana stężenia Lp (a)	12	71	-23,2 (3,6)	35	-1,5 (5,1)	-21,7 [-33,9; -9,4]	0,005
	24		-23,50 (3,7)		-8,70 (5,0)	-14,8 [-26,9; -2,7]	0,0164
	52		-33,3 (3,5)		-5,6 (5,1)	-27,7 [-39,8; -15,6]	<0,0001
	78		-23,7 (3,7)		-1,6 (5,5)	-22,1 [-35,2; -8,9]	0,001

Badanie ODYSSEY	OI [tyg.]	ALI		PLC		LSMD [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
% zmiana stężenia Apo B	12	71	-39,20 (2,6)	35	-9,00 (3,7)	<b>-30,20 [-39,2; -21,1]</b>	<0,0001
	24	69	-39 (2,7)	34	-8,7 (3,8)	<b>-30,3 [-39,7; -20,9]</b>	<0,0001
	52	71	-35,20 (3,2)	35	-1,30 (4,6)	<b>-33,90 [-45,2; -22,7]</b>	<0,0001
	78	71	-28,20 (3,5)	35	6,70 (5,1)	<b>-34,90 [-47,2; -22,5]</b>	<0,0001
% zmiana stężenie trójglicerydów	12	71	-9,4 (3,7)	35	-4,4 (5,1)	-5,1 [-17,3; 7,2]	0,4195
	24		-10,50 (3,3)		-1,90 (4,8)	-8,7 [-20,2; 2,8]	0,1386
	52		-2,6 (4,8)		4,1 (6,8)	-6,7 [-23; 9,7]	0,4243
	78		-3,7 (4,5)		8,8 (6,6)	-12,6 [-28,1; 2,9]	0,1117
% zmiana stężenia HDL-C	12		7,90 (2,4)		8,00 (3,4)	-0,10 [-8,4; 8,1]	0,9727
	24	71	7,5 (1,9)	35	3,9 (2,7)	3,7 [-2,9; 10,2]	0,2745
	52		7,40 (2,3)		-2,60 (3,3)	<b>10,00 [1,8; 18,2]</b>	0,0175
	78		8,00 (2,0)		-0,50 (2,9)	<b>8,50 [1,3; 15,7]</b>	0,0210
% zmiana stężenia Apo A1	12	69	4,6 (1,5)	34	1,1 (2,2)	3,50 [-1,72; 8,72] <sup>b</sup>	bd
	24	69	5,6 (1,5)	34	2 (2,1)	3,60 [-1,46; 8,66] <sup>b</sup>	bd

a) Wartości raportowane w badaniu;

b) Obliczenia własne.

#### 4.1.1.3. Zmiana postępowania terapeutycznego

W badaniu HIGH FH nie wykazano znamiennej statystycznie wpływu dołączenia ALI na dawkowanie dotychczasowej terapii hipolipemizującej (Tabela 8).

Tabela 8.

Zmiana postępowania terapeutycznego w populacji pacjentów z heFH i LDL-C  $\geq 160$  mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na podstawie badania HIGH FH

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Odsetek pts, u których zmniejszono dawkowanie lub wycofano LLT	bd	4,2%	2,9%	n/a	n/a	bd
Odsetek pts, u których dodano nową terapię LLT	bd	0%	2,9%	n/a	n/a	bd
Odsetek pts ze zwiększonym dawkowaniem LLT	bd	0%	0%	n/a	n/a	bd

#### 4.1.1.4. Jakość życia w skali EQ-5D

W badaniu HIGH FH nie wykazano znamiennej statystycznie wpływu dołączenia ALI na jakość życia pacjentów ocenianą wg kwestionariusza EQ-5D (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Jakość życia w skali EQ-5D w populacji pacjentów z heFH i LDL-C  $\geq 160$  mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na podstawie badania HIGH FH

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI		PLC		LSMD [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Bezwzględna zmiana jakości życia	24	64	-0,02 (0,02) <sup>b</sup>	34	-0,004 (0,03) <sup>b</sup>	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,5597
	52	53	-0,03 (0,02) <sup>b</sup>	28	-0,01 (0,03) <sup>b</sup>	-0,02 [-0,09; 0,06]	0,6424
Jakość życia w czasie	Baseline	70	0,93 (0,12)	35	0,88 (0,21)	0,05 [-0,03; 0,13] <sup>c</sup>	bd
	24	64	0,90 (0,19)	34	0,87 (0,25)	0,03 [-0,07; 0,13] <sup>c</sup>	bd
	52	53	0,88 (0,22)	28	0,88 (0,16)	0,00 [-0,08; 0,08] <sup>c</sup>	bd

Wyższy wynik oznacza lepsze samopoczucie; skalę EQ-5D opisano w Aneksie (Aneks F.2)

a) Wartości raportowane w badaniu;

b) LSM (SE);

c) Obliczenia własne.

#### 4.1.2. Analiza bezpieczeństwa

##### 4.1.2.1. TEAE ogółem

Dołączenie ALI do dotychczasowej terapii hipolipemizującej charakteryzuje się porównywalnym do PLC (dodanym do LLT) ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem (zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, *treatment emergent adverse events*, TEAE), w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu (SAE) epizodów prowadzących do przerwania terapii oraz zgonu. W grupie leczonej ALI obserwowano natomiast większą utratę pacjentów z badania ogółem, niezależnie od przyczyny (RR = 1,16 [1,03; 1,32]) (Tabela 10). Dokładna analiza danych wskazała, iż utrata w grupie pacjentów leczonych ALI związana była głównie z nieprzestrzeganiem protokołu badania.

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników przeprowadzonych metaanaliz, co może wskazywać, iż bezpieczeństwo stosowania ALI, nie zależy od wyjściowego stężenia LDL-C ani rodzaju hiperlipidemii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (D.1.2.1).

**Tabela 10.**  
TEAE ogółem w populacji pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie

Punkt końcowy	N badań	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	Th [I2% (p)]
			n/N (%)	n/N (%)			
TEAE ogółem	4	86	1694/2111	873/1067	0,98 [0,95; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0%

Punkt końcowy	N badań	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	Th [12% (p)]
			n/N (%)	n/N (%)			
			(80)	(82)			(0,42)
<b>SAE ogółem</b>	4	86	359/2111 (17)	188/1067 (18)	0,97 [0,82; 1,13]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0% (0,97)
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>	4	86	131/2111 (6)	59/1067 (6)	1,13 [0,83; 1,52]	0,01 [-0,01; 0,02]	25% (0,26)
<b>TEAE prowadzące do zgonu</b>	4	86	14/2111 (1)	10/1067 (1)	0,68 [0,32; 1,46]	-0,003 [-0,01; 0,004]	18% (0,30)
<b>Utrata z badania ogółem</b>	4	86	559/2111 (27)	245/1067 (23)	<b>1,16 [1,03; 1,32]</b>	0,04 [-0,004; 0,07]	0% (0,63)

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego (TEAE) została umieszczona w Aneksie (Aneks E).

#### 4.1.2.2. TEAE o szczególnej istotności klinicznej

Dołączenie ALI do dotychczasowej terapii hipolipemizującej charakteryzuje się porównywalnym do PLC (dodanym do LLT) ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar niedokrwienny, udar niedokrwienny niezakończony zgonem oraz niestabilną dławicę piersiową wymagającą hospitalizacji (MACE) i MACE+ poszerzonego dodatkowo o hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym i rewaskularyzację tętnic wieńcowych spowodowaną udarem. U osób leczonych ALI znacząco rzadziej raportowano natomiast zawał serca nieprowadzący do zgonu w porównaniu z PLC (RR = 0,48 [0,26; 0,88]).

Kumulacja badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia (lub pogorszenia) cukrzycy, zaburzeń neurokognitywistycznych, zaburzeń funkcjonowania wątrobowy (głównie związanych z nieprawidłowościami w aktywności enzymów wątrobowych), uogólnionych reakcji alergicznych i reakcji w miejscu podania, a także bólu mięśni i pogorszenia wyników badań laboratoryjnych. (Tabela 11).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (D.1.2.2).

Tabela 11.  
Wystąpienie TEAE specjalnego zainteresowania w populacji ogólnej

Punkt końcowy	Badanie / N badań	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	Th [12% (p)]
			n/N (%)	n/N (%)			
<b>Potwierdzone zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>							
<b>MACE</b>	2	86	31/1622 (2)	26/823 (3)	0,95 [0,14; 6,23]	0,01 [-0,06; 0,08]	52% (0,15)
<b>MACE+</b>	4	86	88/2111 (4)	44/1067 (4)	1,01 [0,71; 1,43]	0,001 [-0,01; 0,02]	0% (0,56)

Punkt końcowy	Badanie / N badań	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	Th [12% (p)]
			n/N (%)	n/N (%)			
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	4	86	1/2111 (<1)	1/1067 (<1)	0,50 [0,10; 2,48]	-0,0005 [-0,004; 0,003]	0% (0,82)
Udar niedokrwienny	4	86	10/2111 (<1)	2/1067 (<1)	1,66 [0,50; 5,47]	0,003 [-0,002; 0,008]	0% (0,82)
Zawał serca nieprowadzący do zgonu	4	86	19/2111 (1)	20/1067 (2)	<b>0,48 [0,26; 0,88]</b>	<b>NNT = 103 [53; 2139]</b>	1% (0,39)
Zgon z powodu choroby wieńcowej	4	86	7/2111 (<1)	7/1067 (<1)	0,51 [0,20; 1,31]	-0,003 [-0,009; 0,003]	0% (0,48)
Hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym	4	86	11/2111 (1)	3/1067 (<1)	1,40 [0,48; 4,11]	0,002 [-0,003; 0,007]	0% (0,96)
Rewaskularyzacja tętnic wieńcowych spowodowana udarem	4	86	57/2111 (3)	27/1067 (3)	1,06 [0,68; 1,66]	-0,002 [-0,01; 0,01]	0% (0,68)
<b>Pogorszenie lub świeża cukrzyca</b>							
Ogółem T2DM	2	86	28/1622 (2)	12/823 (2)	1,18 [0,61; 2,31]	0,003 [-0,01; 0,01]	0% (0,51)
Ogółem T1/2DM	2	86	10/489 (2)	6/244 (2)	0,83 [0,31; 2,26]	-0,004 [-0,03; 0,02]	0% (0,82)
Świeża T1/2DM	LONG TERM	86	18/994 (2)	10/509 (2)	0,92 [0,43; 1,98]	-0,00 [-0,02; 0,01]	nd
Pogorszenie T1/2DM	LONG TERM	86	72/556 (13)	38/279 (14)	0,95 [0,66; 1,37]	-0,01 [-0,06; 0,04]	nd
<b>Zdarzenia neurokognitywistyczne</b>							
Ogółem	4	86	21/2111 (1)	8/1067 (1)	1,28 [0,58; 2,81]	0,002 [-0,004; 0,009]	26% (0,54)
Amnezja	2	86	5/1662 (<1)	1/823 (<1)	1,02 [0,03; 33,84]	0,002 [-0,03; 0,03]	62% (0,1)
Stan splątania	LONG TERM	86	4/1550 (<1)	1/788 (<1)	2,03 [0,23; 18,16]	0,001 [-0,002; 0,005]	p = 0,67
Stan splątania pooperacyjnego	LONG TERM	86	1/1550 (<1)	0/788 (0)	1,53 [0,06; 37,42]	0,001 [-0,002; 0,003]	nd
Zaburzenia koncentracji	HIGH FH	86	1/72 (1)	0/35 (0)	1,48 [0,06; 35,42]	0,01 [-0,04; 0,06]	nd
Zaburzenia pamięci	LONG TERM	86	4/1550 (<1)	1/788 (<1)	2,03 [0,23; 18,16]	0,001 [-0,002; 0,005]	nd
<b>Zaburzenia funkcjonowania wątroby</b>							
Ogółem	HIGH FH	86	4/72 (6)	3/35 (9)	0,65 [0,15; 2,74]	-0,03 [-0,14; 0,08]	nd
<b>Reakcje alergiczne uogólnione</b>							
Ogółem	4	86	208/2111 (13)	98/1067 (10)	1,07 [0,85; 1,35]	0,01 [-0,01; 0,03]	0% (0,37)



Punkt końcowy	Badanie / N badań	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	Th [12% (p)]
			n/N (%)	n/N (%)			
<b>Ból mięśni</b>							
<b>Ogółem</b>	4	86	104/2111 (5)	42/1067 (4)	0,80 [0,31; 2,09]	-0,01 [-0,06; 0,04]	77% (<0,1)
<b>Reakcja w miejscu podania</b>							
<b>Ogółem</b>	4	86	156/2111 (7)	59/1067 (6)	1,33 [0,99; 1,78]	<b>NNH = 54 [27; 1161]</b>	0% (0,9)
<b>Badania laboratoryjne</b>							
↑ ALT >3x ULN	4	86	28/1553 (24)	16/779 (2)	1,06 [0,62; 1,80]	0,001 [-0,009; 0,01]	0% (0,72)
↑ kinaza kreatyninowa >3xULN	4	86	79/2061 (4)	55/1049 (5)	0,73 [0,52; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,002]	0% (0,98)

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego (MACE, zdarzenia neurokognitywne) została umieszczona w Aneksie (Aneks E).

#### 4.1.2.3. TEAE z podziałem na poszczególne zdarzenia

W odnalezionych badaniach najczęściej raportowanymi TEAE ( $\geq 20\%$  pts populacji łącznej), zgodnie z klasyfikacją układów i narządów Meddra, były zakażenia i zarażenia pasożytnicze, choroby mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, przy czym w żadnym z w/w przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Natomiast w grupie ALI w porównaniu z PLC rzadziej raportowano zawroty głowy o charakterze układowym oraz choroby ucha i błędnika. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (Tabela 12).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (D.1.2.3).

Tabela 12.  
TEAE szczegółowe w populacji ogólnej

Punkt końcowy	N badań / badanie	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	Th [12% (p)]
			n/N (%)	n/N (%)			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>							
<b>Ogółem</b>	3	86	993/2111 (47)	504/1067 (47)	1,00 [0,92; 1,08]	-0,002 [-0,04; 0,04]	0% (0,9)
<b>Grypa</b>	4	86	141/2111 (7)	63/1067 (6)	1,13 [0,84; 1,50]	0,01 [-0,01; 0,03]	7% (0,36)
<b>Zapalenie dróg moczowych</b>	4	86	115/2111 (5)	61/1067 (6)	0,95 [0,70; 1,28]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0% (0,42)

Punkt końcowy	N badań / badanie	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	Th [12% (p)]
			n/N (%)	n/N (%)			
<b>Stany ogólne i reakcje w miejscu podania</b>							
Ogółem	4	86	375/2111 (18)	195/1067 (18)	0,97 [0,83; 1,14]	- 0,01 [-0,03; 0,02]	46% (0,14)
Choroby grypopodobne	4	86	40/2111 (2)	22/1067 (2)	0,90 [0,54; 1,50]	0,002 [-0,01; 0,01]	0% (0,54)
Zmęczenie	4	86	66/2111 (3)	39/1067 (4)	0,85 [0,58; 1,25]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0% (0,5)
<b>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</b>							
Ogółem	3	86	57/2039 (3)	34/1032 (3)	0,85 [0,56; 1,28]	-0,005 [-0,018; 0,008]	0% (0,77)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>							
Ogółem	4	86	190/2111 (9)	87/1067 (8)	1,11 [0,87; 1,41]	0,01 [-0,01; 0,03]	0% (0,99)
<b>Choroby psychiatryczne</b>							
Ogółem	4	86	127/2111 (6)	83/1067 (8)	0,77 [0,59; 1,01]	-0,02 [-0,04; 0,001]	0% (0,51)
<b>Choroby układu nerwowego</b>							
Ogółem	4	86	379/2111 (18)	202/1067 (19)	0,95 [0,81; 1,11]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0% (0,72)
Ból głowy	4	86	113 /2111 (5)	61 /1067 (6)	0,93 [0,69; 1,26]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0% (0,61)
Zawroty głowy nieukładowe	4	86	70/2111 (3)	43/ 1067 (4)	0,82 [0,56; 1,18]	-0,01 [-0,02;0,01]	0% (0,56)
Zawroty głowy układowe	4	86	21/2111 (1)	24/1067 (2)	<b>0,44 [0,25; 0,79]</b>	<b>NNT = 80 [35; 389]</b>	13% (0,32)
<b>Choroby oczu</b>							
Ogółem	4	86	129/2111 (6)	61/1067 (6)	1,07 [0,80; 1,44]	0,004 [-0,01; 0,02]	0% (0,79)
<b>Choroby ucha i błędnika</b>							
Ogółem	4	86	42/2111 (2)	42/1067 (4)	<b>0,51 [0,33; 0,77]</b>	<b>NNT = 53 [31; 158]</b>	12% (0,33)
<b>Choroby serca</b>							
Ogółem	4	86	217/2111 (10)	121/1067 (11)	0,91 [0,74; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	30% (0,23)
<b>Choroby naczyńniowe</b>							
Ogółem	4	86	165/2111 (8)	101/1067 (9)	0,83 [0,65; 1,05]	-0,02 [-0,04; 0,005]	0% (0,67)
<b>Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>							
Ogółem	4	86	230/2111 (11)	129/1067 (12)	0,90 [0,74; 1,11]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0% (0,43)
Zapalenie nosogardzieli	4	86	276/2111 (13)	137/ 1067 (13)	1,02 [0,84; 1,23]	0,002 [-0,02; 0,03]	48% (0,12)

Punkt końcowy	N badań / badanie	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	Th [I2% (p)]
			n/N (%)	n/N (%)			
Zapalenie górnych dróg oddechowych	4	86	146/2111 (7)	83/1067 (8)	0,89 [0,69; 1,15]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0% (0,53)
Zapalenie oskrzeli	4	86	102/2111 (5)	53/1067 (5)	0,97 [0,70; 1,34]	0,0001 [-0,02; 0,02]	0% (0,56)
Zapalenie zatok	4	86	66/2111 (3)	31/1067 (3)	1,08 [0,71; 1,64]	0,002 [-0,01; 0,02]	0% (0,65)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>							
Ogółem	4	86	431/2111 (20)	223/1067 (21)	0,98 [0,85; 1,13]	-0,005 [-0,04; 0,03]	0% (0,92)
Biegunka	4	86	115 / 2111 (5)	54 / 1067 (5)	1,08 [0,79; 1,48]	0,004 [-0,01; 0,02]	0% (0,39)
Niestrawność	HIGH FH	86	0/72 (0)	2/35 (6)	0,1 [0,005; 2,0]	-0,06 [-0,14; 0,03]	0% (0,90)
Nudności	4	86	55/2111 (3)	37/1067 (3)	0,75 [0,50; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0% (0,90)
Wymioty	HIGH FH	86	4/72 (6)	0/35 (0)	4,44 [0,25; 80,21]	0,06 [-0,01; 0,12]	nd
<b>Choroby skóry i tkanki podskórnej</b>							
Ogółem	4	86	214/2152 (10)	101/1088 (9)	1,06 [0,85; 1,33]	0,01 [-0,02; 0,03]	0% (0,63)
Świąd	3	86	8/561 (1)	2/279 (1)	1,68 [0,41; 6,82]	0,01 [-0,01; 0,02]	0% (0,81)
<b>Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>							
Ogółem	4	86	621/2111 (29)	328/1067 (31)	0,96 [0,86; 1,07]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0% (0,82)
Ból pleców	4	86	118/2111 (6)	66/1067 (6)	0,90 [0,67; 1,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0% (0,59)
Ból stawów	3	86	110/2039 (5)	68/1032 (7)	0,82 [0,61; 1,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0% (0,53)
RZS	HIGH FH	86	0/72 (0)	2/35 (6)	0,10 [0,005; 2,00]	-0,06 [-0,14; 0,03]	nd
<b>Choroby nerek i układu moczowego</b>							
Ogółem	4	86	105/2111 (5)	59/1067 (6)	0,90 [0,66; 1,23]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0% (0,71)
<b>Choroby układu rozrodczego i piersi</b>							
Ogółem	4	86	70/2111 (3)	35/ 1067 (3)	1,01 [0,68; 1,51]	0,0004 [-0,01; 0,01]	0% (0,49)
<b>Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych</b>							
Ogółem	4	86	162/2111 (8)	74/1067 (7)	1,10 [0,85; 1,44]	0,01 [-0,01; 0,03]	19% (0,29)
↑ kwasu moczowego we krwi	HIGH FH	86	0/72 (0)	2/35 (6)	0,10 [0,005; 2,00]	-0,06 [-0,14; 0,03]	nd
<b>Zatrucia, zranienia i komplikacje okołoproceduralne</b>							
Ogółem	4	86	330/2111 (16)	166/1067 (16)	1,01 [0,85; 1,19]	0,001 [-0,03; 0,03]	0% (0,9)

## 4.2. Pacjenci leczeni LDL-aferezą

### 4.2.1. Analiza skuteczności

#### 4.2.1.1. Zmiana stężenia LDL-C

Wyniki badania ESCAPE przeprowadzonego w populacji pacjentów z heFH leczonych LDL-aferezą wskazują, iż dołączenie ALI do dotychczasowego postępowania (zamiast PLC) prowadziło do znamiennej statystycznie poprawy kontroli stężenia LDL-C już w 6. tyg. terapii, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali nadal zabiegi LDL-aferezy, a korzyść z jego stosowania utrzymywała się do końca badania, pomimo znaczącej redukcji liczby wykonywanych zabiegów w grupie ALI.

W grupie ALI w porównaniu z PLC stwierdzono znamienne statystycznie większą procentową redukcję stężenia LDL-C, co wiązało się z niższymi bezwzględnymi wartościami uśrednionego stężenia LDL-C w okresie między zabiegami. W trakcie badania wdrożenie ALI do terapii LDL-aferezą pozwalało na uzyskanie 30-procentowej uśrednionej redukcji LDL-C u większości badanych, podczas gdy efekt ten zaobserwowano jedynie u jednego pacjenta otrzymującego PLC w 6. tyg. leczenia, i nie został on potwierdzony w późniejszej ocenie. Co najmniej 50-procentową uśrednioną redukcję stężenia LDL-C w grupie ALI raportowano u 63% i 44% chorych, odpowiednio po 6. i 18. tyg. leczenia, podczas gdy tak zdefiniowany efekt nie wystąpił u żadnego z pacjentów otrzymujących PLC w całym okresie badania. (Tabela 13, Tabela 14).

W obu grupach u części pacjentów obserwowano bardzo niskie stężenie LDL-C (<25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach), przy czym obserwacje te dotyczyły głównie pomiarów wykonywanych po zabiegach LDL-aferezy. Analiza tych wyników w kontekście danych zebranych przed zabiegami wskazuje jednak, że jest to efekt przemijający i ryzyko wystąpienia niskich wartości LDL-C u pacjentów leczonych LDL-aferezą, u których włączono ALI do dotychczasowego postępowania terapeutycznego jest niewielkie (Tabela 14). Wyniki te omówiono szerzej w dyskusji (Rozdz. 11).

**Tabela 13.**  
Zmiana LDL-C w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI		PLC		LSMD [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Zmiana % LDL-C mierzona przed zabiegiem LDL-C aferezy	6	41	-53,70 (2,3)	21	1,6 (3,1)	<b>-55,30 [-63,1; -47,5]</b>	<0,0001
	18	41	-42,50 (4,7)	21	3,90 (6,3)	<b>-46,4 [-62,3; -30,5]</b>	<0,0001
	baseline	41	175 (54,6)	21	192 (68,9)	-17,00 [-50,88;16,88]	bd
Stężenie LDL-C <sup>b</sup> [mg/dl]	6	41	90 (26,2)	21	185 (24,4)	<b>-95,00 [-108,18; -81,82]</b>	bd
	18	41	110 (53,2)	21	191 (48,2)	<b>-81,00 [-107,28; -54,72]</b>	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI		PLC		LSMD [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Uśrednione w czasie stężenie LDL-C <sup>c</sup> [mg/dl]	7–18	41	92,7 (50,2)	21	146,7 (65,6)	<b>-54,0 [-81,20; -26,80]</b>	<0,0001

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie (Aneks E).

a) Wartości raportowane w badaniu;

b) Średnia (SD);

c) Analiza *post-hoc*.

Tabela 14.

Odsetek pacjentów osiągających założone stężenie LDL-C w populacji chorych z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH [95%CI]	p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)			
Odsetek pts z min 30-procentową redukcją LDL-C	6	39/41 (95)	1/21 (5)	<b>19,98 [2,95; 135,44]</b> <b>OR =144,4 [21; ∞]<sup>a</sup></b>	<b>2 [1; 2]</b>	<0,0001
	18	27/41 (66)	0/21 (0)	<b>28,81 [1,84; 450,17]</b> <b>OR =39,8 [6,3; ∞]<sup>a</sup></b>	<b>2 [2; 2]</b>	<0,0001
Odsetek pts z min 50-procentową redukcją LDL-C	6	26/41 (63)	0/21 (0)	<b>27,76 [1,77; 434,21]</b> <b>OR =48,1 [6,9; ∞]<sup>a</sup></b>	<b>2 [2; 3]</b>	<0,001
	18	18/41 (44)	0/21 (0)	<b>19,38 [1,23; 306,60]</b> <b>OR =39,8 [6,3; ∞]<sup>a</sup></b>	<b>3 [2; 4]</b>	0,0006
Odsetek pts z LDL-C <25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach	18 <sup>b</sup>	3/41 (7)	0/21 (0)	3,67 [0,20; 67,85]	0,07 [-0,04; 0,18]	bd
	18 <sup>c</sup>	23/41 (56)	4/21 (19)	<b>2,95 [1,17; 7,41]</b>	<b>NNH = 2 [1; 6]</b>	bd

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie (Aneks E).

a) Wartości raportowane w badaniu;

b) Pomiar przed zabiegiem LDL-aferezy;

c) Pomiar po zabiegu LDL-aferezy.

#### 4.2.1.2. Kontrola pozostałych parametrów lipidowych

Wyniki badania ESCAPE przeprowadzonego wśród pacjentów z heFH leczonych LDL-aferezą wskazują, iż włączenie ALI do dotychczasowego leczenia w porównaniu z PLC prowadzi do znamienych statystycznie i korzystnych klinicznie zmian profilu lipidowego. U chorych leczonych ALI w porównaniu z grupą referencyjną już po 6 tygodniach terapii dochodzi do redukcji frakcji lipidowych o potencjale aterogennym, w tym: cholesterolu całkowitego, frakcji nie-HDL-C oraz apolipoproteiny B, a zaobserwowana korzyść kliniczna utrzymywała się do końca okresu badania (18 tydz.). W trakcie badania u chorych leczonych ALI w porównaniu z PLC zaobserwowano również inne korzystne dla pacjenta zmiany parametrów lipidowych, w tym: redukcję średniego stężenia trójglicerydów w 6. tyg. leczenia, a także zwiększenie stężenia apolipoproteiny A1, będącej głównym składnikiem HDL-C o udokumentowanym działaniu antymiażdżycowym (Tabela 15).

Tabela 15.

Zmiana % stężenia parametrów lipidowych w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI		PLC		LSMD [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
% zmiana stężenia całkowitego cholesterolu	6		-36,40 (1,8)		3,10 (2,5)	<b>-39,40 [-45,6; -33,2]</b>	<0,0001
	18	41	-27,3 (3,5)	21	4,6 (4,8)	<b>-39,1 [-43,8; -20]</b>	<0,0001
% zmiana stężenia nie-HDL-C	6		-47,10 (2,1)		2,80 (2,9)	<b>-50,00 [-57,3; -42,7]</b>	<0,0001
	18	41	-35,80 (4,2)	21	4,70 (5,8)	<b>-40,40 [-54,8; -26,1]</b>	<0,0001
% zmiana stężenia Lp (a)	6		-18 (3,7)		-4 (5,1)	<b>-14,1 [-26,5; -1,7]</b>	0,026
		41	-5,00 (5,9)	21	-0,90 (8,0)	-4,1 [-23,6; 15,4]	0,68
	18	13	4,9 (bd) <sup>b</sup>	8	7,6 (bd) <sup>b</sup>	-2,7 [bd] <sup>d</sup>	bd
		23	-5,7 (bd) <sup>c</sup>	12	-3 (bd) <sup>c</sup>	-2,7 [bd] <sup>c</sup>	bd
% zmiana stężenia Apo B	6		-42,80 (2,1)		1,20 (3,0)	<b>-44,00 [-51,3; -36,6]</b>	<0,0001
	18	41	-33,5 (3,5)	21	1,8 (4,8)	<b>-35,2 [-47,3; -23,2]</b>	<0,0001
% zmiana stężenia trójglicerydów	6		-12,9 (4)		3 (5,6)	<b>-15,8 [-29,2; -2,5]</b>	0,02
	18	41	-1,40 (6,1)	21	4,20 (8,1)	-5,6 [-25,4; 14,1]	0,58
% zmiana stężenia HDL-C	6		9,20 (2,4)		4,00 (3,4)	5,20 [-3,2; 13,6]	0,22
	18	41	10,5 (3,7)	21	2,5 (5,0)	8 [-4,4; 20,5]	0,20
% zmiana stężenia Apo A1	6		4,2 (2,4)		0 (3,3)	4,2 [-3,9; 12,3]	0,30
	18	41	8,1 (2,5)	21	-0,7 (3,4)	<b>8,8 [0,4 ; 17,2]</b>	0,04

a) Wartości raportowane w badaniu;

b) U pts z wysokim ( $\geq 30$ mg/dl) wyjściowym stężeniem Lp(a);c) U pts z normalnym ( $< 30$  mg/dl) wyjściowym stężeniem Lp(a);

d) Obliczenia własne.

#### 4.2.1.3. Zmiana postępowania terapeutycznego

Pomiędzy 7. a 18. tyg. badania ponad połowa pacjentów leczonych ALI całkowicie zaprzestała stosowania LDL-aferezy, podczas gdy w grupie PLC u połowy chorych zabieg ten nadal wykonywano z częstością co najmniej 83% w stosunku do planowanej częstości zabiegu. Oszacowana różnica zaobserwowanych efektów wskazuje, iż wdrożenie ALI do terapii LDL-aferezą w porównaniu z PLC u przeciętnego pacjenta pozwoli na 75-procentową redukcję częstości zabiegów aferezy.

Tabela 16.

Zmiana postępowania terapeutycznego w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ESCAPE

Podgrupa	OI [tyg.]	ALI		PLC		Estymator Hodgesa-Lehmana dla różnicy median [95% CI]	P
		N	Mediana [zakres]	N	Mediana [zakres]		
<b>Standaryzowany współczynnik aferezy</b>							
Ogółem	7–18	41	0 [0; 100]	21	83 [42; 100]	<b>0,75 [0,67; 0,83]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	15–18	41	0 [0; 0] <sup>a</sup>	21	100 [50; 100]	<b>0,5 [0,5; 1]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Q1W	7–18	bd	Bd	bd	bd	<b>0,75 [0,58; 0,92]</b>	IS
Q2W	7–18	bd	Bd	bd	bd	<b>0,67 [0,5; 1]</b>	IS

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie (Aneks E).

a) Wg danych raportowanych w badaniu dla jednego pacjenta z grupy ALI, który przerwał badanie, imputowano wynik 1 (100%), co oznacza całkowite wykonanie planu zabiegów, dane umieszczone w tabeli badania nie odzwierciedlają tego, w przeciwieństwie do danych zaprezentowanych w formie wykresów – dopuszcza się możliwość błędnego raportowania w publikacji;

b) Dane nieopublikowane udostępnione przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o.o.;

Analiza zdychotomizowanej redukcji planowanej częstości LDL-aferez wykazała, iż w grupie ALI 63% chorych całkowicie zaprzestało przyjmowania zabiegów, podczas gdy wszyscy pacjenci otrzymujący PLC wymagali kontynuacji LDL-aferezy z różną częstotliwością. Tym samym ALI w porównaniu z PLC w sposób znamieny statystycznie zwiększał prawdopodobieństwo całkowitego zaprzestania LDL-aferezy, jak również istotnie statystycznie zwiększał odsetek chorych, u których częstość LDL-aferezy zredukowano o co najmniej 50%. (Tabela 17).

Tabela 17.

Redukcja częstości zabiegów LDL-aferezy w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Redukcja częstości LDL aferezy	OI [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
<b>100% (całkowite zaprzestanie zabiegów)</b>	7–18	26/41 (63)	0/21 (0)	<b>27,76 [1,77; 434,21]</b>	<b>NNT = 2 [2; 3]</b>	bd
<b>≥50%</b>	7–18	39/41 (93)	3/21 (14)	<b>6,66 [2,33; 19,03]</b>	<b>NNT = 2 [2; 2]</b>	bd
<b>0% (częstotliwość zabiegów zgodna z planowaną)</b>	7–18	1/41 (2)	6/21 (29)	<b>0,09 [0,01; 0,66]</b>	<b>NNT = 4 [3; 17]</b>	bd

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie (Aneks E).

#### 4.2.1.4. Jakość życia

W badaniu nie odnotowano istotnego statystycznie wpływu terapii ALI na jakość życia pacjentów z heFH poddawanych zabiegowi LDL-aferezy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 18) zaś omówiono szerzej w dyskusji (Rozdz. 11).

Tabela 18.

Zmiana jakości życia w skali WB-Q22 w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

OI [tyg.]	ALI		PLC		LSMD [95% CI]	p <sup>a</sup>
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Baseline	41	23,5 (12)	21	24,4 (11,4)	-0,90 [-7,00; 5,20] <sup>b</sup>	bd
8		1 (7,1) <sup>c</sup>		-1,5 (5,5) <sup>c</sup>	2,40 [-1,2; 5,9] <sup>a</sup>	0,19

Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia; skalę WB-Q22 opisano w Aneksie (Aneks F.1)

a) Wartość raportowana w badaniu;

b) Obliczenia własne;

c) Średnia (SE).

## 4.2.2. Analiza bezpieczeństwa

### 4.2.2.1. TEAE ogółem

Włączenie ALI do terapii LDL-aferezą charakteryzowało się podobnym do PLC (dodanym do dotychczasowej LLT) profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka występowania TEAE ogółem, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu (SAE) oraz przerwania leczenia. W trakcie badania w żadnej z grup nie stwierdzono zgonów, a ryzyko utraty z badania było porównywalne pomiędzy ramionami (Tabela 19).

Tabela 19.

TEAE ogółem w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
TEAE ogółem	18	31/41 (76)	16/21 (76)	0,99 [0,74; 1,33]	-0,01 [-0,23; 0,22]	bd
SAE ogółem	18	4/41 (10)	2/21 (10)	1,02 [0,20; 5,14]	0,002 [-0,15; 0,16]	bd
TEAE prowadzące do przerwania terapii	18	2/41 (5)	1/21 (5)	1,02 [0,10; 10,66]	0,00 [-0,11; 0,11]	bd
TEAE prowadzące do zgonu	18	0/41 (0)	0/21 (0)	n/a	n/a	bd
Utrata z badania ogółem	6	1/41 (2)	1/21 (5)	0,51 [0,03; 7,79]	-0,02 [-0,13; 0,08]	bd
	18	4/41 (10)	1/21 (5)	2,05 [0,24; 17,19]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego (TEAE) została umieszczona w Aneksie (D.1.2).

a) Pomiar przed LDL-aferezą;

b) U jednego z pacjentów odnotowano występowanie licznych SAE, w tym: zapalenia płuc, ostrego zawału serca, ostrej niewydolności oddechowej, zastoinowej niewydolności serca, sepsy oraz stenozы zastawki aorty;

c) Pomiar po zabiegu LDL-aferezy;

d) Żadnego z TEAE nie zaklasyfikowano jako ciężkie, 1 pacjent w ramieniu ALI opuścił badanie.



#### 4.2.2.2. TEAE o szczególnej istotności klinicznej

Ryzyko wystąpienia TEAE o szczególnej istotności klinicznej było porównywalne w ramieniu ALI oraz PLC. W grupie ALI stwierdzono ból mięśni u 4 pacjentów, reakcje w miejscu podania u jednego chorego oraz wzrost aktywności kinazy kreatyninowej u 3 badanych, z kolei w grupie PLC raportowano ból mięśni u jednego uczestnika badania (Tabela 20).

Tabela 20.

TEAE specjalnego zainteresowania w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
<b>Ból mięśni</b>						
Ogółem	18	4/41 (10)	1/21 (5)	2,05 [0,24; 17,19]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd
<b>Reakcja w miejscu podania</b>						
Reakcja w miejscu podania	18	1/41 (2)	0/21 (0)	1,57 [0,07; 36,99]	0,02 [-0,06; 0,11]	bd
<b>Badania laboratoryjne</b>						
↑ ALT > 3x ULN	18	0/41 (0)	0/21 (0)	n/a	n/a	bd
↑ kinaza kreatyninowa >3xULN	18	3/41 (7)	0/21 (0)	3,67 [0,20; 67,85]	0,07 [-0,03; 0,18]	bd

#### 4.2.2.3. TEAE z podziałem na poszczególne zdarzenia

Najczęstszymi zdarzeniami raportowanymi w obydwu grupach zgodnie z klasyfikacją układów i narządów Meddra były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, stany ogólne i reakcje w miejscu podania, choroby mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i choroby układu oddechowego, przy czym w żadnym z w/w przypadków, zarówno ocenianych łącznie, jak i z rozróżnieniem na poszczególne zdarzenia, nie raportowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami również w odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych o rzadszej częstości występowania (Tabela 21).

Tabela 21.

TEAE z podziałem na poszczególne zdarzenia w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
Ogółem	18	12/41 (29)	8/21 (38)	0,77 [0,37; 1,58]	-0,09 [-0,34; 0,16]	bd
<b>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</b>						

Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Ogółem</b>	18	2/41 (5)	1/21 (5)	1,02 [0,10; 10,66]	0,00 [-0,11; 0,11]	bd
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>						
<b>Ogółem</b>	18	2/41 (5)	1/21 (5)	1,02 [0,10; 10,66]	0,001 [-0,11; 0,11]	bd
<b>Choroby psychiatryczne</b>						
<b>Ogółem</b>	18	2/41 (5)	1/21 (5)	1,02 [0,10; 10,66]	0,001 [-0,11; 0,11]	bd
<b>Choroby układu nerwowego</b>						
<b>Ogółem</b>	18	7/41 (17)	1/21 (5)	3,59 [0,47; 27,25]	0,12 [-0,02; 0,27]	bd
<b>Ból głowy</b>	18	3/41 (7)	1/21 (5)	1,54 [0,17; 13,88]	0,03 [-0,10; 0,15]	bd
<b>Choroby oczu</b>						
<b>Ogółem</b>	18	0/41 (0)	1/21 (5)	0,17 [0,01; 4,11]	-0,05 [-0,16; 0,06]	bd
<b>Choroby serca</b>						
<b>Ogółem</b>	18	4/41 (10)	3/21 (14)	0,68 [0,17; 2,77]	-0,05 [-0,22; 0,13]	bd
<b>Kołatanie serca</b>	18	0/41 (0)	2/21 (10)	0,10 [0,01; 2,09]	-0,10 [-0,23; 0,04]	bd
<b>Choroby naczyniowe</b>						
<b>Ogółem</b>	18	1/41 (2)	2/21 (10)	0,26 [0,02; 2,66]	-0,07 [-0,20; 0,06]	bd
<b>Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
<b>Ogółem</b>	18	8/41 (20)	2/21 (10)	2,05 [0,48; 8,80]	0,10 [-0,07; 0,27]	bd
<b>Zapalenie górnych dróg oddechowych</b>	18	3/41 (7)	1/21 (5)	1,54 [0,17; 13,88]	0,03 [-0,10; 0,15]	bd
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	18	4/41 (10)	2/21 (10)	1,02 [0,20; 5,14]	0,002 [-0,15; 0,16]	bd
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>						
<b>Ogółem</b>	18	10/41 (24)	3/21 (14)	1,71 [0,53; 5,55]	0,10 [-0,10; 0,30]	bd
<b>Nudności</b>	18	2/41 (5)	3/21 (14)	0,34 [0,06; 1,89]	-0,09 [-0,26; 0,07]	bd
<b>Biegunka</b>	18	4/41 (10)	0/21 (0)	4,71 [0,27; 83,63]	0,10 [-0,01; 0,21]	bd
<b>Choroby skóry i tkanki podskórnej</b>						
<b>Ogółem</b>	18	4/41 (10)	1/21 (5)	2,05 [0,24; 17,19]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd
<b>Świąd</b>	18	2/41 (5)	1/21 (5)	1,02 [0,10; 10,66]	0,00 [-0,11; 0,11]	bd
<b>Choroby mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej</b>						
<b>Ogółem</b>	18	13/41 (32)	4/21 (19)	1,66 [0,62; 4,48]	0,13 [-0,09; 0,35]	bd
<b>Ból pleców</b>	18	2/41 (5)	2/21 (10)	0,51 [0,08; 3,38]	-0,05 [-0,19; 0,10]	bd
<b>Ból stawów</b>	18	3/41 (7)	2/21 (10)	0,77 [0,14; 4,25]	-0,02 [-0,17; 0,13]	bd
<b>Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych<sup>a</sup></b>						
<b>Ogółem</b>	18	5/41 (12)	3/21 (14)	0,85 [0,23; 3,23]	-0,02 [-0,20; 0,16]	bd
<b>Zatrucia, zranienia i komplikacje około proceduralne</b>						
<b>Ogółem</b>	18	8/41 (20)	3/21 (14)	1,37 [0,40; 4,62]	0,05 [-0,14; 0,24]	bd
<b>Stany ogólne i reakcje w miejscu podania</b>						

Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Ogółem</b>	18	13/41 (32)	4/21 (19)	1,66 [0,62; 4,48]	0,13 [-0,09; 0,35]	bd
<b>Zmęczenie</b>	18	6/41 (15)	2/21 (10)	1,54 [0,34; 6,97]	0,05 [-0,11; 0,22]	bd

a) W tym podwyższone ALT, nieprawidłowości w próbach wątrobowych, podwyższona fosfokinaza kreatyninowa.

## 5. ANALIZA SKUTECZNOŚCI DŁUGOTERMINOWEJ

W wyniku systematycznego przeszukania baz danych oraz obszernego przeszukania źródeł dodatkowych zidentyfikowano jedno badanie (ODYSSEY OLE; NCT01954394), którego celem jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ALI dodanego do terapii hipolipemizującej u pacjentów z heFH. Badanie to stanowi fazę przedłużoną badań ODYSSEY: FH I, FH II, HIGH FH i LONG TERM, i prowadzone jest w schemacie otwartej próby. Zakończenie badania przewidywane jest na czerwiec 2017 roku. [19]

Obecnie dostępne są częściowe wyniki opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych, w których analizie poddano 985 pacjentów z prac: ODYSSEY FHI (n=392), FHII (n=199), LONG TERM (n=318) i HIGH FH (n=76), którzy zdecydowali się kontynuować badanie. W badaniu OLE dawkowanie ALI dla pacjentów uczestniczących w badaniach FHI, FHII i LONG TERM, rozpoczęto od schematu 75 mg Q2W, niezależnie od interwencji przyjmowanej we wcześniejszym badaniu. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż dla pacjentów z badania FHI i FHII zakończenie fazy randomizowanej było równoznaczne z rozpoczęciem badania OLE, podczas gdy pacjenci z ODYSSEY LONG TERM przez 8 tyg. po zakończeniu fazy właściwej badania nie przyjmowali ALI (dawkowanie w badaniu głównym: 150 mg Q2W). Pacjenci przechodzący z badania HIGH FH rozpoczynali fazę przedłużoną od dawki 150 mg Q2W, niezależnie od przyjmowanego wcześniej leczenia. [20–22]

Charakterystyka pacjentów rozpoczynających badanie OLE w zależności od interwencji przyjmowanej we wcześniejszym badaniu została przedstawiona poniżej (Tabela 22). Pacjenci w trakcie trwania fazy przedłużonej, podobnie jak w trakcie fazy głównej, zobowiązani byli do przestrzegania diety oraz przyjmowania najwyższych możliwych tolerowanych dawek statyn. Dozwolone były także inne leki o działaniu hipolipemizującym. [20–22]

**Tabela 22.**  
Wyjściowa charakterystyka pacjentów i parametry lipidowe w badaniu ODYSSEY OLE

	PLC <sup>a</sup> → ALI 75/150 Q2W	ALI 75/150 Q2W → ALI 75/150 Q2W
Liczba pacjentów	330	655
Wiek, średnia (SD)	54,8 (11,9)	54,1 (12,1)
Odsetek mężczyzn (%)	55,2	56,2
BMI, kg/m <sup>2</sup> średnia (SD)	29,3 (5,2)	29,3 (5,1)
Odmiażdżycowe choroby sercowo-naczyniowe <sup>b</sup> , (%)	52,7	47,9
Stężenie LDL-C u pacjentów z badania FHI <sup>c</sup> , średnia	156	80
Stężenie LDL-C u pacjentów z badania FHII <sup>c</sup> , średnia	137	64
Stężenie LDL-C u pacjentów z badania LONG TERM <sup>d</sup> , średnia	168	164

	PLC <sup>a</sup> → ALI 75/150 Q2W	ALI 75/150 Q2W → ALI 75/150 Q2W
<b>Stężenie LDL-C u pacjentów z badania HIGH FH<sup>c</sup>, średnia</b>	199	121

- a) PLC w badaniach FH I, FH II, HIGH i LONG TERM,  
 b) Choroba wieńcowa, udar niedokrwienny, choroba naczyń obwodowych,  
 c) Ostatnia dostępna wartość przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu OLE,  
 d) Dzień 1. w badaniu OLE.

Średni czas leczenia ALI w badaniu ODYSSEY OLE wynosił 73,4 tygodni, z czego 95,2% pacjentów leczono przez >1 rok. Terapię przerwało 56 pacjentów (5,7%), w tym 22 pacjentów (2,2%) z powodu wystąpienia TEAE. Szczegółowa analiza danych wykazała dodatkowo, iż wystąpienie TEAE szczególnego zainteresowania było przyczyną dyskontynuacji leczenia u 3 pacjentów (odpowiednio: reakcje w miejscu podania, zdarzenia neuropoznawcze, zdarzenia powiązane z zaburzeniami pracy wątroby). [20–22]

W trakcie badania u niemal 41% pacjentów (n=372) zwiększono dawkę ALI z 75 mg Q2W do 150 mg Q2W, w większości z powodu suboptymalnego efektu terapii. Mediana czasu, po jakim następowała intensyfikacja leczenia, wynosiła 12,6 tygodnia. Średnie stężenie LDL-C przed zmianą dawki wynosiło w tej grupie 128,7 mg/dl. U 14 pacjentów konieczne było ponowne zmniejszenie dawkowania na skutek wystąpienia AE lub zbyt niskiej wartości LDL-C (Tabela 23). [20, 21]

**Tabela 23.**  
Zmiany w dawkowaniu alirokumabu w badaniu ODYSSEY OLE

Zmiany w dawkowaniu	PLC <sup>a</sup> → ALI 75/150 Q2W	ALI 75/150 Q2W → ALI 75/150 Q2W
<b>Utrzymanie dawki 75 mg Q2W, n (%)</b>	178 (58,4)	359 (59,4)
<b>Zwiększenie dawki do 150 mg Q2W, n (%)</b>	127 (41,6)	245 (40,6)
<b>Czas od podania pierwszej dawki do zmiany schematu na 150 mg Q2W, mediana (min-max), tyg.</b>	13,0 (10-76)	12,4 (10-74)
<b>Zwiększenie dawki z powodu zbyt wysokich stężeń LDL-C, n (% zwiększonych)</b>	124 (97,6)	240 (98,0)
<b>Zmniejszenie dawki ze 150 mg Q2W, n (%)</b>	8 (6,3)	6 (2,4)
<b>Czas od podania pierwszej dawki do zmiany schematu ze 150 mg Q2W na 75 mg Q2W, mediana (min-max), tyg.</b>	46,1 (36;60)	36,1 (24;76)
<b>Zmniejszenie dawki z powodu zbyt niskich stężeń LDL-C, n (% zmniejszonych)</b>	6 (75)	4 (66,7)
<b>Zmniejszenie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, n (% zmniejszonych)</b>	1 (12,5)	1 (16,7)

- a) PLC w badaniach FH I, FH II, HIGH i LONG TERM.

Średnie stężenie LDL-C w całej populacji pacjentów na początku badania OLE wynosiło 151,7mg/dl (n=972). W 48 tygodniu terapii średnia redukcja stężenia LDL-C u leczonych pacjentów wynosiła 46,9% co przekłada się na średnie stężenie LDL-C równe 79,7 mg/dl. U chorych leczonych ALI obserwowano także redukcję frakcji lipidowych o potencjale aterogennym, w tym: cholesterolu całkowitego, lipoproteiny A oraz apolipoproteiny B (Tabela 24). [21] Wyniki te potwierdzają, iż

włączenie ALI do dotychczasowego postępowania pozwala na uzyskanie istotnej redukcji stężenia LDL-C, która utrzymuje się na stałym poziomie przez cały okres trwania terapii.

**Tabela 24.**  
Zmiana stężenia LDL-C oraz pozostałych parametrów lipidowych w 48 tyg. badania ODYSSEY OLE względem wartości początkowych z badań pierwotnych

Badanie ODYSSEY OLE	Efekt
% zmiana stężenia LDL-C	-46,9%
% zmiana stężenia nie-HDL-C	-40,3%
% zmiana stężenia cholesterolu całkowitego	-29,7%
% zmiana stężenia Lp (a)	-25,6%
% zmiana stężenia Apo B	-37,5%

W trakcie trwania fazy OLE u 762 pacjentów (77,4%) odnotowano wystąpienie TEAE, z czego zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano u 140 (14,2%) osób (Tabela 25). Wartości te były zbliżone do obserwacji z badań wyjściowych. Ponadto, ryzyko zaobserwowanych zdarzeń było porównywalne u pacjentów leczonych uprzednio ALI oraz przyjmujących PLC w trakcie badań wyjściowych. Wyjątek stanowią reakcje w miejscu podania, które raportowano częściej w grupie rozpoczynającej właściwą terapię w ramach fazy OLE. U niewielkiego odsetka pacjentów odnotowano wystąpienie TEAE o charakterze neurologicznym (2%) oraz neuropoznawczym (1%). [21, 22]

**Tabela 25.**  
Podsumowanie bezpieczeństwa badania ODYSSEY OLE

Zdarzenie	PLC <sup>a</sup> → ALI 75/150 Q2W	ALI 75/150 Q2W → ALI 75/150 Q2W
TEAE ogółem	246 (74,5)	516 (7,8)
SAE wynikłe z leczenia	47 (14,2)	93 (14,2)
TEAE prowadzące do śmierci	2 (0,6)	2 (0,3)
TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia	7 (2,1)	14 (2,1)
<b>TEAE szczególnego zainteresowania</b>		
Reakcje w miejscu podania	26 (7,9)	23 (3,5)
Reakcje alergiczne lokalne i uogólnione	32 (9,7)	62 (9,5)
Zdarzenia neurologiczne	7 (2,1)	14(2,1)
Zdarzenia neuropoznawcze	5 (1,5)	5 (0,8)
Zdarzenia powiązane z ch. wątroby	8 (2,4)	24 (3,7)
Zdarzenia okulistyczne	3 (0,9)	8 (1,2)
Cukrzyca i jej komplikacje	7 (2,1)	18 (2,7)

a) PLC w badaniach FH I, FH II, HIGH i LONG TERM.

## 6. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ ALIROKUMABU

Odnaleziono jedno badanie (Shah 2017) dotyczące skuteczności praktycznej ALI oraz EVO, prowadzone w populacji 72 pacjentów z heFH i/lub CVD. Diagnozę heFH u pacjentów potwierdzano w oparciu o kryteria *The Dutch Lipid Clinics Network* lub *Simon Broome Register*, zaś CVD zdefiniowano jako: choroby tętnic szyjnych, udar mózgu lub epizod niedokrwienności w wywiadzie, choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca oraz choroba naczyń obwodowych. Oceniane interwencje stosowano jako leczenie dodane do aktualnie stosowanej terapii LLT, przy czym pacjenci nie stosowali zabiegów LDL-aferezy. Rodzaj i dawkowanie przyjmowanych leków uzależniono od początkowych wartości LDL-C (ALI 75 lub 150 mg) oraz zakresu ubezpieczenia pacjenta (EVO 140 mg). W przypadku chorych z LDL-C  $\leq 130$  mg/dl, stosowano ALI w dawce 75 mg, gdy LDL-C  $> 130$  mg/dl – ALI w dawce 150 mg. [23] Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności metodologicznej badania przedstawiono w Aneksie (odpowiednio Aneks B.2 i Aneks C.2).

Ze względu na zakres analizy w niniejszym rozdziale przedstawiono [REDACTED]

Mediana czasu trwania leczenia w tej grupie wynosiła 26 tygodni. [23]

U pacjentów przyjmujących ALI w dawce 150 mg zaobserwowano znamiennej statystycznie redukcję stężenia LDL-C na zakończenie okresu obserwacji w porównaniu z wartościami zmierzonymi przed wdrożeniem interwencji (mediana zmiany stężenia LDL-C -104 mg/dl;  $p < 0,0001$ ). Istotnej statystycznie poprawie uległy także pozostałe parametry lipidowe, w tym takie frakcje aterogenne, jak: cholesterol całkowity oraz trójglicerydy przy równoczesnym zwiększeniu stężenia HDL-C o działaniu protekcyjnym w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego. U większości pacjentów z heFH (67%) w trakcie przyjmowania ALI obserwowano co najmniej jeden pomiar świadczący o redukcji LDL-C  $< 70$  mg/dl. Wystąpienie AE raportowano u 47% leczonych ALI w dawce 150 mg, najczęściej opisywano objawy grypopodobne związane z układem mięśniowym. [23] Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28).

W opinii autorów leczenie ALI w dawce 150mg Q2W może przynieść największe korzyści u pacjentów, u których wymagana jest znaczna redukcja stężenia LDL-C, [REDACTED]

**Tabela 26.**  
Średnia zmiana parametrów lipidowych w grupie pacjentów ze średnim wyjściowym LDL-C 175 mg/dl stosujących ALI w dawce 150 mg [23]

Punkt końcowy <sup>a</sup>	Wartość początkowa (mg/dl)	Wartość na zakończenie okresu obserwacji (mg/dl)	Bezwzględna zmiana w stosunku do wartości wyjściowych (mg/dl)	% zmiana w stosunku do wartości wyjściowych
LDL-C, mediana [Q1; Q3]	175 [133; 214]	57 [49; 86]	-104 [-141; -89]; p<0,0001	-63 [-72; -56]; p<0,0001
TC, mediana [Q1; Q3]	259 [227; 294]	145 [114; 181]	-105 [-168; -83]; p<0,0001	-48 [-53; -34]; p<0,0001
TG, mediana [Q1; Q3]	160 [124; 317]	105 [76; 161]	-51 [-102; -10]; p = 0,0015	-32 [-41; -12]; p = 0,0015
HDL, mediana [Q1; Q3]	51 [40; 57]	52 [44; 65]	7 [1; 10]; p = 0,0075	11 [3; 17]; p = 0,01

Q1; Q3 – 25 i 75 percentyl

a) Dane raportowano łącznie dla 15 pts w tym 3 bez heFH.

**Tabela 27.**  
Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jeden pomiar LDL-C <70 mg/dl w grupie pacjentów ze heFH i średnim wyjściowym LDL-C 175 mg/dl stosujących ALI w dawce 150 mg [23]

Populacja	Ob. [tyg.]	ALI 150 mg n/N (%)
HeFH		2/4 (50)
HeFH+CVD	Mediana: 26	6/8 (75)
Łącznie pacjenci z heFH		8/12 (67)

**Tabela 28.**  
Działania niepożądane raportowane w grupie pacjentów ze średnim wyjściowym LDL-C 175 mg/dl stosujących ALI w dawce 150 mg [23]

Zdarzenie	Ob. [tyg.]	ALI 150 mg n (%) <sup>a</sup>
AEs		7 (47)
Zapalenie mięśni [objawy grypopodobne]		5 (33)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	Mediana: 26	1 (7)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia		1 (7)
Ból głowy, pogorszenie nastroju		1 (7)
Objawy ze strony przewodu pokarmowego		1 (7)

a) Dane raportowano łącznie dla 15 pts w tym 3 bez heFH.



## 7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 15 opracowań wtórnych opisujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo inhibitorów PCSK9 w populacji pacjentów z heFH (Tabela 29). W zakwalifikowanych pracach wyniki dla ALI i EVO bardzo często analizowano łącznie.

Szczegółowa analiza danych prezentowanych przez autorów odnalezionych prac wskazuje, iż zastosowanie inhibitorów PCSK9, jako terapii dodanej do dotychczasowego postępowania, prowadzi do znacznej redukcji LDL-C w porównaniu z terapią statynami oraz innymi złożonymi schematami LLT, poprawie ulegają także pozostałe parametry lipidowe. Autorzy opracowań wtórnych wskazują także, iż profil bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9 jest zbliżony do PLC (dodanym do dotychczasowej LLT). W niektórych z odnalezionych prac podjęto próbę oceny inhibitorów PCSK9 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak brak ukierunkowania badań pierwotnych na ten typ punktów końcowych powoduje, iż prezentowane wyniki obarczone są dużą niepewnością.

Wnioski odnalezionych opracowań zgodne są z wnioskami płynącymi z niniejszej analizy.

Tabela 29.  
Wyniki opracowań wtórnych

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Bernocchi 2017 [24]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FH  <b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Medline, EMBASE (do 08.09.2016)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT  <b>Analiza danych:</b> ilościowa  <b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 1/11</p>	PCSK9 vs EZE/PLC ALI EVO	29 RCT / 15838	Średnia zmiana stężenia LDL-C	Zaobserwowano istotną redukcję stężenia LDL-C podczas leczenia inhibitorami PCSK9 w porównaniu do PLC (-57,58%) i EZE (-38,49%). Średnia redukcja stężenia LDL-C w przypadku leczenia ALI wynosiła -51,71%.
Gouni-Berthold 2016 [25]	<p><b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci z podwyższonym stężeniem LDL-C w zależności od ryzyka CVD  <b>Przeszukane bazy:</b> Medline (PubMed) i EMBASE (od 1.01.2005 do 20.10.2015)  International Symposium on Atherosclerosis, American College of Cardiology, American Diabetes Association, American Heart Association, European Atherosclerosis Society, European Association for the Study of Diabetes, European Society of Cardiology and the National Lipid Association  (od 16.11.2012 do 16.11.2015)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> Badania III fazy (RCT/ nRCT)  <b>Analiza danych:</b> Jakościowa  <b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 3/11</p>	EVO vs PLC ALI vs PLC  U pts leczonych statynami ± EZE ± inne LLT	21 (12 ALI i 9 EVO) / >10 000 pacjentów ogółem	% pts z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających LDL-C na poziomie <70 mg/dl  % pts z wysokim ryzykiem CVD osiągających LDL-C <100 mg/dl  AE, SAE, śmiertelność, główne AE	<p>Wszystkie włączone badania wskazują na szybką i długotrwałą redukcję LDL-C podczas stosowania inhibitorów PCSK9.  W badaniach założone stężenie LDL-C osiągało do 87% pacjentów leczonych ALI oraz do 98% pacjentów leczonych EVO.  Oba inhibitory były skuteczne i dobrze tolerowane, zarówno w populacji ogólnej osób z hipercholesterolemią, jak i w podgrupie chorych z T2DM.  ALI posiada zbliżony do PLC profil bezpieczeństwa, z wyjątkiem reakcji w miejscu podania, które częściej występowały w grupie ALI.  Terapia inhibitorami PCSK9, w skojarzeniu z LLT lub w monoterapii u pts z nietolerancją statyn, może być opcją terapeutyczną umożliwiającą osiągnięcie celów terapeutycznych wśród pts z wysokim ryzykiem CVD.</p>
Gupta 2016 [26]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z hipercholesterolemią  <b>Przeszukane bazy:</b> Pubmed, EMBASE (do 2016 r)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT I, II i III fazy  <b>Analiza danych:</b> jakościowa  <b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 2/11</p>	ALI EVO BOC	22 RCT / bd	Redukcja stężenia LDL-C Śmiertelność Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Inhibitory PCSK9 przyczyniają się do znacznej redukcji LDL-C (do -70%) w porównaniu z terapią statynami. Dodatkowo odnotowuje się redukcję stężenia całkowitego cholesterolu (26–38%), Apo B (34–52%), trójglicerydów (12–26%), Lp(a) (15–31%).

Autor	Metodyka	Oceniene interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Kołodziejczak 2016 [27]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z hipercholesterolemią o różnym wyjściowym ryzyku zdarzeń neuropoznawczych</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline, Cochrane Central, EMBASE, ClinicalTrials.gov, Clinical Trial Results (clinicaltrialresults.org), PCSK9 Education and Research Forum, American College of Cardiology, sprawozdania z konferencji (do 4.01.2016)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, II i III fazy raportujące zgony lub AE o charakterze neuropoznawczym</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 4/11</p>	Inhibitory PCSK9 vs PLC	5 RCT / 5 116 pacjentów	Wystąpienie zaburzeń neuropoznawczych Śmiertelność	Terapia inhibitorami PCSK9 nie zwiększa częstości występowania TEAE o charakterze neuropoznawczym (OR = 1,54 [0,46; 5,18], p=0,48). Redukcja śmiertelności związana z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 jest tym większa, im wyższe ryzyko wyjściowe CVD.
Li 2015 [28]	<p><b>Populacja docelowa:</b> hipercholesterolemia rodzinna i nabyta</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Cochrane Library, Medline (PubMed), EMBASE (do 19.03.2015), ClinicalTrials.gov</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT z OI &gt; 8 tyg.</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 8/11</p>	Inh. PCSK9 (ALI/EVO/BOC) vs PLC U pts leczonych statynami ± EZE	20 RCT / 9 880 pacjentów	Średnia zmiana stężenia: • LDL-C • HDL-C • TG • TC • Lp(a) • Apo A1 TEAE, SAE TE, utrata z badania	Dodanie inhibitorów PCSK9 do aktualnego leczenia prowadzi do IS redukcji stężenia LDL-C (-65,3%), cholesterolu całkowitego (-60,0%), ApoB (-41,0%), trójglicerydów (-12,2%) oraz znamiennego wzrostu stężenia HDL (3,4%) i Apo A1 (6,8%) w porównaniu z placebo (p<0,00001). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do TEAE i SAE oraz utraty z badania (p> 0,05). Autorzy wnioskują, że terapia inhibitorami PCSK9 cechuje się doskonałą skutecznością w odniesieniu do redukcji stężeń parametrów lipidowych u pacjentów z rodzinną lub nabytą hipercholesterolemią.
Li 2016 [29]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z he/hoFH</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Clinical Trial Results (do 30.11.2015)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT II i III fazy</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 5/11</p>	ALI vs PLC EVO vs PLC U pts. leczonych statynami ± EZE ± inne LLT	8 RCT / 1 875 pacjentów <u>1 330</u> <u>pacjentów</u> <u>leczonych</u> <u>ALI</u>	Średnia zmiana stężenia: • LDL-C • HDL-C • TG • Lp(a) • Apo A1 / B AE, SAE, wzrost ALT / AST	Dodanie inhibitorów PCSK9 do aktualnego leczenia prowadzi do IS redukcji stężenia LDL-C (-48,5%), całkowitego cholesterolu (-31,1%), Lp(a) (-20,4%), ApoB (-36,3%) oraz znamiennego wzrostu stężenia HDL (6,3%) i Apo A1 (4,7%) w porównaniu z PLC. Analiza warstwowa wykazała zbliżoną skuteczność ALI oraz EVO. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do TEAE i SAE oraz utraty z badania (p> 0,05). Autorzy wnioskują, że terapia z użyciem inhibitorów PCSK9 może być skuteczną i bezpieczną opcją w leczeniu pacjentów z FH.

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Lipiński 2016 [30]	<p><b>Populacja docelowa:</b> hipercholesterolemia pierwotna</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline (PubMed), Cochraine Central, ClinicalTrials.gov (04.2004-03.2015)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT II i III fazy</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 2/11</p>	<p>Inh. PCSK9 vs PLC / EZE</p>	<p>17 RCT / 13 083 pacjentów</p>	<p>Średnia zmiana stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-C</li> <li>• HDL-C</li> <li>• TG</li> <li>• TC</li> <li>• Lp(a)</li> <li>• Apo A1</li> </ul> <p>Śmiertelność, AE w tym AE neuropoznaczne.</p>	<p>Dodanie inhibitorów PCSK9 do aktualnego leczenia prowadzi do IS redukcji stężenia LDL-C (-57,0%), całkowitego cholesterolu (-35,8%), Apo B (-46,0%), Lp(a) (-24,3%) oraz znamiennego wzrostu stężenia HDL (6,4) i Apo A1 (4,4%).</p> <p>Co więcej u pts. leczonych inhibitorami PCSK9 w porównaniu z terapią EZE odnotowano istotny statystycznie spadek stężenia LDL-C (-36,1%), cholesterolu całkowitego (-20,2%), Apo B (-29,6%), Lp(a) (- 22,4%) przy równoczesnym znamienym wzroście stężenia HDL (6,9%) i Apo A1 (5,5).</p> <p>Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności ogółem (OR: 0,43; p=0,01).</p> <p>ALI posiada zbliżony do PLC profil bezpieczeństwa, z wyjątkiem podwyższonego ryzyka wystąpienia neuropoznacznych zdarzeń niepożądanych (OR: 2,34; p=0,02) u pacjentów leczonych ALI.</p> <p>Autorzy wskazują, że terapia inhibitorami PCSK9 może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną u osób z nietolerancją statyn lub u pts nie odpowiadających na terapię LLT.</p>
McDonagh 2016 [31]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z hipercholesterolemią</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline Ovid (do połowy września 2015), Cochrane Library (2009–2015), Scopus (2010–2015), ClinicalTrials.gov</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 6/11</p>	<p>EVO vs PLC ALI vs PLC</p> <p>U pts leczonych LLT</p>	<p>17 badań / 19 274</p>	<p>Oszacowanie efektywności i bezpieczeństwa</p>	<p>W podgrupie pacjentów z heFH i z wysokim ryzykiem CVD, którzy nie osiągnęli założonego stężenia LDL-C, wprowadzenie ALI (75/150 mg Q2W) pozwoliło na redukcję LDL-C (od -8 do -67%) oraz wzrost HDL (6–12%).</p> <p>ALI posiada zbliżony do PLC profil bezpieczeństwa. Nie wykazano korzyści przy ocenie redukcji ryzyka CVD oraz działań niepożądanych</p> <p>Autorzy wskazują, że terapia ALI jest szczególnie skuteczna u pts z wysokim ryzykiem CVD, nieosiągających celu terapeutycznego w postaci docelowego stężenia LDL-C.</p>
Mueller 2016 [32]	<p><b>Populacja docelowa:</b> hipercholesterolemia z wykluczeniem hoFH</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline, Scopus (1966–05.2016)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, III fazy</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 2/11</p>	<p>EVO vs PLC ALI vs PLC</p> <p>U pts leczonych ± statynami ± EZE ± LLT</p>	<p>12 RCT / bd</p>	<p>Oszacowanie efektywności i bezpieczeństwa</p>	<p>U pts leczonych inh. PCSK9 wykazano znaczącą redukcję stężenia LDL-C.</p> <p>Autorzy wnioskują, że inh. PCSK9 mogą być skutecznym lekiem dodawanym do standardowej terapii lub zwłaszcza u pacjentów nietolerujących statyn.</p> <p>Ze względu na brak dowodów naukowych odnośnie do wpływu inh. PCSK9 na układ sercowo-naczyniowy, statyny powinny pozostać lekami pierwszego wyboru w leczeniu hipercholesterolemii.</p>

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Navarese 2015 [33]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z hipercholesterolemią</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, Cochrane Central, Google Scholar, EMBASE, TCTMD, EuroPCR, ClinicalTrials.gov, Clinical Trial Results, PCSK9 Education and Research Forum, American College of Cardiology Website, sprawozdania z konferencji (do 4.04.5015)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, II i III fazy</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 9/11</p>	<p>Inh. PCSK9 vs PLC / EZE</p> <p>U pts leczonych statynami</p>	<p>24 RCT / 10 159 pacjentów</p> <p>12 badań ALI</p>	<p>Śmiertelność ogółem i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, AE (w tym zawał, niestabilna dławica piersiowa, wzrost kinazy keratynowej), SAE</p> <p>Średnia zmiana stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-C</li> <li>• HDL-C</li> <li>• TG</li> <li>• TC</li> <li>• Lp(a)</li> <li>• Apo A1</li> </ul>	<p>Terapia z wykorzystaniem inh. PCSK9 w porównaniu z grupą kontrolną prowadzi do redukcji szansy zgonu ogółem (OR: 0,45; p=0,015), IS zmniejszenia wskaźnika zapadalności na zawał mięśnia sercowego (OR: 0,49; p=0,030) oraz mniejszego spadku stężenia kinazy kreatyninowej w osoczu (OR: 0,72%; p=0,026) w porównaniu z grupą kontrolną.</p> <p>Dodanie inhibitorów PCSK9 do aktualnego leczenia prowadzi do IS redukcji stężenia LDL-C (-58,8%), cholesterolu całkowitego (-39,0%); Lp(a) (-28,0%) oraz zmiennego wzrostu stężenia HDL (6,1%;) w porównaniu z PLC.</p> <p>W porównaniu z EZE również odnotowano IS spadek stężenia LDL-C (-36,2%), cholesterolu całkowitego (-39,0%), Lp(a) (-24,1%;) oraz wzrost HDL (6,8%).</p> <p>Skuteczność ALI w dawce 75mg Q2W oraz w dawce 150mg Q2W uznano za porównywalne.</p> <p>Inh PCSK9 posiadają zbliżony do PLC profil bezpieczeństwa. Nie odnotowano zwiększonej częstości występowania SAE.</p> <p>Autorzy wnioskują iż leczenie inhibitorami PCSK9 jest terapią skuteczną i bezpieczną u pacjentów z dyslipidemią.</p>
Peng 2016 [34]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z hipercholesterolemią (LDL-C <math>\geq</math>75mg / dl) leczeni statynami <math>\pm</math> ezetymib</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline (PubMed), EMBASE, Google Scholar, Web of Science, Scopus (2012–2015)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT II i III fazy</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 6/11</p>	<p>ALI vs PLC EVO vs PLC</p> <p>U pts leczonych statynami <math>\pm</math> EZE</p>	<p>12 badań / 4 909 pacjentów</p> <p>4 264 pacjentów leczonych ALI</p>	<p>Średnia zmiana stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-C</li> <li>• HDL-C</li> <li>• TC</li> <li>• Apo A1 / B</li> </ul> <p>AE, SAE, śmiertelność</p>	<p>Dodanie inhibitorów PCSK9 do aktualnego leczenia prowadzi do IS redukcji stężenia LDL-C (-51,5%), oraz cholesterolu całkowitego (-28,4%), ApoB (-40,8%), trójglicerydów (-16,6%), oraz wzrostu HDL (8%) i Apo A1 (5,4%) w porównaniu z PLC (p&lt;0,00001). Wg autorów przeglądu zarówno ALI, jak i EVO wykazują zbliżoną skuteczność.</p> <p>Nie odnotowano różnicy w częstości występowania AE dla porównania inhibitorów PCSK9 z PLC, nie odnotowano także żadnych SAE związanych z terapią.</p> <p>Autorzy wnioskują, że u pacjentów dorosłych z heFH lub dyslipidemią terapia inhibitorami PCSK9 w skojarzeniu ze statynami może prowadzić do osiągnięcia celu terapeutycznego w postaci obniżenia stężenia LDL-C do wartości rekomendowanych.</p>

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Qian 2017 [35]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FH  <b>Przeszukane bazy:</b> EMBASE, PubMed, Cochrane (2012-2015)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT  <b>Analiza danych:</b> ilościowa  <b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 6/11</p>	ALI vs PLC EVO vs PLC	15 RCT / 4288	<p>Średnia zmiana stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-C</li> <li>• TC</li> <li>• TG</li> <li>• Lp(a)</li> </ul>	<p>Zaobserwowano istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C w grupie przyjmującej ALI 150 mg w porównaniu do PLC (-58,79%, p&lt;0,00001) oraz EZE (-30,4%, p&lt;0,00001).  Nie odnotowano różnicy w częstości występowania AE oraz SAE dla porównania ALI z PLC.</p>
Schmidt 2017 [36]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z/bez CVD oraz z/bez hipercholesterolemią  <b>Przeszukane bazy:</b> EMBASE, PubMed, Cochrane, Web of Science, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, (do maja 2016)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT  <b>Analiza danych:</b> ilościowa  <b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 11/11</p>	PCSK9 vs PLC/ EZE / EZE+statyny	20 RCT / 67237	<p>średnia zmiana stężenia oraz średnia zmiana (MD):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TC</li> <li>• LDL-C</li> <li>• TG</li> <li>• HDL-C</li> <li>• ApoA1</li> <li>• ApoB</li> <li>• Lp(a)</li> </ul> <p>Złożony wskaźnik CVD, Śmiertelność, AEs, HbA1c, QoL</p>	<p>W 6. miesięcznym horyzoncie czasowym zaobserwowano istotną redukcję stężenia LDL-C podczas leczenia inhibitorami PCSK9 w porównaniu do PLC (-54%), EZE+statynami (-39%) oraz EZE w monoterapii (-30%).  U pacjentów przyjmujących inh. PCSK9 prawdopodobieństwo wystąpienia CVD jest wyraźnie niższe (OR = 0,86 [0,80; 0,92]) dla okresu obserwacji ≥6 miesięcy przy porównywalnej śmiertelności pomiędzy ocenianymi grupami i nieznacznie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia AEs (OR 1,08 [1,04-1,12] względem PLC dodanego do aktualnej LLT).</p>
Soomro 2016 [37]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FH  <b>Przeszukane bazy:</b> Medline (PubMed) (bd)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT  <b>Analiza danych:</b> Ilościowa  <b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 2/11</p>	EVO vs PLC ALI vs PLC  U pts leczonych LLT	6 RCT / 1361 pacjentów	<p>SAE</p> <p>Średnia zmiana stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-C</li> <li>• HDL-C</li> </ul>	<p>ALI prowadził do spadku stężenia LDL-C (-39,5%) oraz wzrostu HDL-C (6,7%) u pacjentów z FH.  Podobnie u pts leczonych EVO odnotowano spadek stężenia LDL-C (-49,9%) oraz wzrost HDL-C (6,6%).  Ryzyko wystąpienia SAE wśród pacjentów leczonych ALI wynosi RR = 2,54 (p=0,0002).</p>

Autor	Metodyka	Oceniene interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Zhang 2015 [38]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z hipercholesterolemią</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Central (do 6.10.2014 r). Sprawozdania z konferencji American Heart Association (do 20.11.2014)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 9/11</p>	<p>EVO vs PLC ALI vs PLC</p> <p>U pts leczonych + statynami ± EZE ± LLT</p>	25 RCT /~12 200 pacjentów	<p>AE, śmiertelność</p> <p>Średnia zmiana stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-C</li> <li>• HDL-C</li> <li>• TG</li> <li>• TC</li> <li>• Lp(a)</li> <li>• Apo A1</li> </ul>	<p>ALI w zależności od dawkowania (50-150mg Q2W vs 150-300 mg Q4W vs 75-150 Q2W) w porównaniu z PLC prowadziło odpowiednio do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ spadku stężenia LDL-C o -52,6 % i -32,2% i -29,2%</li> <li>○ spadku stężenia cholesterolu całkowitego o -34,5% i -21,1% i -18,7%,</li> <li>○ spadku stężenia nie-HDL o - 45,8% i -28,5% i -25,9%,</li> <li>○ spadku stężenia ApoB o -44,8% i -25,2% i -25,3%,</li> <li>○ wzrostu stężenia HDL 8%, 7,4%, 4,4%.</li> </ul> <p>Stosowanie ALI zmniejszyło ryzyko względne zgonu w porównaniu z PLC (RR= 0,43; p=0,04).</p> <p>Inh. PCVSK9 posiadają zbliżony do PLC profil bezpieczeństwa, z wyjątkiem wyższego ryzyka wystąpienia odczynu w miejscu wstrzyknięcia (RR = 1,48; p=0,024)</p> <p>W porównaniu z EZE nie odnotowano IS różnic w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii.</p> <p>Autorzy wnioskują, iż zarówno ALI jak i EVE stanowią bezpieczną i dobrze tolerowaną przez pacjentów terapię dyslipidemii.</p>

## 8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 8.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji alirokumab (preparat Praluent) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ALI (stan na dzień: 30.05.2017 r.).

Na stronie EMA odnaleziono informację, że ALI objęty jest dodatkowym monitoringiem bezpieczeństwa jak wszystkie nowe leki biologiczne, zgodnie z dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 15 grudnia 2010. [39]



## 9. WNIOSKI KOŃCOWE

### 9.1. Ocena skuteczności terapii

Wyniki odnalezionych dowodów naukowych w sposób jednoznaczny wskazują, iż intensyfikacja leczenia, polegająca na dołączeniu ALI do dotychczasowej terapii hipolipemizującej u pacjentów z heFH i wysokim stężeniem LDL-C, prowadzi do znamiennej poprawy kontroli choroby. Korzyść kliniczną z wdrożenia ALI stwierdzono zarówno u pacjentów leczonych dotąd jedynie z wykorzystaniem leków hipolipemizujących, jak i u chorych poddawanych również zabiegom LDL-aferezy.

**Włączenie ALI do dotychczasowej farmakoterapii hipolipemizującej** prowadzi do szybkiej i znaczącej redukcji stężenia LDL-C, która następnie utrzymuje się w ciągu dalszego okresu leczenia.

■ Ponadto, w porównaniu z PLC, wdrożenie ALI w znamiennej statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania rekomendowanego przez wytyczne praktyki klinicznej celu terapii w postaci redukcji stężenia LDL-C <100 mg/dl lub <70mg/dl w zależności od wyjściowego ryzyka CV, a także w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania ≥50-procentowej redukcji stężenia LDL-C lub redukcji stężenia LDL-C poniżej 70 mg/dl. Dodatkowo, ALI w porównaniu z PLC prowadził do korzystnych dla pacjenta zmian profilu lipidowego, przyczyniając się do znamiennego statystycznie i trwałego obniżenia stężenia frakcji lipidowych o potencjale aterogennym, w tym: cholesterolu całkowitego, frakcji nie-HDL-C, lipoproteiny A oraz apolipoproteiny B, przy równoczesnym zwiększeniu stężenia HDL-C o działaniu protekcyjnym w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego.

U pacjentów leczonych dotychczas wyłącznie z wykorzystaniem leków hipolipemizujących dodanie ALI w porównaniu z PLC prowadziło do niewielkiego zwiększenia odsetka chorych, u których zmniejszono dawkowanie lub zaprzestano podawania innych leków LLT, a także zapobiegało konieczności intensyfikacji leczenia hipolipemizującego poprzez dodanie kolejnych leków, przy czym zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie uzyskały istotności statystycznej. Ponadto, intensyfikacja leczenia z wykorzystaniem ALI nie wpływała na jakość życia względem chorych otrzymujących PLC.

**U chorych poddawanych zabiegom LDL-aferezy wdrożenie ALI**, podobnie jak u chorych leczonych wyłącznie farmakologicznie, przyczynia się do lepszego niż w grupie PLC wyrównania hipercholesterolemii, wyrażonego znamiennej statystycznie większą redukcją stężenia LDL-C oraz zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania docelowej, co najmniej 50-procentowej redukcji tego

parametru. Dodatkowo, włączenie ALI zamiast PLC do terapii z wykorzystaniem LDL-aferezy u przeciętnego chorego pozwala na redukcję częstości zabiegów o 75% oraz znacząco zwiększa prawdopodobieństwo spełnienia kryteriów umożliwiających całkowite zaprzestanie prowadzenia zabiegów (63% vs 0%).

Podobnie jak w przypadku osób leczonych wyłącznie farmakologicznie, dołączenie ALI do leczenia opartego na LDL-aferezie nie wpływa na jakość życia chorych.

Ograniczone dowody odnoszące się do długookresowej kontynuacji leczenia wskazują, iż obserwowana w badaniach randomizowanych redukcja stężenia LDL-C po wdrożeniu ALI utrzymuje się w czasie, przy czym konieczna jest regularność w przyjmowaniu leku oraz odpowiednie dawkowanie. ALI stanowi terapię mogąca przynieść szczególnie wysoką korzyść kliniczną u pacjentów, z bardzo wysokim stężeniem LDL-C, u których wymagana jest znaczna redukcja stężenia LDL-C, co potwierdzają wyniki, badania prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 30.  
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności

PK	Pacjenci leczeni wyłącznie farmakologicznie				Pacjenci już leczeni LDL-aferezą			
	OI [tyg.]	N badań	Porównanie [95% CI]	p	OI [tyg.]	N badań	Porównanie [95% CI]	p
<b>Zmiana stężenia LDL-C</b>								
% zmiana stężenia LDL-C	24	4	-49,51 [-59,01; -40,00]	<0,0001	6	1	-55,30 [-63,1; -47,5]	<0,0001
	78	1	-39,00 [-54,6; -23,5]	<0,0001	18	1	-46,4 [-62,3; -30,5]	<0,0001
Bezwzględna zmiana stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych	24	1	-75,3 [-98,4; -52,2]	<0,0001	–	–	–	–
<b>Odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny</b>								
Odsetek pts z ≥30% redukcją LDL-C	–	–	–	–	18	1	28,81 [1,84; 450,17] NNT = 2 [2; 2]	<0,0001
Odsetek pts z ≥50% redukcją LDL-C	78	1	6,41 [2,13; 19,30] NNT = 3 [2; 4]	bd	18	1	19,38 [1,23; 306,60] NNT = 3 [2; 4]	<0,001
Odsetek pts osiągających LDL-C <70 mg/dl	24	1	11,34 [1,60; 80,55] NNT =4 [3; 6]	bd	–	–	–	–
Odsetek pts osiągających LDL-C <100 mg/dl lub <70 mg/dl	24	1	7,15 [1,81; 28,26] NNT =3 [3; 5]	0,0016	–	–	–	–
Odsetek pts osiągających LDL-C <100 mg/dl	24	1	4,93 [1,92; 12,68] NNT =3 [2; 4]	<0,0001	–	–	–	–
<b>Kontrola pozostałych parametrów lipidowych</b>								
% zmiana stężenia całkowitego cholesterolu	24	1	-28,4 [-37,3; -19,6]	<0,0001	18	1	-39,40 [-45,6; -33,2]	<0,0001
	78	1	-27,50 [-38,6; -16,4]	<0,0001	6	1	-39,1 [-43,8; -20]	<0,0001
% zmiana stężenia nie HDL-C	24	1	35,80 [-46,3; -25,3]	<0,0001	6	1	-50,00 [-57,3; -42,7]	<0,0001
	78	1	-35,80 [-49,9; -21,8]	<0,0001	18	1	-40,40 [-54,8; -26,1]	<0,0001
% zmiana Lp(a)	24	1	-14,8 [-26,9; -2,7]	0,02	18	1	-14,1 [-26,5; -1,7]	0,026
	78	1	-22,1 [-35,2; -8,9]	0,001	6	1	-4,1 [-23,6; 15,4]	0,68

PK	Pacjenci leczeni wyłącznie farmakologicznie				Pacjenci już leczeni LDL-aferezą			
	OI [tyg.]	N badań	Porównanie [95% CI]	p	OI [tyg.]	N badań	Porównanie [95% CI]	p
% zmiana stężenia Apo B	24	1	<b>-30,3 [-39,7; -20,9]</b>	<0,0001	6	1	<b>-44,00 [-51,3; -36,6]</b>	<0,0001
	78	1	<b>-34,90 [-47,2; -22,5]</b>	<0,0001	18	1	<b>-35,2 [-47,3; -23,2]</b>	<0,0001
% zmiana trójglicerydów	24	1	-8,7 [-20,2; 2,8]	0,1386	18	1	<b>-15,8 [-29,2; -2,5]</b>	0,02
	78	1	-12,6 [-28,1; 2,9]	0,1117	6	1	-5,6 [-25,4; 14,1]	0,58
% zmiana HDL-C	24	1	3,7 [-2,9; 10,2]	0,27	18	1	5,20 [-3,2; 13,6]	0,22
	78	1	<b>8,50 [1,3; 15,7]</b>	0,021	6	1	8 [-4,4; 20,5]	0,20
% zmiana stężenia Apo A1	24	1	3,60 [-1,46; 8,66]	bd	6	1	<b>4,2 [0,4 ; 17,2]</b>	0,04
	-	-	-	-	18	1	8,8 [-3,9 ; 12,3]	0,3
<b>Zmiana postępowania terapeutycznego</b>								
Redukcja terapii LLT	bd	4	<b>0-4,2% vs 0-2,9%</b>	NS	-	-	-	-
Redukcja aferez o min. 50%	-	-	-	-	7-18	1	<b>6,66 [2,33; 19,03]</b> NNT =2 [2;2]	bd
Standaryzowany współczynnik aferezy	-	-	-	-	7-18	1	<b>Mediana 0,75 [0,67; 0,83]</b>	<0,0001
<b>Jakość życia</b>								
Jakość życia	24	1	EQ5D -0,02 [-0,08; 0,04]	0,56	18	1	WB-Q22 2,40 [-1,2; 5,9]	0,19

## 9.2. Profil bezpieczeństwa terapii

ALI posiada korzystny, porównywalny z PLC profil bezpieczeństwa. Zarówno w populacji pacjentów leczonych farmakologicznie, jak i u chorych poddawanych również LDL-aferezie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem PLC w odniesieniu do ryzyka występowania TEAE, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu oraz TEAE o szczególnej istotności klinicznej dla ocenianego problemu zdrowotnego, w tym: reakcji alergicznych, reakcji miejscowych, zaburzeń neurokognitywnych. Wyniki przedstawione w fazie przedłużonej badań wskazują, iż ewentualny wzrost ryzyka reakcji w miejscu podania następuje najczęściej na początku terapii. W analizowanych badaniach nie odnotowano także różnic w odniesieniu do pozostałych analizowanych zdarzeń.

Tabela 31.  
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy bezpieczeństwa

PK	Populacja I pacjenci leczeni wyłącznie farmakologicznie				Populacja II pacjenci leczeni LDL-aferezą			
	OI [tyg.]	N badań	RR [95% CI]	p	OI [tyg.]	N badań	RR [95% CI]	p
<b>TEAE ogółem</b>								
<b>AE ogółem</b>	86	4	0,98 [0,95; 1,02]	0,30	18	1	0,99 [0,74; 1,33]	bd
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	86	4	1,13 [0,83; 1,52]	0,44	18	1	1,02 [0,10; 10,66]	bd
<b>AE prowadzące do zgonu</b>	86	4	0,68 [0,32; 1,46]	0,37	18	1	0 vs 0	bd
<b>SAE</b>	86	4	0,97 [0,82; 1,13]	0,66	18	1	1,02 [0,20; 5,14]	bd
<b>Utrata z badania ogółem</b>	86	4	<b>1,16 [1,03; 1,32]</b>	0,03	18	1	2,05 [0,24; 17,19]	0,35
<b>TEAE o szczególnej istotności klinicznej</b>								
<b>MACE</b>	86	2	0,95 [0,14; 6,23]	>0,05	–	–	–	–
<b>MACE+</b>	86	4	1,01 [0,71; 1,43]	0,94	–	–	–	–
<b>Reakcje alergiczne uogólnione</b>	86	4	1,07 [0,85; 1,35]	0,54	–	–	–	–
<b>Stany ogólne i reakcje w miejscu podania</b>	86	4	<b>1,33 [0,99; 1,78] NNH = 54 [27; 1161]</b>	0,05	18	1	1,57 [0,07; 36,99]	bd
<b>Zdarzenia neurokognitywistyczne</b>	86	4	1,28 [0,58; 2,81]	0,54	–	–	–	–
<b>Pogorszenie lub wykrycie cukrzycy T2DM</b>	86	2	1,18 [0,61; 2,31]	0,62	–	–	–	–

## 10. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

[REDACTED]

■ W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również badania (ODYSSEY FHI oraz FHII) u chorych z heFH, w których pacjenci rozpoczęli przyjmowanie ocenianej interwencji od dawki niższej niż wnioskowana (75 mg Q2W). Po 12 tygodniach leczenia dopuszczana była eskalacja dawki do poziomu 150 mg Q2W w przypadku utrzymującego się stale zbyt wysokiego stężenia LDL-C. [REDACTED]

[REDACTED]

■ Pomimo iż we wszystkich badaniach dotyczących farmakoterapii znaczący odsetek badanych otrzymywał uprzednio leczenie z wykorzystaniem maksymalnej dawki statyn w skojarzeniu z EZE, u części chorych nie stosowano EZE lub zamiast niego podawano inne leki hipolipemizujące.

[REDACTED]

■ Dane odnoszące się do populacji pacjentów z heFH i wysokim stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl pochodzą z jednego badania RCT (ODYSSEY HIGH), prowadzonego na stosunkowo niewielkiej liczbie próbie (107 pacjentów) oraz analiz warstwowych przeprowadzonych w ramach 3 innych prac rekrutujących szerszą populację chorych, co ogranicza wiarygodność uzyskanych oszacowań dotyczących skuteczności interwencji badanej oraz wyników przeprowadzonej kumulacji ilościowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Badanie ODYSSEY ESCAPE przeprowadzono w krótkim horyzoncie czasowym (18 tyg.). Należy jednak zwrócić uwagę, iż pozostałe dowody naukowe wskazują, iż efekt uzyskany przez pacjentów leczonych ALI w ciągu pierwszych 12 tyg. leczenia jest stabilny i utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym.



9. Większość odnalezionych badań zaprojektowana została do wykazania przewagi ALI nad placebo w odniesieniu do procentowej (%) redukcji stężenia LDL-C. Pomimo iż tak zdefiniowany punkt końcowy nie odzwierciedla w sposób bezpośredni korzyści klinicznej dla pacjenta, posiada on udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, w tym zdarzeniami CV, a także jest powszechnie wykorzystywana w rutynowej praktyce klinicznej do oceny efektów terapii hipolipemizującej.



Tym samym, w warunkach polskich, w populacji docelowej nie jest dostępna żadna technologia alternatywna, która konkurowałaby z ALI, dlatego za najwłaściwszy komparator w przedmiotowych analizach klinicznych uznano PLC dodane do dotychczasowej terapii, którą może stanowić zarówno farmakologiczne leczenie hipolipemizujące, jak i zabiegi LDL-aferezy.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano szereg badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ALI u chorych z heFH,

Dlatego też w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie opracowania, które umożliwiały oszacowanie skuteczności leczenia w populacji możliwie zbliżonej do populacji docelowej, pod względem wyjściowego stężenia LDL-C oraz dotychczasowej terapii. Zebrane dowody naukowe umożliwiły ocenę skuteczności ALI u dorosłych pacjentów z heFH ze stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl, pomimo wcześniejszej terapii statynami. Takie kryteria włączenia przyjęto bowiem w jednym z odnalezionych badań RCT (ODYSSEY: HIGH FH), natomiast w 3 innych pracach (ODYSSEY: FH I, FH II oraz LONG TERM) rekrutowano również chorych z niższym stężeniem LDL-C, przy czym w badaniach tych prezentowano także wyniki odpowiednich analiz warstwowych dla skuteczności ze względu na wyjściowe stężenie LDL-C. Łącznie w odnalezionych badaniach udział wzięło 450 pacjentów heFH i stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl pomimo wcześniejszej terapii statynami, z których do grupy ALI w sposób losowy przydzielono 304 chorych.

Dodatkowo, do analizy klinicznej włączono również 1 RCT (ODYSSEY ESCAPE) porównujące wdrożenie ALI względem PLC u chorych leczonych standardową LLT oraz LDL-aferezą.

Prace oceniające badaną interwencję, jako intensyfikację leczenia farmakologicznego, zaprojektowane zostały do wykazania przewagi ALI nad PLC w odniesieniu do procentowej redukcji stężenia LDL-C. Pomimo iż parametr ten nie odzwierciedla w sposób bezpośredni korzyści dla pacjenta, jednak w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest rutynowo stosowany do oceny efektów terapii hipolipemizującej. Ponadto, w opinii EMA względna redukcja stężenia LDL-C stanowi akceptowalny punkt końcowy, umożliwiający rejestrację leku w populacji chorych z hipercholesterolemią pierwotną [41]. Dostępne dowody naukowe wskazują bowiem, iż wysokie stężenie LDL-C stanowi znamienny czynnik ryzyka wystąpienia przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu, co wynika z dobrze poznanych, aterogennych właściwości tej frakcji lipidowej. Ponadto, szereg badań wskazuje, iż redukcja stężenia LDL-C w wyniku skutecznej farmakoterapii prowadzi do znamiennego obniżenia ryzyka zdarzeń o wysokim znaczeniu klinicznym, w tym zgonu, oraz zdarzeń CV takich jak zawał serca czy udar mózgu. [42–45] Tym samym, wydaje się uzasadnione wykorzystanie redukcji stężenia LDL-C, jako surogatu klinicznie istotnych zdarzeń, do oceny skuteczności terapii hipolipemizujących w ramach badań klinicznych, analiz farmakoekonomicznych, a także w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy przy tym podkreślić, iż w ramach programu badań klinicznych ODYSSEY prowadzone jest aktualnie wieloletnie badanie

randomizowane (OUTCOMES) ukierunkowane na wykazanie przewagi ALI nad placebo (dodanych do standardowej LLT) w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych obejmujących: śmierć z powodu choroby wieńcowej, zawał serca, udar niedokrwieny lub hospitalizację z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej. [46] Zakończenie badania OUTCOMES planowane jest na koniec bieżącego roku, jednakże w ostatnim czasie ujawniono wstępne wyniki innego badania klinicznego wskazującego na skuteczność strategii polegającej na hamowaniu aktywności PCSK9 w odniesieniu do złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV, zawał serca, udar lub rewaskularyzację naczyń wieńcowych oraz drugorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon CV, zawał serca lub udar. [47] Tym samym zebrane w ramach niniejszej analizy klinicznej informacje wskazujące na skuteczność ALI w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych o udowodnionym związku z klinicznie istotnymi zdarzeniami, jak również dowody wskazujące na skuteczność inhibicji PCSK9 w redukcji ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych dostarczają wystarczających danych niezbędnych do rozpatrzenia wniosku o objęcie ALI refundacją.

Z kolei celem pracy oceniającej ALI względem PLC u chorych poddawanych zabiegom LDL-aferezy było porównanie wpływu obu interwencji na modyfikację dotychczasowego postępowania terapeutycznego, wyrażoną redukcją częstości planowanych zabiegów. LDL-afereza stanowi metodę specyficznej filtracji, która nie wpływa na metabolizm cholesterolu, i pozwala jedynie na uzyskanie czasowej redukcji stężenia LDL-C, które po pewnym czasie nieuchronnie powraca do wysokiego poziomu. Dlatego też dla utrzymania obniżonego stężenia LDL-C chory musi być poddawany regularnym zabiegom. W odnalezionym badaniu decyzja o przeprowadzaniu kolejnego zabiegu podejmowana była wyłącznie w sytuacji spełnienia kryterium utrzymania 30-procentowej redukcji stężenia LDL-C przed planowanym zabiegiem względem wartości uzyskanych na początku badania, przez co odstąpienie od LDL-aferezy odzwierciedlało skuteczność intensyfikacji terapii hipolipemizującej. Tym samym pierwszorzędowy punkt końcowy w odnalezionym badaniu posiada wysoką istotność dla analiz farmakoekonomicznych, gdyż pozwala zarówno na ocenę skuteczności terapii, jak również odzwierciedla redukcję dodatkowego obciążenia pacjenta związanego z koniecznością regularnego poddawania się kilkugodzinnemu zabiegowi, a także w sposób bezpośredni pozwala ocenić korzyści ekonomiczne wynikające z redukcji liczby kosztownych zabiegów.

Wyniki odnalezionych opracowań wskazują, iż intensyfikacja leczenia hipolipemizującego z wykorzystaniem ALI w porównaniu z PLC prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji stężenia LDL-C u chorych, u których dotychczasowa terapia oparta na statynach nie pozwalała na uzyskanie oczekiwanych efektów (WMD = -49,51% [-59,01; -40,00]).

Dodatkowo, odsetek osób uzyskujących rekomendowane przez ESC/EAS cele terapii

w odniesieniu do docelowych wartości stężenia LDL-C<sup>4</sup> był ponad 7-krotnie wyższy w grupie alirokumabu w porównaniu z PLC (RB = 7,15 [1,81; 28,26]), a uzyskane korzyści kliniczne w ramieniu badanych utrzymywały się w całym okresie badania. Włączenie ALI do dotychczasowego leczenia w porównaniu z placebo prowadzi także do znamiennych statystycznie i korzystnych klinicznie zmian pozostałych elementów profilu lipidowego, w tym redukcji frakcji o potencjale aterogennym: cholesterolu całkowitego, frakcji nie-HDL-C, lipoproteiny A oraz apolipoproteiny B, oraz zwiększenia stężenia frakcji HDL-C o potencjale protekcyjnym w odniesieniu do ryzyka zdarzeń CV.

Alirokumab pozwalał również na redukcję stężenia LDL-C u chorych poddawanych zabiegom LDL-aferezy. W grupie badanej, u osób otrzymujących ALI, stężenie LDL-C przed planowanym zabiegiem było znamienne statystycznie niższe niż w grupie PLC. Przewaga interwencji ocenianej nad PLC, którą zaobserwowano już w 6. tyg. leczenia, utrzymała się do końca badania, pomimo iż w tym czasie w grupie ALI niemal u wszystkich pacjentów zaniechano zabiegów lub istotnie zredukowano ich częstość na skutek trwałej i znaczącej redukcji stężenia LDL-C w wyniku wdrożonego leczenia farmakologicznego. Korzyść kliniczna wyrażona w postaci skorygowanej PLC procentowej redukcji stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych wynosiła 54% (LSMD = -54,0 [-81,20; -26,80]) i była porównywalna do efektu uzyskanego po włączeniu ALI u chorych leczonych wyłącznie farmakologicznie. Dzięki uzyskaniu trwałej i znaczącej poprawy stężenia LDL-C po wdrożeniu ALI możliwa była modyfikacja dotychczasowego leczenia hipolipemizującego, w wyniku której częstość zabiegów LDL-aferezy u przeciętnego pacjenta uległa redukcji o 75%, z kolei całkowite zaprzestanie LDL-aferezy możliwe było u 63% chorych. [REDACTED]

Badania włączone do analizy nie wykazują znamiennych statystycznie zmian jakości życia pacjentów po wdrożeniu ALI. W badaniu ODYSSEY HIGH FH jakość życia oceniana była według kwestionariusza EQ-5D, który dedykowany jest do oceny ogólnej jakości życia i umożliwia wyróżnienie jedynie 15 stanów użyteczności stanu zdrowia opisujących takie elementy składowe, jak: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie. Ze względu na swój ogólny charakter oraz niską liczbę dostępnych stanów kwestionariusz ten wydaje się nie posiadać odpowiedniej czułości do oceny jakości życia i preferencji terapii u pacjentów z heFH. Ponadto, istotnym czynnikiem wpływającym na samoocenę jakości życia chorego jest świadomość skuteczności otrzymywanej terapii i wiedza na temat spełnienia celów terapeutycznych. W odnalezionym badaniu zarówno pacjenci, jak i badacze byli zaślepieni – także w odniesieniu do uzyskiwanych efektów leczenia, w wyniku czego chorzy nie byli informowani o efektach leczenia, gdyż mogłyby one dostarczać informacje pozwalające na ujawnienie przyjmowanej terapii. Zaślepienie wyników jest więc zasadne w ramach badania eksperymentalnego, jednak nie odzwierciedla ono

<sup>4</sup> Redukcja stężenia LDL-C <70 mg/dl u chorych z bardzo wysokim ryzykiem CV lub <100 mg/dl u pacjentów z wysokim ryzykiem CV.

warunków rzeczywistej praktyki klinicznej, w której chorzy mają dostęp do wyników badań oraz informacji o postępach i efektach leczenia, które bez wątplenia wpływają na ich samopoczucie i jakość życia. Dlatego, z dużym prawdopodobieństwem, w rzeczywistej praktyce klinicznej oceniana interwencja skutkować będzie również znamioną poprawą samooceny samopoczucia i jakości życia chorego na skutek świadomości poprawy stężenia LDL-C, uzyskania zalecanych celów terapii, a w konsekwencji również obniżenia ryzyka zdarzeń CV i zgonu.

W drugim z badań (ODYSSEY ESCAPE), rekrutującym chorych poddawanych LDL-aferezie, ocenę jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem skali WB-Q22 dedykowanej do wykorzystania u pacjentów z cukrzycą i uwzględniającej takie aspekty, jak: depresja, niepokój, energia i pozytywny nastrój. Nie odnaleziono informacji dotyczących walidacji skali WB-Q22 u chorych poddawanych terapii z powodu heFH, a jej wykorzystanie w ocenianej jednostce nie zostało w pełni uzasadnione w odnalezionej pracy. Oceny poszczególnych elementów kwestionariusza WB-Q22 dokonuje się w oparciu o doświadczenia kilku ostatnich tygodni, stąd termin przeprowadzenia oceny w ramach badania wydaje się zbyt krótki do odnotowania różnic w poszczególnych grupach, a tym samym nieadekwatny do przeprowadzenia porównania względem PLC. Ocenę jakości życia przeprowadzono bowiem już w 8. tygodniu leczenia, czyli jedynie 2 tygodnie po okresie dopuszczenia do modyfikacji częstości LDL-aferezy. Należy mieć na uwadze, iż zaprzestanie zabiegów lub znaczące ograniczenie częstości ich przeprowadzania będzie prowadziło do znamiennej redukcji uciążliwości terapii, zwłaszcza w warunkach polskich, gdzie funkcjonują jedynie 3 ośrodki zajmujące się przeprowadzaniem tych wysoce specjalistycznych zabiegów. Tym samym przeprowadzenie oceny jakości życia w późniejszym okresie badania, gdy większość chorych leczonych alirokumabem trwale mogła zaprzestać LDL-aferezy, mogłoby skutkować uzyskaniem istotnej statystycznie przewagi wnioskowanej interwencji nad PLC w odniesieniu do samooceny jakości życia.

W każdej z badanych populacji u około 6% pacjentów przyjmujących ALI w dawce 150 mg Q2W obserwowano redukcję stężenia LDL-C znacznie poniżej poziomu fizjologicznego (<25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach). Analiza zbiorcza badań programu ODYSSEY nie wykazała zależności pomiędzy redukcją stężenia LDL-C poniżej poziomów fizjologicznych ze wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych, w tym tych o charakterze neurokongwiniastycznym. Co więcej u pacjentów z wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C, u których wymagana jest intensyfikacja leczenia LLT, co dotyczy również populacji docelowej dla ALI, ryzyko uzyskania tak niskich wartości LDL-C jest niewielkie. [48]

Dostępne dowody naukowe wskazują, iż alirokumab jest terapią bezpieczną o profilu bezpieczeństwa porównywalnym z PLC w odniesieniu do większości ocenianych zdarzeń niepożądanych. W żadnej z włączonych prac nie stwierdzono różnic pomiędzy ALI oraz PLC w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym epizodów o ciężkim nasileniu oraz prowadzących do przerwania terapii, zgonu. Ryzyko zdarzeń CV oraz epizodów o szczególnej istotności klinicznej dla ocenianego problemu zdrowotnego, w tym: reakcji alergicznych, reakcji miejscowych, zaburzeń neurokognitywnych było porównywalne pomiędzy badanymi grupami. Na dobry profil bezpieczeństwa strategii opartej na inhibicji PCSK9 wskazują niedawno ujawnione, wstępne wyniki badania nad

substancją należąca do tej samej klasy co ALI, w którym potwierdzono, iż oceniana technologia jest nie gorsza względem PLC w odniesieniu do oceny funkcji poznawczych. [47, 49]

Podsumowując, alirokumab jest terapią, która pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści klinicznych i uzyskanie rekomendowanego celu terapii nawet w populacji chorych, u których doszło do wyczerpania dostępnych opcji leczenia hipolipemizującego, a dotychczasowe leczenie z wykorzystaniem statyn i ezetymibu nie pozwoliło na uzyskanie oczekiwanych efektów. [REDACTED]

[REDACTED] Profil bezpieczeństwa ALI jest porównywalny z PLC i nie zwiększa on w sposób znamieny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zdarzeń o szczególnej istotności klinicznej. [REDACTED]

## 12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.2 Aneks A	Str. 21 Str. 90
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. Opis problemu zdrowotnego	Dokument ADP Rozdz. 2	Dokument APD Str. 9
2. Opis technologii opcjonalnych	Dokument ADP Rozdz. 5	Dokument APD Str. 43
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks A	Str. 25 Str. 90
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 17
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7	Str. 57
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 17 Str. 93
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 17 Str. 93
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2	Str. 17
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 25
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A	Str. 90
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 25
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2 Aneks B	Str. 26 Str. 93
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4 do 6 Aneks D	Str. 33 do 57 Str. 109
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 8	Str. 64
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d



## 13. BIBLIOGRAFIA

1. Haggins J, Green S. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm).
2. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews. Dostęp: [https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) (28.3.2017).
3. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, i in. (2015) ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur.Heart J.* 36(1522–9645 (Electronic)):2996–3003.
4. Kastelein JJP, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, Gipe DA, Baccara-Dinet MT. (2014) Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 28(3):281–289.
5. FDA. Alirocumab - medical review. Dostęp: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125559Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125559Orig1s000MedR.pdf) (14.11.2016).
6. NICE. Single Technology Appraisal. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA393/documents/committee-papers> (28.11.2016).
7. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. NCT01623115 ODYSSEYFH I. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01623115?term=NCT01623115&rank=1> (28.11.2016).
8. Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. NCT01709500 ODYSSEY FH II. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709500?term=NCT01709500&rank=1> (28.11.2016).
9. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. (2016) Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 30(1573–7241 (Electronic)):473–483.
10. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY HIGH FH) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617655?term=NCT01617655&rank=1> (21.11.2016).
11. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alirocumab. IQWiG Dostęp: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/dossier>.
12. FDA ADVISORY COMMITTEE BRIEFING DOCUMENT PRALUENT(alirocumab). FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM449867.pdf>.
13. Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY Long Term) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. NCT01507831. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01507831?term=odyssey+long+term&rank=1> (28.11.2016).
14. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, i in. (2015) Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine* 372(16):1489–1499.
15. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von SB, Du Y, i in. (2016) Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur.Heart J.* 0(1522–9645 (Electronic)):1–8.
16. Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov NCT02326220. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02326220?term=odyssey+escape&rank=1> (28.11.2016).
17. Moriarty P.M, Parhofer K.G., Babirak S.P., Cornier MA. (2016) Effect of alirocumab on the frequency of lipoprotein apheresis: A randomised Phase III trial. ESC Dostęp:

- [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2016/ESC%20Congress/Hot%20Line%20-%20Prevention%20and%20Lipids/ESCAPE.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2016/ESC%20Congress/Hot%20Line%20-%20Prevention%20and%20Lipids/ESCAPE.pdf).
18. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, deGoma E, Duell PB, Hohenstein B, Ramlow W, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, Stritzky B von, Du Y, Manvelian G. (2016) Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial. *Journal of Clinical Lipidology* 10(3):627–634.
  19. Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01954394?term=NCT01954394&rank=1> (28.11.2016).
  20. Hovingh GK, Guyton JR, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, Manvelian G, Farnier MA. (2016) [poster] Abstract 16849: Alirocumab Dosing in a Real World Setting: Data From an Open-label Treatment Extension to the ODYSSEY Program for Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 134(Suppl 1):A16849–A16849.
  21. Farnier M, Hovingh K, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet M, Din-Bell C, Manvelian G, Guyton J. (2017) Durability of Alirocumab Effect: Data From an Open-Label Extension to the ODYSSEY Program for Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 11(3):840.
  22. Guyton JR, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, Manvelian, G, Farnier M. Alirocumab Treatment in a Real-World Setting: Safety Update from an Open-Label Treatment Extension to the ODYSSEY Program for Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *American College of Cardiology 66th Annual Scientific Session*; 17 marzec 2017; Washington, DC, USA. .
  23. Shah P, Glueck CJ, Goldenberg N, Min S, Mahida C, Schlam I, Rothschild M, Huda A, Wang P. (2017) Efficacy, safety, Low density lipoprotein cholesterol lowering, and calculated 10-year cardiovascular risk reduction of alirocumab and evolocumab in addition to maximal tolerated cholesterol lowering therapy: a post-commercialization study. *Lipids Health Dis* 16:.
  24. Bernocchi O, Casula M, Scotti E, Tragni G. LDL-cholesterol reduction with PCSK9 inhibitors: A meta-analysis of randomised controlled trials. Dostęp: [https://www.researchgate.net/publication/312106996\\_LDL-cholesterol\\_reduction\\_with\\_PCSK9\\_inhibitors\\_A\\_meta-analysis\\_of\\_randomised\\_controlled\\_trials](https://www.researchgate.net/publication/312106996_LDL-cholesterol_reduction_with_PCSK9_inhibitors_A_meta-analysis_of_randomised_controlled_trials) (14.4.2017).
  25. Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U, Hartfield E, Allcott K, Dent R, Marz W. (2016) Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br.J.Clin.Pharmacol.* (1365–2125 (Electronic)):
  26. Gupta S. (2016) Development of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and the clinical potential of monoclonal antibodies in the management of lipid disorders. *Vasc Health Risk Manag* 12:421–433.
  27. Kolodziejczak M, Dimitroulis D, Brockmeyer M, Wolff G, Navarese EP. (2016) Effect of PCSK9 antibodies on neurocognitive outcomes and improved survival in patients at higher risk: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European heart journal* 37((Kolodziejczak M.) Nicolaus Copernicus University (NCU), Bydgoszcz, Poland;(Dimitroulis D.; Brockmeyer M.; Wolff G.; Navarese E.P.) Heinrich Heine University, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Dusseldorf, Germany):1205.
  28. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, Luo H, Cai Y, Zeng C. (2015) Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J.Am.Heart Assoc.* 4(2047–9980 (Electronic)):e001937.
  29. Li B, Hao PP, Zhang Y, Yin RH, Kong QZ, Cai XJ, Zhao Z, Qi JN, Li Y, Xiao J, Wang F, Yi W, Ji XP, Su GH. (2016) Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody in adults with familial hypercholesterolemia. *Oncotarget.* (1949–2553 (Electronic)):
  30. Lipinski MJ, Escarcega RO, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB, Waksman R. (2015) The impact of PCSK9 inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: A network meta-analysis. *Circulation* 132((Lipinski M.J.; Escarcega R.O.; Lhermusier T.; Baker N.C.; Torguson R.; Brewer H.B.; Waksman R.) Interventional Cardiology, Medstar Washington Hosp Cntr, Washington, United States):
  31. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. (2016) A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. *J.Manag.Care Spec.Pharm.* 22(2376–1032 (Electronic)):641–653q.
  32. Mueller ZT, Craddock KE, Pitlick JM, Crannage AJ. (2016) PCSK9 Inhibitors: An Emerging Class of Medications. *J.Pharm.Technol.* 32(5):201–209.
  33. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. (2015) Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 163(1):40–51.
  34. Peng W, Qiang F, Peng W, Qian Z, Ke Z, Yi L, Jian Z, Chongrong Q. (2016) Therapeutic efficacy of PCSK9 monoclonal antibodies in statin-nonresponsive patients with hypercholesterolemia and dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Int.J.Cardiol.* 222(1874–1754 (Electronic)):119–129.

35. Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D. (2017) Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep* 7(1):238.
36. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. (2017) PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Library*.
37. Soomro AY, Ediger M, Pandya B, Raza MR, Khan Z, Meghani M, Vazzana T, Lafferty J. (2016) Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors treatment in familial hypercholesterolemia: A comprehensive meta-analysis of all randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67(13):1984.
38. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. (2015) Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC. Med.* 13(1741–7015 (Electronic)):123.
39. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pl.pdf) (8.11.2016).
40. AOTMiT. (2017) Opinia Rady Przejrzystości nr 114/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie skuteczności LDL-aferezy, stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu oraz kryteriów włączenia pacjentów do terapii. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/188/ORP/U\\_18\\_153\\_170508\\_opinia\\_114\\_LDL\\_afereza\\_art\\_31n.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/188/ORP/U_18_153_170508_opinia_114_LDL_afereza_art_31n.pdf) (24.5.2017).
41. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/07/WC500209944.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209944.pdf).
42. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. (2016) Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 316(12):1289–1297.
43. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, i in. (2015) Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385(9976):1397–1405.
44. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, Marchioli R. (2010) Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(3):198–211.
45. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326(7404):1423.
46. ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01663402> (1.3.2017).
47. Amgen Announces Repatha Evolocumab Significantly Reduced The Risk Of Cardiovascular Events In FOURIER Outcomes Study. Dostęp: <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/02/amgen-announces-repatha-evolocumab-significantly-reduced-the-risk-of-cardiovascular-events-in-fourier-outcomes-study/> (1.3.2017).
48. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJP. (2017) Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69(5):471–482.
49. American College of Cardiology Foundation. EBBINGHAUS: No Effect on Neurocognition With Evolocumab. Dostęp: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/03/13/17/44/sat-8am-ebbinghaus-cognitive-study-of-patients-enrolled-in-fourier-acc-2017> (30.5.2017).
50. Kroon AA, Hof MA van't, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. (2000) The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 152(2):519–526.
51. Bradley, C. *The Well-Being Questionnaire. Handbook of Psychology and Diabetes: A Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice*. Chur, Switzerland.
52. Cieślak B, Podbielska H. (2015) Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna* 21(2):.
53. Kłak A, Mińko M, Siwczyńska D. Metody kwestionariuszowe badania jakości życia. *Probl Hig Epidemiol* Dostęp: <http://www.phie.pl/pdf/phe-2012/phe-2012-4-632.pdf> (28.11.2016).
54. Colhoun HM, Ginsberg HN, Leiter LA, Chaudhari U, Lorenzato C, Pordy R, Robinson JG. (2015) Efficacy and safety of alirocumab in individuals with diabetes: Analyses from the ODYSSEY LONG TERM study. *Diabetologia* 58(1):S79–S80.

55. Dufour R, Stein EA, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Du Y, Yang F, Andisik M, Torri A, Pordy R, Gipe DA. (2014) One year open-label treatment with alirocumab 150 mg every two weeks in heterozygous familial hypercholesterolemic patients. *Can.J.Cardiol.* 30(10):S338.
56. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, Du Y, Ferrand A-C, Ginsberg HN, Stein EA. (2014) Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am. J. Cardiol.* 114(5):711–715.
57. Hopkins PN, Swergold GD, Mellis S, Bruckert E, Luc G, Mendoza J, Du Y, Krempf M. (2013) A randomized placebo-phase clinical trial with the monoclonal antibody alirocumab demonstrates reductions in low-density lipoprotein cholesterol in patients with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gain-of-function mutations. *Circulation* 128(22):.
58. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, Bruckert E, Luc G, Cariou B, Sjouke B, Leren TP, Harada-Shiba M, Mabuchi H, Rabes JP, Carrie A, van HC, Carreau V, Farnier M, i in. (2015) Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and Its Specific Treatment With Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circ.Cardiovasc.Genet.* 8(1942–325X (Print)):823–831.
59. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. (2015) Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am.Heart J.* 169(1097–6744 (Electronic)):906–915.
60. Krauss RM, Banerjee P, Hamon S, Hanotin C, Sasiela W, Koren MJ, McKenney JM. (2014) Alirocumab, a fully human monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, and its effects on lipoprotein subfractions determined by ion mobility. *Circulation* 130:.
61. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. (2012) Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J.Am.Coll.Cardiol.* 59(1558–3597 (Electronic)):2344–2353.
62. Moriarty P, Lecorps G, Hanotin C, Pordy R, Roth EM. (2013) Homogeneity of treatment effect of REGN727/SAR236553, a fully human monoclonal antibody against PCSK9, in lowering LDL-C: Data from three phase 2 studies. *European heart journal* 34:18.
63. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. (2012) Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N.Engl.J.Med.* 367(1533–4406 (Electronic)):1891–1900.
64. Roth EM, McKenney J, Hanotin C, Asset G, Stein E. (2012) The effects of co-administering a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, REGN727/SAR236553, with 10 and 80 mg atorvastatin compared to 80 mg atorvastatin alone in patients with primary hypercholesterolemia (NCT: 01288469). *Journal of the American College of Cardiology* 59:E1620.
65. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Manvelian G, Zhao J, Baccara-Dinet MT, Rader DJ. (2016) A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis* (1879–1484 (Electronic)):
66. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, Lisbon E, Gutierrez M, Webb C, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E, Swergold GD. (2012) Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N.Engl.J.Med.* 366(1533–4406 (Electronic)):1108–1118.
67. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, Wu R, Pordy R. (2012) Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 380(1474–547X (Electronic)):29–36.
68. Stein EA, Bergeron J, Gudet D, Weiss R, Dufour R, Du Y, Yang F, Andisik M, Torri A, Pordy R, Gipe D. (2014) One year open-label treatment with Alirocumab 150 mg every two weeks in heterozygous familial hypercholesterolemic patients. *JACC* 63(12):1371.
69. Stroes ESG, Guyton J, Farnier M, Lepor N, Civeira F, Gaudet D, Watts G, Manvelian G, Lecorps G, Baccara DM. (2015) Efficacy and safety of different dosing regimens of alirocumab (starting doses of 75 mg every two weeks and 150 mg every four weeks) versus placebo in patients with hypercholesterolemia not treated using statins: The odyssey choice II study. *Journal of the American College of Cardiology* 65:A1370.
70. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, Civeira F, Gaudet D, Watts GF, Baccara-Dinet MT, Lecorps G, Manvelian G, Farnier M. (2016) Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *J.Am.Heart Assoc.* 5(2047–9980 (Electronic)):
71. Swergold G, Smith W, Mellis S, Logan D, Webb C, Wu R, Du Y, Krans T, Gasparino E, Stein EA. (2011) Inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with a monoclonal antibody REGN727/SAR236553, effectively reduces low-density-lipoprotein cholesterol, as mono or add-on therapy in heterozygous familial and non familial hypercholesterolemia. *Circulation* 124(21):.
72. Teramoto T, Kobayashi M, Tasaki H, Yagyu H, Higashikata T, Takagi Y, Uno K, Baccara-Dinet MT, Nohara A. (2016) Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Patients With Heterozygous Familial

- Hypercholesterolemia or at High Cardiovascular Risk With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Statins- ODYSSEY JAPAN Randomized Controlled Trial. *Circ.J.* 80(1347–4820 (Electronic)):1980–1987.
73. Teramoto T, Kobayashi M, Uno K, Takagi Y, Matsuoka O, Sugimoto M, Inoue S, Minami F, Baccara-Dinet MT. (2016) Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Subjects (Phase 1 and 2 Studies). *Am.J.Cardiol.* 118(1879–1913 (Electronic)):56–63.
  74. Teramoto T, Kobayashi M, Uno K, Takagi Y, Matsuoka O, Sugimoto M, Inoue S, Minami F, Baccara-Dinet MT. (2014) Efficacy and safety of alirocumab in Japanese patients with hypercholesterolemia on stable statin therapy: First data with the 75 mg every two weeks dose. *Circulation* 130:.
  75. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni B I, Robinson J, Zhao J, Hanotin C, Donahue S. (2015) Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *The Journal of clinical.endocrinology and metabolism* 100:3140–3148.
  76. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. (2015) Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur.Heart J.* 36(1522–9645 (Electronic)):1186–1194.
  77. Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, Du Y, Hanotin C, Donahue S. (2016) Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 244(1879–1484 (Electronic)):138–146.
  78. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA. (2015) Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J.Clin.Lipidol.* 9(1933–2874 (Print)):758–769.
  79. Rey J, Poitiers F, Paehler T, Brunet A, DiCioccio AT, Cannon CP, Surks HK, Pinquier JL, Hanotin C, Sasiela WJ. (2016) Relationship Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Free Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, and Alirocumab Levels After Different Lipid-Lowering Strategies. *J.Am.Heart Assoc.* 5(2047–9980 (Electronic)):
  80. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, Minini P, Miller K, Cariou B. (2016) Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: Pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials. *Int. J. Cardiol.* 223:750–757.
  81. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, Minini P, Sasiela WJ, Edelberg J, Louie MJ, Raal FJ. (2016) Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over  $\geq 1.5$  Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am. J. Cardiol.*
  82. Koren MJ, Roth EM, McKenney JM, Gipe D, Hanotin C, Ferrand A-C, Wu R, Dufour R. (2015) Safety and efficacy of alirocumab 150 mg every 2 weeks, a fully human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody: A Phase II pooled analysis. *Postgrad Med* 127(2):125–132.
  83. Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, Bacchetti T, Ferri C, Giorgini P. (2016) Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: A meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 81(6):1175–1190.
  84. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Georgiopoulos G, Skoumas I, Koutagiar I, Ioakeimidis N, Stefanadis C, Tousoulis D. (2016) Prediction of cardiovascular events with levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 252((Vlachopoulos C., cvlachop@otenet.gr; Terentes-Printzios D.; Georgiopoulos G.; Skoumas I.; Koutagiar I.; Ioakeimidis N.; Stefanadis C.; Tousoulis D.) Hypertension and Cardiometabolic Unit, (1st) Department of Cardiology, Athens Medical School, Hippokraton Hospital, Athens, Greece):50–60.
  85. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, Cariou B, Blom D, Kereiakes DJ, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U. (2014) Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord* 14:121.
  86. Farnier M. (2016) Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors: update from clinical trials to real-world experience. *Curr. Opin. Lipidol.* 27(6):597–604.
  87. Kołodziejczak M, Navarese EP. (2016) Role of PCSK9 antibodies in cardiovascular disease: Critical considerations of mortality and neurocognitive findings from the current literature. *Atherosclerosis* 247:189–192.
  88. Ling H, Burns TL, Hilleman DE. (2014) An update on the clinical development of proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors, novel therapeutic agents for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc.Ther.* 32(2):82–88.
  89. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R. (2016) The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur.Heart J.* 37(1522–9645 (Electronic)):536–545.

90. Milionis H, Barkas F, Ntaios G, Papavasileiou V, Vemmos K, Michel P, Elisaf M. (2016) Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors to treat hypercholesterolemia: Effect on stroke risk. *Eur.J.Intern.Med.* 34(1879–0828 (Electronic)):54–57.
91. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Gipe D. (2014) Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J.Clin.Lipidol.* 8(1933–2874 (Print)):554–561.
92. Moriarty P, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, De Goma E, Duell PB, Hohenstein B, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, Du Y, Manvelian G. (2016) The ODYSSEY ESCAPE study: Rationale, design, patient characteristics at baseline, and final study data. *European heart journal* 37:1191.
93. Okere AN, Serra C. (2015) Evaluation of the Potential Role of Alirocumab in the Management of Hypercholesterolemia in Patients with High-Risk Cardiovascular Disease. *Pharmacotherapy* 35(1875–9114 (Electronic)):771–779.
94. Petrides F, Shearston K, Chatelais M, Guilbaud F, Meilhac O, Lambert G. (2013) The promises of PCSK9 inhibition. *Curr.Opin.Lipidology* 24(4):307–312.
95. -Sanofi. (2012) Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY Long Term).
96. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Rorick T, i in. (2014) Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am. Heart J.* 168(5):682–689.
97. White CM. (2015) Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab. *Ann Pharmacother* 49(12):1327–1335.
98. Yadav K, Sharma M, Ferdinand KC. (2016) Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Present perspectives and future horizons. *Nutr.Metab.Cardiovasc.Dis.* ((Yadav K.; Ferdinand K.C., kferdina@tulane.edu) Tulane Heart and Vascular Institute, Tulane University School of Medicine, 1430 Tulane Avenue, #8548, New Orleans, LA, 70112, USA;(Sharma M.) Medical College of Wisconsin, 8701 W Watertown Plank Rd, Milwaukee, WI, 53226, USA):

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	15
Tabela 2.	Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.....	30
Tabela 3.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla ALI na podstawie Cochrane Handbook .....	32
Tabela 4.	Zmiana stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C $\geq$ 160 mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na podstawie badania ODYSSEY HIGH FH .....	34
Tabela 5.	Zmiana stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C $\geq$ 160 mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie – analiza w podgrupach na podstawie badania ODYSSEY HIGH FH .....	34
Tabela 6.	Odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C $\geq$ 160 mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na podstawie badania HIGH FH.....	35
Tabela 7.	Zmiana stężenia parametrów lipidowych w populacji pacjentów z heFH i LDL-C $\geq$ 160 mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na podstawie badania HIGH FH.....	36
Tabela 8.	Zmiana postępowania terapeutycznego w populacji pacjentów z heFH i LDL-C $\geq$ 160 mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na podstawie badania HIGH FH .....	37
Tabela 9.	Jakość życia w skali EQ-5D w populacji pacjentów z heFH i LDL-C $\geq$ 160 mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na podstawie badania HIGH FH .....	38
Tabela 10.	TEAE ogółem w populacji pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie .....	38
Tabela 11.	Wystąpienie TEAE specjalnego zainteresowania w populacji ogólnej .....	39
Tabela 12.	TEAE szczegółowe w populacji ogólnej .....	41
Tabela 13.	Zmiana LDL-C w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE .....	44
Tabela 14.	Odsetek pacjentów osiągających założone stężenie LDL-C w populacji chorych z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE.....	45
Tabela 15.	Zmiana % stężenia parametrów lipidowych w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE.....	46
Tabela 16.	Zmiana postępowania terapeutycznego w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ESCAPE.....	47
Tabela 17.	Redukcja częstości zabiegów LDL-aferezy w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE.....	47
Tabela 18.	Zmiana jakości życia w skali WB-Q22 w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE.....	48
Tabela 19.	TEAE ogółem w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE .....	48
Tabela 20.	TEAE specjalnego zainteresowania w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE.....	49
Tabela 21.	TEAE z podziałem na poszczególne zdarzenia w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE.....	49
Tabela 22.	Wyjściowa charakterystyka pacjentów i parametry lipidowe w badaniu ODYSSEY OLE.....	52
Tabela 23.	Zmiany w dawkowaniu alirokumabu w badaniu ODYSSEY OLE .....	53
Tabela 24.	Zmiana stężenia LDL-C oraz pozostałych parametrów lipidowych w 48 tyg. badania ODYSSEY OLE względem wartości początkowych z badań pierwotnych .....	54
Tabela 25.	Podsumowanie bezpieczeństwa badania ODYSSEY OLE .....	54
Tabela 26.	Średnia zmiana parametrów lipidowych w grupie pacjentów ze średnim wyjściowym LDL-C 175 mg/dl stosujących ALI w dawce 150 mg [23].....	56
Tabela 27.	Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jeden pomiar LDL-C $<$ 70 mg/dl w grupie pacjentów ze heFH i średnim wyjściowym LDL-C 175 mg/dl stosujących ALI w dawce 150 mg [23].....	56
Tabela 28.	Działania niepożądane raportowane w grupie pacjentów ze średnim wyjściowym LDL-C 175 mg/dl stosujących ALI w dawce 150 mg [23].....	56

Tabela 29.	Wyniki opracowań wtórnych .....	58
Tabela 30.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności .....	67
Tabela 31.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy bezpieczeństwa .....	70
Tabela 32.	Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.com .....	90
Tabela 33.	Strategia wyszukiwania w bazie Embase .....	90
Tabela 34.	Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane CENTRAL .....	91
Tabela 35.	Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych .....	91
Tabela 36.	Szczegółowa ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego narzędziem RoB (Risk of Bias) wg. Cochrane .....	105
Tabela 37.	Ocena wiarygodności badania Shah 2017 w skali NICE .....	107
Tabela 38.	Ocena wiarygodności badania Shah 2017 w skali NOS .....	107
Tabela 39.	Wyniki oceny opracowań wtórnych w skali AMSTAR .....	108
Tabela 40.	Zmiana stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C $\geq 160$ mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie (analiza wrażliwości) .....	109
Tabela 41.	TEAE ogółem w populacji pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie .....	110
Tabela 42.	Wystąpienie TEAE specjalnego zainteresowania w populacji ogólnej .....	111
Tabela 43.	TEAE z podziałem na poszczególne zdarzenia .....	115
Tabela 44.	Definicja punktu końcowego: zmiana stężenia LDL-C .....	123
Tabela 45.	Definicja punktu końcowego: uśrednione w czasie stężenie LDL-C .....	123
Tabela 46.	Definicja punktu końcowego: odsetek pacjentów osiągających założone stężenie LDL-C .....	124
Tabela 47.	Definicja punktu końcowego: standaryzowany współczynnik aferezy .....	124
Tabela 48.	Definicja punktu końcowego: TEAE .....	125
Tabela 49.	Definicja punktu końcowego: MACE ( <i>major adverse cardiovascular events</i> ) .....	125
Tabela 50.	Definicja punktu końcowego: MACE+ ( <i>major adverse cardiovascular events+</i> ) .....	125
Tabela 51.	Definicja punktu końcowego: neurokognitywne zdarzenia niepożądane .....	126
Tabela 52.	Wzór formularza WB-Q22 .....	127
Tabela 53.	Badania pierwotne wykluczone z analizy klinicznej na etapie selekcji pełnych tekstów .....	159
Tabela 54.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych .....	168
Tabela 55.	Kryteria oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR .....	169



## 15. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie pierwotne: październik 2016).....	26
--	----

## ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA

### A.1. Bazy informacji medycznej

Tabela 32.  
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.com

Lp.	Strategia	Wynik
1	"High Cholesterol" OR "Familial Heterozygous Hypercholesterolemia" OR "Hypercholesterolemia" OR HeFH OR FH OR "hereditary high cholesterol" OR "hereditary hypercholesterolemia" OR "genetic hypercholesterolemia" OR "primary hypercholesterolaemia" OR Dyslipidemia OR "elevated cholesterol" OR hypercholesterolemia[Mesh]	101364
2	"PCSK9 inhibitors" OR "PCSK9 inhibitor" OR PCSK9Ab OR "PCSK9 Ab" OR "PCSK9 mAb" OR "PCSK9 monoclonal antibody" OR "PCSK9 antibodies" OR "proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor monoclonal antibody" OR "proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor"	334
3	Alirocumab OR Alirocumab[Mesh] OR Praluent OR SAR236553 OR "SAR 236553" OR "SAR-236553" OR REGN727 OR "REGN 727" OR "REGN-727"	212
4	#2 OR #3	437
5	#1 AND #4	306
<b>Data przeszukania: 19.10.2016</b>		

Tabela 33.  
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Strategia	Wynik
1	'High Cholesterol' OR 'Familial Heterozygous Hypercholesterolemia' OR 'Hypercholesterolemia' OR HeFH OR FH OR 'hereditary high cholesterol' OR 'hereditary hypercholesterolemia' OR 'genetic hypercholesterolemia' OR 'primary hypercholesterolaemia' OR Dyslipidemia OR 'elevated cholesterol' OR hypercholesterolemia/exp AND [embase]/lim	118 863
2	'PCSK9 inhibitors' OR 'PCSK9 inhibitor' OR PCSK9Ab OR 'PCSK9 Ab' OR 'PCSK9 antibodies' OR 'PCSK9 mAb' OR 'PCSK9 monoclonal antibody' OR 'proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor monoclonal antibody' OR 'proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor' AND [embase]/lim	517
3	Alirocumab OR Alirocumab/exp OR Praluent OR SAR236553 OR 'SAR 236553' OR 'SAR-236553' OR REGN727 OR 'REGN 727' OR 'REGN-727' AND [embase]/lim	541
4	#2 OR #3	845
5	#1 AND #4	594
<b>Data przeszukania: 19.10.2016</b>		

**Tabela 34.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane CENTRAL**

Lp.	Strategia	Wynik
1	"High Cholesterol" OR "Familial Heterozygous Hypercholesterolemia" OR "Hypercholesterolemia" OR HeFH OR FH OR "hereditary high cholesterol" OR "hereditary hypercholesterolemia" OR "genetic hypercholesterolemia" OR "primary hypercholesterolaemia" OR Dyslipidemia OR "elevated cholesterol"	9 327
2	"PCSK9 inhibitors" OR "PCSK9 inh bitor" OR PCSK9Ab OR "PCSK9 Ab" OR "PCSK9 mAb" OR "PCSK9 monoclonal antibody" OR "proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor monoclonal antibody" OR "proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor"	50
3	Alirocumab OR Praluent OR SAR236553 OR "SAR 236553" OR "SAR-236553" OR REGN727 OR " REGN 727" OR " REGN-727"	69
4	#2 OR #3	99
5	#1 AND #4	71
<b>Data przeszukania: 10.10.2016</b>		

## A.2. Dodatkowe źródła danych

**Tabela 35.**  
**Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych**

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
<b>Strony raportujące wyniki badań klinicznych ( w tym strony producentów)</b>	
ClinicalTrials.gov	Alirocumab OR Praluent   Studies With Results: 15
EU Clinical Trials Register	Alirocumab OR Praluent: 14
Sanofi	Alirocumab-172 Praluent-135
FDA	Alirocumab: 26 Praluent: 61
EMA	Alirocumab: 3 Praluent: 8
NICE	Alirocumab: 10 Praluent: 3
<b>Towarzystwa kardiologiczne/Konferencje</b>	
American Heart Association	Alirocumab: 23 Praluent: 9
Heart UK	Alirocumab: 6 Praluent: 3
American College of Cardiology	Alirocumab: 180 Praluent: 12
Circulation	Alirocumab: 30 Praluent: 1
<b>Opracowania wtórne</b>	
CRD	Alirocumab OR Praluent, IN DARE, HTA: 1
<b>Data przeszukania: 03.11.2016</b>	



## ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

### B.1. Badania RCT

#### B.1.1. Pacjenci leczeni wyłącznie farmakologicznie

ODYSSEY FHI i FHII	
Randomizowane, podwójnie zaślepione badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ALI w leczeniu pacjentów z heFH oraz niewystarczającą kontrolą stężenia LDL-C pomimo stosowania maksymalnej tolerowalnej dawki statyn.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>2. Potwierdzona heFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria <i>The Dutch Lipid Clinics Network</i> lub <i>Simon Broome Register</i>)</li> <li>3. Stężenie LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl na etapie skriningu u pacjentów z udokumentowaną chorobą układu krwionośnego tj. zawał serca, udar niedokrwienny (wtórna profilaktyka)</li> <li>4. Stężenie LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl u pacjentów bez w/w chorób układu krwionośnego (pierwotna profilaktyka)</li> <li>5. Leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyn (tj. rozuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg/dziennie; atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg/dziennie, simwastatyna w dawce 80 mg/dziennie) - pacjenci, którzy nie mogą stosować zarejestrowanych dawek maksymalnych powinni być leczeni statynami w dawce maksymalnej ustalonej przez lekarza prowadzącego</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie niestabilizowaną dawką leków obniżających poziom lipidów (w tym statynami) przez min. 4 tygodnie i /lub fenofibratem przez min. 6 tygodni przed wizytą skriningową lub w okresie od skriningu do randomizacji</li> <li>2. Leczenie statyną inną niż simwastatyna, atorwastatyna, rozuwastatyna</li> <li>3. Przyjmowanie leków w dawkach wyższych niż: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. atorwastatyna – 80 mg</li> <li>b. rozuwastatyna – 40 mg</li> <li>c. simwastatyna – 40 mg ( za wyjątkiem pacjentów leczonych simwastatyną w dawce 80 mg / dzień przez ponad rok)</li> </ol> </li> <li>4. Leczenie fibratami innymi niż fenofibrat, w okresie 6 tyg. etapu skriningowego</li> <li>5. Homozygotyczna forma FH w wywiadzie</li> <li>6. Stosowanie nutraceutyków lub leków OTC, które mogą wpłynąć na profil lipidowy, które były stosowane w niestabilizowanych dawkach w okresie min. 4 tyg. przed wizytą skriningową i randomizacyjną</li> <li>7. Używanie produktów z czerwonego ryżu w ciągu 4 tyg. skriningu lub w okresie między skriningiem a randomizacją</li> <li>8. Leczenie plazmaferezą w ciągu 2 msc. przed skriningiem</li> <li>9. Zawał serca, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, przez skórną interwencja wieńcowa (PCI), bypass tętnicy wieńcowej (CABG), niekontrolowana arytmia, udar, przemijający atak niedokrwienny, rewaskularyzacja tętnicy szyjnej, procedura wewnątrznaczyniowa, choroba naczyń obwodowych wymagająca chirurgicznej interwencji w ciągu 3 msc. do wizyty skriningowej lub między wizytą skriningową a randomizacją.</li> <li>10. Planowane wykonanie procedury PCI, CABG lub rewaskularyzacji w trakcie trwania badania</li> <li>11. SBP &gt; 160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe BP &gt; 100 mmHg</li> <li>12. Niewydolność serca (NYHA III lub IV) w ciągu ostatnich 12 msc.</li> <li>13. Udar krwotoczny w wywiadzie</li> <li>14. Pacjenci, którym nie udzielono informacji o stosowaniu diety obniżającej poziom cholesterolu przed rozpoczęciem wizyty skriningowej</li> <li>15. Nowozdiagnozowana (w ciągu 3 msc przed wizytą randomizacyjną) T2DM lub źle kontrolowana T2DM (HbA1c &gt; 9%)</li> <li>16. Klinicznie istotna choroba endokrynologiczna wpływająca na poziom lipidów lub lipoprotein w surowicy</li> <li>17. Operacja bariatryczna w ciągu 12 msc. przed rozpoczęciem skriningu</li> <li>18. Niestabilna waga (wahania &gt; 5 kg w ciągu 2 msc. poprzedzających wizytę skriningową)</li> <li>19. Utrata funkcji PCSK9 w wywiadzie (np. na skutek mutacji)</li> <li>20. Stosowanie kortykosteroidów systemowych, chyba że stosowane jako terapia zastępcza w leczeniu chorób przysadki/nadnerczy, w stałej dawce w ciągu 6 tyg. przed randomizacją</li> </ol>

## ODYSSEY FHI i FHII

21. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (estrogen/testosteron), chyba że stosowane w stałej dawce w ciągu ostatnich 6 tyg. przed randomizacją
22. Nowotwór w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat (za wyjątkiem odpowiednio leczonych nowotworów skóry podstawno komórkowych, płaskonabłonkowych lub szyjki macicy in situ)
23. HIV
24. Stosowanie innych terapii eksperymentalnych (w okresie 1 msc lub 5 czasów półtrwania leku)
25. Wcześniejsze leczenie ALI lub jakimkolwiek innym inhibitorem PCSK9
26. Poważna choroba współistniejąca, która w opinii lekarza wyklucza udział pacjenta w badaniu
27. Wyniki oznaczeń biochemicznych na etapie skringingu, stwierdzające infekcję HBV lub przeciwciała HCV, ciężce, stężenie trójglicerydów >400mg/dl, eGFR<30ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ALT/AST>3xULN, CPK>3xULN, TSH <LLN lub >ULN
28. Alergia na przeciwciała monoklonalne
29. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią
30. Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące metod antykoncepcji, lub odmawiające wykonania testu ciążowego

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** zmiana % stężenia LDL-C<sup>a</sup>

**Pozostałe PK:** zmiana % stężenia ApoB, zmiana % stężenia cholesterolu nie-HDL-C, zmiana % stężenia całkowitego cholesterolu, zmiana % stężenia Lp(a), zmiana % stężenia HDL-C, zmiana % stężenia trójglicerydów na czczo, zmiana % stężenia Apo A1, odsetek pts z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiagających poziom LDL-C <70mg/dl lub pts z wysokim ryzykiem CVD osiagających poziom LDL-C <100 mg/dl, odsetek pts osiagających poziom LDL-C <70 md/dl, AE (w tym AE szczególnie zainteresowania), oznaczenia biochemiczne, rozwój przeciwciał przeciwko ALI.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FHI		FH II		
	ALI 75→150 mg Q2W	PLC	ALI 75→150 mg Q2W	PLC	
Liczba pacjentów	323	163	167	82	
Wiek, średnia (SD) [lata]	52,1 (12,9)	51,7 (12,3)	53,2 (12,9)	53,2 (12,5)	
Płeć [M] (%)	55,7	57,7	51,5	54,9	
BMI średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	29 (4,6)	30 (5,4)	28,6 (4,6)	27,7 (4,7)	
Potwierdzenie diagnozy heFH n (%)	Wszystkie	323 (100)	163 (100)	82 (100)	
	genotypowanie	129 (39,9)	62 (38)	117 (70,1)	66 (80,5)
	WHO/kryteria Simon Broome	193 (59,8)	101 (62)	50 (29,9)	16 (19,5)
Choroba niedokrwienna serca n (%)	147 (45,5)	78 (47,9)	58 (34,7)	31 (37,8)	
Nadciśnienie n (%)	139 (43,0)	71 (43,6)	57 (34,1)	24 (29,3)	
T2DM n (%)	32 (9,9)	25 (15,3)	7 (4,2)	3 (3,7)	
Leczenie n (%)	Statyny	323 (100)	163 (100)	167 (100)	82 (100)
	• Statyny w wysokiej dawce <sup>b</sup>	267 (82,7)	139 (85,3)	145 (86,8)	75 (91,5)
	• Ezetymib	181 (56)	97 (59,5)	112 (67,1)	53 (64,6)
Wyjściowe stężenie parametrów lipidowych	LDL-C <sup>c</sup>	144,7 (2,9) <sup>d</sup> 3,8 (0,1) <sup>d</sup>	144,4 (3,7) 3,7 (0,1)	134,6 (3,2) <sup>e</sup> 3,5 (0,1) <sup>e</sup>	134,0 (4,6) <sup>f</sup> 3,5 (0,1) <sup>f</sup>
	nie-HDL-C	170,3 (54,7) <sup>d</sup> 4,4 (1,4) <sup>d</sup>	169,6 (50,6) 4,4 (1,3)	159,0 (44,9) <sup>e</sup> 4,1 (1,2) <sup>e</sup>	157,6 (44,0) <sup>f</sup> 4,1 (1,1) <sup>f</sup>

ODYSSEY FHI i FHII					
[mg/dl]/[mmol/l] Średnia (SD)	Całkowity cholesterol	bd	Bd	bd	bd
	ApoB	114,6 (30,7) <sup>d</sup> bd	113,7 (28,4) bd	108,0 (27,7) <sup>e</sup> bd	107,7 (23,9) <sup>f</sup> bd
	HDL-C	50,8 (15,7) <sup>d</sup>	48,0 (14,4)	52,6 (15,7) <sup>e</sup>	54,3 (15,8) <sup>f</sup>
	Lp(a) <sup>c</sup>	51,5 (2,8) <sup>d</sup> bd	46,9 (4,0) Bd	49,9 (5,4) <sup>e</sup> bd	50,9 (6,6) <sup>f</sup> bd
	Trójglicerydy na czczo <sup>c</sup>	128,5 (3,7) <sup>d</sup> 1,5 (0,0) <sup>d</sup>	126,5 (4,9) 1,4 (0,1)	123,2 (69,6) <sup>e</sup> 1,4 (0,8) <sup>e</sup>	117,2 (56,9) <sup>f</sup> 1,3 (0,3) <sup>f</sup>
Interwencja i komparator					
Schemat badania	ALI 75→150 mg Q2W	PLC	ALI 75→150 mg Q2W	PLC	
Interwencje	ALI 75mg <sup>g</sup> / 1 ml Q2W SC	PLC 1 ml Q2W SC	ALI 75mg <sup>g</sup> / 1 ml Q2W SC	PLC 1 ml Q2W SC	
Kointerwencje	Statyny w najwyższych tolerowanych dawkach ±inne LLT; dieta				
Okres interwencji	78 tyg.	78 tyg.	78 tyg.	78 tyg.	
Okres obserwacji (miesiące)	3 tyg. (screening) + 78 tyg. (RCT) + 8 tyg. (FU) <sup>h</sup>				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A				
Kierunek badania	Prospektywny				
Randomizacja	Randomizacja centralna w stosunku 2:1, ze stratyfikacją (zawał serca i/lub udar niedokrwieny w wywiadzie; intensywność leczenia statynami; region geograficzny)				
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, z zastosowaniem IV(W)RS				
Zaślepienie	TAK, podwójne z PLC odpowiadającym interwencji				
Utrata z badania n (%)	76 (24)	33 (20)	17 (10)	10 (12)	
Przyczyny utraty z badania (n)	Opisane prawidłowo: AE (13), niestosowanie się do protokołu (10), inne (53)	Opisane prawidłowo: AE (10), niestosowanie się do protokołu (4), inne (19)	Opisane prawidłowo: AE (6), niestosowanie się do protokołu (2), inne (9)	Opisane prawidłowo: AE (1), niestosowanie się do protokołu (2), inne (7)	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority				
Metoda analizy wyników	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy zrandomizowani pts, dla których dostępny był pomiar stężenia LDL-C na etapie <i>baseline</i> oraz w min. 1 dowolnym punkcie czasowym w okresie od 4–24 tyg. badania)</li> <li>• On-treatment (wszyscy zrandomizowani pts, dla których dostępny był pomiar stężenia LDL-C na etapie <i>baseline</i> oraz w min. 1 dowolnym punkcie czasowym w trakcie przyjmowania interwencji)</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy zrandomizowani pts, którym podano przynajmniej część pojedynczej dawki ocenianych interwencji)</li> </ul>				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe 89 ośrodków na terenie Ameryki Północnej, Europy, Afryki Południowej		Wieloośrodkowe: 26 ośrodków na terenie Europy		
Sponsor badania	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals				

a) Stężenie LDL-C wyliczone przez centralne laboratorium z formuły Friedwalda (wszystkie możliwych punkty czasowe) oraz oznaczone kontrolnie metodą bezpośrednią  $\beta$ -quantification w 0 i 24 tyg.;

- b) Atorwastytyna 40–80 mg; rozuwastatyna 20–40 mg; simwastatyna 80 mg;  
 c) Średnia (SE);  
 d) N=322;  
 e) N=166;  
 f) N=81  
 g) W 12 tyg. zmiana dawkowania (z utrzymaniem zaślepienia) na 150 mg Q2W jeśli pacjent w 8 tyg. nie osiągnął LDL < 70mg/dl;  
 h) FU = 8 tyg. nie dotyczy pacjentów, którzy zdecydowali się kontynuować leczenie w ramach fazy rozszerzonej badania.

ODYSSEY HIGH FH		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ALI w leczeniu pacjentów z heFH, u których mimo intensywnej terapii hipolipemizującej stężenie LDL-C wynosi $\geq 160$ mg/dl.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Potwierdzona heFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria <i>The Dutch Lipid Clinic Network</i> lub <i>Simon Broome Register</i> ) 2. Stężenie LDL-C $\geq 160$ mg/dl na etapie skriningu (choroba niekontrolowana) 3. Leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyn (tj. rozuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg/dziennie; atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg/dziennie, simwastatyna w dawce 80 mg/dziennie) - pacjenci, którzy nie mogą stosować zarejestrowanych dawek maksymalnych powinni być leczeni statynami w dawce maksymalnej indywidualnie ustalonej przez lekarza prowadzącego.	1. Leczenie nieustabilizowaną dawką leków obniżających poziom lipidów (w tym statynami) przez min. 4 tygodnie i/lub fenofibratem przez min. 6 tygodni przed wizytą skrininową lub w okresie od skriningu do randomizacji 2. Leczenie statyną inną niż simwastatyna, atorwastatyna, rozuwastatyna 3. Przyjmowanie leków w dawkach wyższych niż: a. atorwastatyna – 80 mg/dzień, b. rozuwastatyna – 40 mg/dzień, c. simwastatyna – 40 mg/dzień (za wyjątkiem pacjentów leczonych dawką 80 mg/dzień przez ponad rok) 4. Leczenie fbratami innymi niż fenofibrat, w okresie 6 tyg. etapu skrininowego 5. Poziom trójglicerydów na czczo >400 mg/dl (>4,52 mmol/l) na etapie skriningu 6. Homozygotyczna forma FH w wywiadzie	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Zmiana % stężenia LDL-C <sup>a</sup> <b>Pozostałe PK:</b> zmiana bezwzględna stężenia LDL-C, zmiana % stężenia ApoB, zmiana % stężenia cholesterolu nie-HDL-C, zmiana % stężenia całkowitego cholesterolu, zmiana % stężenia Lp(a), zmiana % stężenia HDL-C, zmiana % stężenia trójglicerydów na czczo, zmiana % stężenia Apo A1, odsetek pts z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C <70mg/dl lub pts z wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C <100 mg/dl, odsetek pts osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl i/lub $\geq 50\%$ redukcję stężenia LDL-C, AE (w tym AE szczególnego zainteresowania), oznaczenia biochemiczne, rozwój przeciwciał przeciwko ALI.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ALI 150mg Q2W	PLC
Liczba pacjentów	72	35
Wiek, średnia (SD) [lata]	49,8 (14,2)	52,1 (11,2)
Płeć [M] (%)	48,6	62,9
BMI średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	28,8 (5,2)	28,9 (4,2)
Potwierdzenie diagnozy heFH n (%)	Wszystkie	72 (100)
	genotypowanie	14 (19,4)
	WHO/kryteria Simon Broome	58 (80,6)
Choroba niedokrwienności serca n (%)	31 (43,1)	22 (62,9)
Nadciśnienie n (%)	40 (55,6)	21 (60)
T2DM n (%)	9 (12,5)	6 (17,1)
Leczenie n (%)	Statyny	72 (100)
	• Statyny w wysokiej dawce <sup>b</sup>	53 (73,6)
		35 (100)
		25 (71,4)



ODYSSEY HIGH FH			
	• Simwastatyna (80mg)	4 (5,6)	3 (8,6)
	Inna terapia LLT	16 (22,2)	13 (37,1)
	• Ezetymib	14 (19,4)	12 (34,3)
Wyjściowe stężenie parametrów lipidowych [mg/dl] Średnia (SD)	LDL-C	196,3 (57,9) <sup>c</sup>	201,0 (43,4)
	nie-HDL-C	223,9 (58,8)	231,5 (47,6)
	Całkowity cholesterol	273,5 (57,5)	276,4 (46,8)
	ApoB	138,2 (32) <sup>c</sup>	146,6 (28,3) <sup>d</sup>
	HDL-C	49,6 (14)	44,9 (11,3)
	Lp(a)	22,0 [8,0; 50,0] <sup>ce</sup>	30,0 [11,0; 42,0] <sup>e</sup>
	Trójglicerydy na czczo	131,5 [87,5; 160,5] <sup>e</sup>	122,0 [95,0; 193,0] <sup>e</sup>
Interwencja i komparator			
Schemat badania	ALI 150mg Q2W	PLC	
Interwencje	ALI 150 mg / 1ml Q2W SC	PLC 1ml Q2W SC	
Kointerwencje	Statyny w najwyższych tolerowanych dawkach ± inne LLT; dieta		
Okres interwencji	78 tyg.	78 tyg.	
Okres obserwacji	3 tyg. (screening) + 78 tyg. (RCT) + 8 tyg. (FU) <sup>f</sup>		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Kierunek badania	Prospektywny		
Randomizacja	Randomizacja centralna w stosunku 2:1, ze stratyfikacją (zawał serca i/lub udar mózgu w wywiadzie; intensywność leczenia statynami)		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, z zastosowaniem IV(W)RS		
Zaślepienie	TAK, podwójne z PLC odpowiadającym interwencji		
Utrata z badania n (%)	29 (40)	9 (26)	
Przyczyny utraty z badania (n)	Opisane prawidłowo: AE (3), niestosowanie się do protokołu badania (4), przeprowadzka pacjenta (3), inne (19)	Opisane prawidłowo: AE (2), niestosowanie się do protokołu badania (1), inne (6)	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy zrandomizowani pts, dla których dostępne były co najmniej 2 pomiary umożliwiające obliczenie stężenia LDL-C : na baseline i w dowolnym innym punkcie czasowym badania);</li> <li>• on-treatment (pts, dla których dostępne były co najmniej 2 pomiary umożliwiające obliczenie stężenia LDL-C: na baseline i w dowolnym innym punkcie czasowym w trakcie przyjmowania interwencji);</li> <li>• analiza wrażliwości dla mITT (po wykluczeniu pts, z ośrodków w których doszło do poważnych uchybień standardów postępowania)</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy zrandomizowani pts, którym podano przynajmniej część pojedynczej dawki ocenianych interwencji)</li> </ul>		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (33 ośrodki na terenie Ameryki Północnej, Europy, Afryki)		

ODYSSEY HIGH FH	
	Południowej)
<b>Uwagi</b>	W trakcie trwania badania w 3 ośrodkach (20 pts) doszło do poważnych uchybień standardów postępowania.
<b>Sponsor badania</b>	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals
a) Stężenie LDL-C w badaniu zostało wyliczone przez centralne laboratorium z formuły Friedewalda (wszystkie punkty czasowe, wartości wykorzystywane przy ocenie PK) oraz oznaczone kontrolnie metodą bezpośrednią $\beta$ -quantification (baseline i 24 tyg. badania); b) Atorwastatyna w dawce 40–80 mg; rozuwastatyna w dawce 20–40 mg; c) N = 71; d) N = 34; e) Mediana [IQR]; f) FU 8 tyg. nie dotyczy pacjentów, którzy zdecydowali się kontynuować leczenie w ramach fazy rozszerzonej badania.	

ODYSSEY LONG TERM	
<b>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ALI w redukcji stężenia LDL-C i częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD leczonych statynami.</b>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek $\geq 18$ lat 2. Wysokie ryzyko CVD: a. Potwierdzona heFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria <i>The Dutch Lipid Clinic Network</i> lub <i>Simon Broome Register</i> ) $\pm$ choroba niedokrwienna serca w wywiadzie <sup>a</sup> lub czynniki ryzyka <sup>b</sup> , lub b. Hipercholesterolemia (poza FH) i choroba niedokrwienna serca w wywiadzie <sup>a</sup> lub czynniki ryzyka <sup>b</sup> 3. LDL $\geq 70$ mg/dl 4. Leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyn (tj. rozuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg/dziennie; atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg/dziennie, simwastatyna w dawce 80 mg/dziennie) - pacjenci, którzy nie mogą stosować zarejestrowanych dawek maksymalnych powinni być leczeni statynami w dawce maksymalnej ustalonej przez lekarza prowadzącego	1. Leczenie nieustabilizowaną dawką leków obniżających poziom lipidów (w tym statynami) przez min. 4 tygodnie i /lub fenofibratem przez min. 6 tygodni przed wizytą skryningową lub w okresie od skryningu do randomizacji 2. Leczenie statyną inną niż simwastatyna, atorwastatyna, rozuwastatyna 3. Przyjmowanie leków w dawkach wyższych niż: a. atorwastatyna – 80 mg/dzień, b. rozuwastatyna – 40 mg/dzień, c. simwastatyna – 40 mg/dzień (za wyjątkiem pacjentów leczonych dawką 80 mg/dzień przez ponad rok) 4. Leczenie fibratami innymi niż fenofibrat, w okresie 6 tyg. etapu skryningowego 5. Stosowanie nutraceutyków lub leków OTC, które mogą wpłynąć na profil lipidowy, które były stosowane w nieustabilizowanych dawkach w okresie min. 4 tyg. przed wizytą skryningową i randomizacyjną 6. Używanie produktów z czerwonego ryżu w ciągu 4 tyg. skryningu lub w okresie między skryningiem a randomizacją 7. Leczenie plazmaferezą w ciągu 2 msc. przed skryningiem 8. Zawał serca, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, przez skórną interwencję wieńcową (PCI), bypass tętnicy wieńcowej (CABG), niekontrolowana arytmia, udar, przemijający atak niedokrwienny, rewaskularyzacja tętnicy szyjnej, procedura wewnątrznaczyniowa, choroba naczyń obwodowych wymagająca chirurgicznej interwencji w ciągu 3 msc. do wizyty skryningowej lub między wizytą skryningową a randomizacją. 9. Planowane wykonanie procedury PCI, CABG lub rewaskularyzacji w trakcie trwania badania 10. SBP $> 180$ mmHg lub ciśnienie rozkurczowe BP $> 110$ mmHg 11. Niewydolność serca (NYHA III lub IV) w ciągu ostatnich 12 msc. 12. Udar krwotoczny w wywiadzie 13. Aktywna choroba nerwu wzrokowego w wywiadzie 14. Pacjenci nie pouczeni o stosowaniu diety obniżającej poziom cholesterolu 15. hoFH w wywiadzie lub utrata funkcji PCSK9 w wywiadzie 16. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (chyba, że stosowane jako terapia zastępcza w chorobach przysadki/nadnerczy w stałej dawce przez min 6 tygodni przed randomizacją) 17. Stosowanie terapii hormonalnej (chyba, że terapia stosowana w ustabilizowanych dawkach w okresie 6 tygodni poprzedzających skryning) 18. Nowotwór w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat (za wyjątkiem odpowiednio leczonych nowotworów skóry podstawno komórkowych, płaskonabłonkowych lub szyjki macicy in situ) 19. HIV 20. Poważne schorzenia współistniejące, które w opinii lekarza prowadzącego wykluczają udział pacjenta w badaniu 21. Stosowanie innych leków eksperymentalnych (w okresie 1 msc lub 5 czasów półtrwania leku) 22. Leczenie ALI lub jakimkolwiek innym inhibitorem PCSK9 23. Wyniki oznaczeń biochemicznych na etapie skryningu, stwierdzające infekcję HBV i/lub HCV, ciążę, poziom trój glicerydów $> 400$ mg/dl,

## ODYSSEY LONG TERM

- eGFR<30ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ALT/AST>3xULN, CPK>3xULN,  
 24. Alergia lub nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne  
 25. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią  
 26. Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod antykoncepcji, lub odmawiające wykonania testu ciążyowego

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** zmiana % stężenia LDL-C<sup>c</sup>

**Pozostałe PK:** zmiana % stężenia ApoB, zmiana % stężenia cholesterolu nie-HDL, zmiana % stężenia całkowitego cholesterolu, zmiana % stężenia Lp(a), zmiana % stężenia HDL -C, zmiana % stężenia trójglicerydów na czczo, zmiana bezwzględna stężenia LDL-C, zmiana bezwzględna stężenia całkowitego cholesterolu/HDL-C, zmiana % stężenia Apo A1, zmiana bezwzględna współczynnika ApoB/Apo A1, odsetek pts osiagających poziom nie-HDL-C <130 mg/dl, odsetek pts osiagających poziom nie-HDL-C <100 mg/dl, odsetek pts z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiagających poziom LDL < 70mg/dL i/lub ≥ 50% redukcję LDL, odsetek pts z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiagających stężenie LDL-C <70 mg/dl oraz odsetek pts z wysokim ryzykiem CVD osiagających poziom LDL-C<100 mg/dl, odsetek pts osiagających poziom LDL-C <70 mg/dl, odsetek pts osiagających poziom LDL-C <100 mg/dl, odsetek pts osiagających stężenie ApoB/Apo A <80 mg/dl, odsetek pts osiagających poziom HDL-C <130 mg/dl, odsetek pts z ≥50% redukcją LDL-C, AEs.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	ALI 150 mg Q2W	PLC
Liczba pacjentów	1553	788
Wiek, średnia (SD) [lata]	60,4 (10,4)	60,6 (10,4)
Płeć [M] (%)	63,3	60,2
BMI średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	30,2 (5,7)	30,5 (5,5)
Potwierdzenie diagnozy heFH n (%)	Wszystkie	139 (17,6)
	genotypowanie	167 (40,2)
	WHO/kryteria Simon Broome	248 (59,8)
Choroba niedokrwienna serca n (%)	1055 (67,9)	552 (70,1)
Nadciśnienie n (%)	Bd	bd
T2DM n(%)	542 (34,9)	267 (33,9)
Leczenie n (%)	Statyny	787 (99,9)
	• Statyny w wysokiej dawce <sup>b</sup>	368 (46,7)
	Inna terapia LLT	220 (27,9)
	• Ezetymib	118 (15,0)
Wyjściowe stężenie parametrów lipidowych [mg/dl] Średnia (SD)	LDL-C	121,9 (41,4)
	nie-HDL-C	152,0 (45,8)
	ApoB	101,4 (27,3)
	HDL-C	50,0 (12,4)
	Lp(a)	20,9 [6,5–66,8] <sup>d</sup>
	Trójglicerydy na czczo	135 [94,7–188,5] <sup>d</sup>
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ALI 150 mg Q2W	PLC

ODYSSEY LONG TERM		
Interwencje	ALI 150 mg / 1 ml Q2W SC	Placebo 1 ml Q2W SC
Kointerwencje	Statyny $\pm$ LLT, dieta, zmiana stylu życia zgodnie z Narodowym Programem Edukacyjnym ATP III	
Okres interwencji	78 tyg.	
Okres obserwacji (miesiące)	3 tyg. (Screening) + 78 tyg. (RCT) + 8 tyg.(FU)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Kierunek badania	Prospektywne	
Randomizacja	Randomizacja centralna w stosunku 2:1, ze stratyfikacją (heFH, wcześniejsze występowanie zawału lub udaru niedokrwiennego, dawkowanie statyn, region geograficzny), z zastosowaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, randomizacja centralna	
Zaślepienie	Tak, podwójnie z PLC odpowiadającym interwencji	
Utrata z badania n (%)	437 (28,2)	193 (24,5)
Przyczyny utraty z badania (n)	Opisano prawidłowo: AE (113), niestosowanie się do protokołu (60), inne (264)	Opisano prawidłowo: AE (47), niestosowanie się do protokołu (38), inne (108)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy zrandomizowani pts, dla których dostępne były co najmniej 2 pomiary umożliwiające obliczenie stężenia LDL-C: na baseline i w dowolnym innym punkcie czasowym badania do 24 tyg. badania);</li> <li>• on-treatment (pts, dla których dostępne były co najmniej 2 pomiary umożliwiające obliczenie stężenia LDL-C: na baseline i w dowolnym innym punkcie czasowym w trakcie przyjmowania interwencji);</li> <li>• analiza wrażliwości dla mITT</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy zrandomizowani pts, którym podano przynajmniej część pojedynczej dawki ocenianych interwencji)</li> </ul>	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (320 ośrodków na terenie Afryki, Europy, Ameryki Północnej i Południowej)	
Sponsor badania	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals	

- a) Ostry lub niemy zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, procedura rewaskularyzacji, inna choroba zdiagnozowana met. inwazyjnymi lub bezinwazyjnymi;
- b) Choroba tętnic obwodowych (chromanie przestankowe z przyczyn miażdżycowych, niedokrwienie kończyny z trombolizą, procedurą endowaskularyzacji lub zabiegiem chirurgicznym z przyczyn miażdżycowych); udokumentowany udar niedokrwienno z niedokrwienno deficytem neurologicznym utrzymujący się >24 godzin, uznany za powstały z przyczyn miażdżycowych; udokumentowana umiarkowana przewlekła choroba nerek – eGFR<60ml/min/1,73m<sup>2</sup> przez min. 3 msc.; T2DM oraz ( $\geq$ 2 kryteriów) nadciśnienie, ABI  $\leq$ 90, mikro lub makroalbuminuria, udokumentowana obecność pre-proliferacyjnej lub proliferacyjnej retinopatii lub jej operacyjne leczenie, przedwczesne występowanie przewlekłej choroby serca w rodzinie;
- c) Stężenie LDL-C zostało obliczone za pomocą formuły Friedwalda we wszystkich dostępnych punktach czasowych a także oznaczone metodą bezpośrednią  $\beta$ -quantification w centralnym laboratorium w tygodniach 0,12, 24, 52 i 78 a także w przypadku gdy stężenie trój glicerydów wynosiło >400 mg/dl;
- d) Mediana [IQR].

### B.1.2. Pacjenci poddawani już zabiegom LDL-aferezy

ODYSSEY ESCAPE
Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, oceniające wpływ ALI na częstość wykonywania LDL-aferezy u pacjentów z HeFH

## ODYSSEY ESCAPE

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>2. Potwierdzona heFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria <i>The Dutch Lipid Clinic Network</i> lub <i>Simon Broome Register</i>)</li> <li>3. Pacjenci leczeni metodą aferezy QW przez min 4 tyg. przed wizytą skringingową lub Q2W przez min. 8 tyg. przed wizytą skringingową</li> <li>4. Terapia LLT, dieta i aktywność fizyczna na stabilnym poziomie od 8 tyg.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HoFH</li> <li>2. Częstotliwość LDL- aferezy inna niż QW/Q2W</li> <li>3. Stosowanie nutraceutyków lub leków OTC wpływających na poziom lipidów w dawce/iłości nie ustabilizowanej na 8 tyg. przed wizytą skringingową</li> <li>4. Choroba endokrynną wpływającą na profil lipidowy w wywiadzie</li> <li>5. Stosowanie terapii tarczyczo-zastępczej (chyba, że dawka tyroksyny była stała od 12 tyg. i przed skringingiem oraz poziom TSH jest w normie)</li> <li>6. Operacja bariatryczna w wywiadzie (na 12 msc przed skringingiem)</li> <li>7. Wahania wagi (<math>&gt;5</math> kg) w ciągu 2 msc. przed skringingiem</li> <li>8. Nowozdiagnozowana (w ciągu 3 msc przed wizytą randomizacyjną) T2DM lub źle kontrolowana T2DM (HbA1c<math>&gt;9\%</math>)</li> <li>9. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (chyba, że stosowane jako terapia zastępcza w chorobach przysadki/nadnerczy w stałej dawce przez min 6 tygodni przed randomizacją)</li> <li>10. Stosowanie terapii estrogenem/testosteronem (chyba, że dawkowanie jest stałe od ostatnich 6 tygodni przed wizytą skringingową)</li> <li>11. SBP<math>&gt;160</math> mmHg lub rozkurczowe ciśnienie <math>&gt;100</math> mmHg na etapie skringingu bądź randomizacji</li> <li>12. Zawał serca, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, bypass tętnicy wieńcowej, skórna interwencja wieńcowa (PCI), niekontrolowana arytmia, udar, przemijający atak niedokrwienny, rewaskularyzacja tętnicy szyjnej, procedura wewnątrznaczyniowa, choroba naczyń obwodowych wymagająca chirurgicznej interwencji, chirurgia tętnic szyjnych lub stenty w ciągu 3 msc. do wizyty skringingowej</li> <li>13. Niewydolność serca (NYHA III lub IV) w wywiadzie na 12 msc. przed randomizacją</li> <li>14. Wylew krwotoczny w wywiadzie</li> <li>15. Nowotwór w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat (za wyjątkiem odpowiednio leczonych nowotworów skóry podstawno komórkowych, płaskonabłonkowych lub szyjki macicy in situ)</li> <li>16. HIV</li> <li>17. Stosowanie innych leków eksperymentalnych (w okresie 1 msc lub 5 czasów półtrwania leku)</li> <li>18. Leczenie ALI lub jakimkolwiek innym inhibitorem PCSK9</li> <li>19. Poważne schorzenia współistniejące, które w opinii lekarza prowadzącego wykluczają udział pacjenta w badaniu</li> <li>20. Wyniki oznaczeń biochemicznych na etapie skringingu, stwierdzające infekcję HBV i/lub HCV, ciążę, poziom trój glicerydów <math>&gt;400</math>mg/dl, eGFR<math>&lt;30</math>ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ALT/AST<math>&gt;3</math>xULN, CPK<math>&gt;3</math>xULN, TSH<math>&lt;LLN</math></li> <li>21. Alergia lub nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne</li> <li>22. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> <li>23. Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod antykoncepcji, lub odmawiające wykonania testu ciążowego</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** Wskaźnik częstości wykonywania aferezy standaryzowany w stosunku do liczby planowanych zabiegów (7-18 tydzień leczenia)

**Pozostałe PK:** zmiana % stężenia LDL-C<sup>3</sup>, wskaźnik częstości wykonywania aferezy standaryzowany w stosunku do liczby planowanych zabiegów (15-18 tydzień leczenia), zmiana % stężenia ApoB, zmiana % stężenia cholesterolu nie-HDL, zmiana % stężenia całkowitego cholesterolu, zmiana % stężenia Apo A1, zmiana % stężenia trójglicerydów, odsetek pts z  $\geq 30\%$  redukcją stężenia LDL-C, odsetek pts. z  $\geq 50\%$  redukcją poziomu LDL-C; zmiana WB-Q22, AEs.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	ALI 150 mg Q2W	PLC
Liczba pacjentów	41	21
Wiek, średnia (SD) [lata]	59,5 (9,2)	57 (10,5)
Płeć [M] (%)	63,4	47,6
BMI średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	30,5 (5,0)	30,3 (6,2)
Potwierdzenie diagnozy heFH	Wszystkie	41 (100)
	genotypowanie	bd
		21 (100)
		bd

ODYSSEY ESCAPE				
n (%)	WHO/kryteria Simon Broome	bd	bd	
Choroba niedokrwienności serca n(%)		bd	bd	
Nadciśnienie n (%)		bd	bd	
T2DM n (%)		bd	bd	
Leczenie n (%)	Statyny	19 (46,3)	13 (61,9)	
	* Statyny w wysokiej dawce <sup>b</sup>	13 (31,7)	12 (57,1)	
	Inna terapia LLT <sup>c</sup>	26 (63,4)	16 (76,2)	
Wyjściowe stężenie parametrów lipidowych [mg/dl]/[mmol/l] Średnia (SD)	LDL-C (oznaczone)	174,0 (51,4) 4,5 (1,3)	195,0 (66,9) 5,0 (1,7)	
	LDL-C (wyliczone)	175,1 (54,6) 4,5 (1,4)	191,6 (68,9) 5,0 (1,8)	
	nie-HDL-C	210,3 (62,8) 5,4 (1,6)	224,5 (68,0) 5,8 (1,8)	
	Całkowity cholesterol	256,9 (60,6) 6,7 (1,6)	272,3 (73,6) 7,1 (1,9)	
	ApoB	bd 1,4 (0,4) <sup>d</sup>	bd 1,5 (0,3) <sup>d</sup>	
	HDL-C	46,6 (16,2) 1,2 (0,4)	47,8 (17,3) 1,2 (0,4)	
	Lp(a)	21 (16,0; 65,0) <sup>e</sup> bd	18 (8,0; 65,0) <sup>e</sup> bd	
	Trójglicerydy na czczo	163,0 (59,0; 393,0) <sup>e</sup> 1,8 (0,7; 4,4) <sup>e</sup>	154,0 (81,0; 308,0) <sup>e</sup> 1,7 (0,9; 3,5) <sup>e</sup>	
	Interwencja i komparator			
	Schemat badania	ALI 150 mg Q2W	PLC	
Interwencje	ALI 150 mg /1 ml Q2W SC	PLC 1 ml Q2W SC		
Kointerwencje	LDL-afereza, LLT (w tym statyny), dieta i ćwiczenia	LDL-afereza, LLT (w tym statyny), dieta i ćwiczenia		
Okres interwencji	18 tyg.	18 tyg.		
Okres obserwacji (miesiące)	2 tyg (screening) + 18 tyg (RCT) + 8 tyg (FU) <sup>f</sup>			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A			
Kierunek badania	Prospektywny			
Randomizacja	Randomizacja centralna w stosunku 2:1, metodą permutowanych bloków, ze stratyfikacją (częstość aferezy oraz stężenie Lp(a))			
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, z zastosowaniem IV(W)RS			
Zaślepienie	Tak, podwójne z PLC odpowiadającym interwencji			
Utrata z badania (%)	4 (9,8)	1 (4,8)		
Przyczyny utraty z badania	2 (AE) 1 (niestosowanie się do protokołu) 1 (wycofanie zgody)	1 (AE)		

ODYSSEY ESCAPE	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT</li> <li>• mITT (pts, którzy mieli <math>\geq 1</math> pomiar LDL-C przed aferezą, zanim otrzymali pierwszą dawkę interwencji oraz <math>\geq 1</math> pomiar LDL-C przez aferezę w okresie do 6 tygodnia leczenia)</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy zrandomizowani pts, którym podano przynajmniej część pojedynczej dawki ocenianych interwencji)</li> </ul>
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (14 ośrodków w USA i Niemczech)
Sponsor badania	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals

- a) Stężenie LDL-C w badaniu zostało wyliczone w centralnym laboratorium z formuły Friedewalda oraz oznaczone metodą bezpośrednią  $\beta$ -quantification na baseline; u pacjentów ze stężeniem  $>400$  mg/dl LDL-C oznaczono metodą bezpośrednią  $\beta$ -quantification; w analizie post-hoc stężenie LDL-C oszacowano natomiast korzystając z metody Kroon'a;
- b) Atorwastatyna w dawce 40–80 mg/dzień lub rozuwastatyna w dawce 20–40 mg/dzień,
- c) Kolesewelam, kolestypol, ezetymib, olej rybi, kwas nikotynowy, kwasy omega-3;
- d) g/l;
- e) Mediana [IQR];
- f) Pacjenci leczeni w niemieckim ośrodku mogli uczestniczyć w trwającej 86 tygodni fazie przedłużonej badania;

## B.2. Badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Shah 2017 [23]		
Badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ALI i EVO u pacjentów z heFH i/lub CVD w praktyce klinicznej.		
Kryteria włączenia i wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Potwierdzona heFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria <i>The Dutch Lipid Clinic Network</i> lub <i>Simon Broome Register</i>) lub CVD (choroby tętnic szyjnych, udar mózgu lub epizod niedokrwieny w wywiadzie, choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca oraz choroba naczyń obwodowych) z suboptymalnym stężeniem LDL-C pomimo stosowania terapii LLT w maksymalnych tolerowanych dawkach;</li> <li>2. Pacjenci przyjmujący ALI lub EVO;</li> </ol>		
Oceniane punkty końcowe		
Zmiana stężenia: LDL-C, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL-C; zmiana ryzyka CV wg ACC/AHA oraz NIH; AE		
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>		
Cecha populacji	ALI/EVO	
Liczba pacjentów	72	
Wiek, średnia (SD) [lata]	64,1 (9,6)	
Płeć [M] (%)	38	
BMI średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	29,3 (5,1)	
Potwierdzenie diagnozy heFH n (%)	Wszystkie	47 (65)
	genotypowanie	bd
	WHO/kryteria Simon Broome	bd
Choroba niedokrwienna serca n(%)	47 (65)	
Nadciśnienie n (%)	45 (63)	
T2DM n (%)	12 (17)	

Shah 2017 [23]		
Leczenie n (%)	Statyny	30 (42)
	Statyny w wysokiej dawce <sup>b</sup>	bd
	Inna terapia LLT <sup>c</sup>	11 (15)
Wyjściowe stężenie parametrów lipidowych [mg/dl]/[mmol/l] Średnia (SD)	LDL-C (oznaczone)	bd
	LDL-C (wyliczone)	bd
	nie-HDL-C	bd
	Całkowity cholesterol	bd
	ApoB	bd
	HDL-C	bd
	Lp(a)	bd
	Trójglicerydy na czczo	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ALI 75 mg/ ALI 150 mg/ EVO	
Interwencje	ALI 150 mg / 1 ml Q2W SC ALI 75 mg / 1 ml Q2W SC EVO 140 mg / 1 ml SC	
Kointerwencje	Możliwe przyjmowanie jednocześnie statyn, EZE i kolesewelamu	
Okres interwencji	Średnio 26 ± 5 tyg.	
Okres obserwacji (miesiące)	Średnio 26 ± 5 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	III B	
Kierunek badania	Prospektywny	
Randomizacja	Nie dotyczy	
Ukrycie kodu alokacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	Nie dotyczy	
Utrata z badania (%)	bd	
Przyczyny utraty z badania	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Nie podano</i>	
Metoda analizy wyników	Nie dotyczy	
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Stany Zjednoczone)	
Sponsor badania	BioMed Central	

a) charakterystyka populacji podana została łącznie dla wszystkich 72 pacjentów włączonych do badania, leczonych zarówno ALI jak i EVO. Do analizy włączono tylko jedno ramię badania – 15 pacjentów przyjmujących ALI w dawce 150 mg.

b) Atorwastatyna w dawce 40–80 mg/dzień lub rozuwastatyna w dawce 20–40 mg/dzień,

c) Kolesewelam, ezetymib;



## ANEKS C. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ

### C.1. Badania randomizowane

Tabela 36.  
Szczegółowa ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego narzędziem RoB (Risk of Bias) wg. Cochrane

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
<b>Pacjenci otrzymujący wyłącznie farmakologiczną terapię hipolipemizującą</b>								
	Ryzyko	NJ	N	N	N	N	N	
<b>ODYSSEY FH I</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna ze stratyfikacją, brak danych nt. generowania sekwencji losowej	Centralny system (IVRS, IWRS)	Podwójne zaślepienie, PLC o identycznej formulacji i schemacie podawania. Badacze nie mieli dostępu do danych laboratoryjnych.	Obiektywny I-rz. p.k., laboratorium centralne. Badacze nie mieli dostępu do danych laboratoryjnych. Zgon oraz CVD weryfikowane przez niezależnych ekspertów	Analiza mITT, porównywalna utrata z badania w obu grupach (24 vs 20%), szczegółowo opisane metody imputowania brakujących danych	Zaprezentowano wyniki dla I- i II-rz. p.k. badania oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	N	N	N	N	N	
<b>ODYSSEY FH II</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna ze stratyfikacją, brak danych nt. generowania sekwencji losowej	Centralny system (IVRS, IWRS)	Podwójne zaślepienie, PLC odpowiadające interwencji, identyczny schemat podawania. Badacze nie mieli dostępu do danych laboratoryjnych.	Obiektywny I-rz. p.k., laboratorium centralne. Badacze nie mieli dostępu do danych laboratoryjnych. Zgon oraz CVD weryfikowane przez niezależnych ekspertów	Analiza mITT, porównywalna utrata z badania w obu grupach (10 vs 12%), szczegółowy opis metody imputowania brakujących danych	Zaprezentowano I- i II-rzędowe p.k. badania oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
<b>ODDYSEY</b>	<b>Ryzyko</b>	NJ	N	N	N	N	NJ	

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
<b>HIGH FH</b>							
<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna ze stratyfikacją, brak danych nt. generowania sekwencji losowej	Centralny system (IVRS, IWRS)	Podwójne zaślepienie, PLC odpowiadające interwencji, identyczny schemat podawania. Badacze nie mieli dostępu do danych laboratoryjnych	Obiektywny I-rz. p.k., laboratorium centralne. Badacze nie mieli dostępu do danych laboratoryjnych. Zgon oraz CVD weryfikowane przez niezależnych ekspertów	Analiza mITT; pomimo stosunkowo wysokiej utraty pts z badania oraz uchybień w postępowaniu w 3 ośrodkach wyczerpująco opisano metodykę imputowania brakujących danych oraz przedstawiono odpowiednie analizy wrażliwości.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe p.k. badania oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie sprecyzowano, czego dotyczyły uchybienia standardów postępowania w 3 z 33 ośrodków.
<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>ODYSSEY LONG TERM</b>							
<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna z zastosowaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych, ze stratyfikacją	Centralny system (IVRS, IWRS)	Podwójne zaślepienie, PLC odpowiadające interwencji, identyczny schemat podawania. Badacze i pacjenci nie mieli dostępu do danych laboratoryjnych.	Obiektywny I-rz. p.k., laboratorium centralne. Zgon oraz CVD weryfikowane przez niezależnych ekspertów	Analiza mITT; utrata z badania zbliżona w obu ramionach badania (28 vs 25%). Przeprowadzono analizę wrażliwości dla I-rzędowego punktu końcowego.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe p.k. badania oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono
<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Pacjenci leczeni LDL-aferezą</b>							
<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>ODYSSEY ESCAPE</b>							
<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, metoda permutowanych bloków, ze stratyfikacją	Centralny system (IVRS, IWRS)	Podwójne zaślepienie, PLC odpowiadające interwencji, identyczny schemat podawania. Badacze nie mieli dostępu do danych laboratoryjnych.	Obiektywny I-rzędowy p.k. z wcześniej sprecyzowanym kryterium odstąpienia od zabiegu LDL-aferezy; laboratorium centralne. Zgon oraz CVD weryfikowane przez niezależnych ekspertów	Analiza ITT	Zaprezentowano I- i II-rzędowe p.k. badania oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono

## C.2. Badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

**Tabela 37.**  
Ocena wiarygodności badania Shah 2017 w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
<b>SUMA</b>	<b>6/8</b>

**Tabela 38.**  
Ocena wiarygodności badania Shah 2017 w skali NOS

NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE									
Selekcja pacjentów (maks. 4)				Porównywalność grup (maks. 2)		Wyniki (maks. 3)			Łącznie (maks. 9 punktów)
1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9

### C.3. Opracowania wtórne

Tabela 39.  
Wyniki oceny opracowań wtórnych w skali AMSTAR

AMSTAR	[25]	[26]	[27]	[28]	[29]	[30]	[31]	[32]	[33]	[34]	[37]	[24]	[36]	[35]	[38]
Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	T	TP	TP	TP	T	TP	TP
Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?	T	TP	TP	T	TP	TP	T	TP	T	T	TP	TP	T	TP	T
Czy przeprowadzono obszerne przeszukanie literatury?	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	N	T	T	T	T
Czy status publikacji był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?	TP	TP	T	T	T	T	T	N	T	T	TP	N	T	N	T
Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	N	N	TP	N	N	TP	N	N	N	N	TP	TP	T	N	T
Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?	T	T	TP	T	T	TP	T	T	T	T	TP	TP	T	T	T
Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?	N	N	TP	T	TP	TP	T	N	T	N	TP	TP	T	T	T
Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?	N	N	TP	T	TP	TP	T	N	T	N	TP	TP	T	T	T
Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?	N	TP	T	T	T	TP	ND	ND	T	T	T	TP	T	T	T
Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędu?	N	TP	T	T	T	TP	ND	ND	T	T	T	TP	T	T	T
Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?	N	N	N	N	N	TP	N	N	N	N	TP	TP	T	N	N

T-tak, N-nie, TP-Trudno powiedzieć, ND-nie dotyczy

## ANEKS D. ANALIZA KLINICZNA DANE UZUPEŁNIAJĄCE

### D.1. Pacjenci otrzymujący dotychczas wyłącznie farmakologiczną terapię hipolipemizującą

#### D.1.1. Analiza skuteczności

Tabela 40.  
Zmiana stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C  $\geq 160$  mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie (analiza wrażliwości)

Badanie ODYSSEY	OI [tyg.]	ALI		PLC		WMD [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
% zmiana stężenia LDL-C							
<b>HIGH FH analiza wrażliwości<sup>b</sup></b>		56	-50,90 (3,4)	30	-1,00 (4,7)	<b>-49,80 [-61,3; -38,3]</b>	<0,0001
<b>FH I</b>	24		-56,20 (3,0)		2,50 (4,00)	<b>-58,7 [-68,6; -48,9]</b>	bd
<b>FH II</b>		124	-57,80 (4,20)	63	-0,40 (6,60)	<b>-58,06 [-73,33; -41,88]</b>	bd
<b>LONG TERM</b>		109	-52,20 (2,74)	47	-8,10 (3)	<b>██████████</b>	bd
<b>Metaanaliza<sup>b</sup></b>	24	289	–	140	–	<b>-51,78 [-59,40; -44,16]</b>	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 50,83\%$ , $p=0,11$							

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie (Aneks E).

a) Wartości raportowane w badaniu w postaci LSMD;

b) Po wykluczeniu pts leczonych w ośrodkach, w których doszło do poważnego naruszenia zasad GCP;

c) Obliczenia własne.

## D.1.2. Analiza bezpieczeństwa

## D.1.2.1 TEAE ogółem

Tabela 41.  
TEAE ogółem w populacji pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
HIGH FH	TEAE ogółem	86 <sup>a</sup>	51/72 (71)	28/35 (80)	0,89 [0,71; 1,11]	-0,09 [-0,26; 0,08]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	263/322 (82)	129/163 (79)	1,03 [0,94; 1,13]	0,03 [-0,05; 0,10]	bd
FH II		86	125/167 (75)	66/81 (81)	0,92 [0,80; 1,05]	-0,07 [-0,17; 0,04]	bd
LONG TERM		86	1255/1550 (81)	650/788 (82)	0,98 [0,94; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,4 <sup>c</sup>
Metaanaliza		86	1694/2111 (80)	873/1067 (82)	0,98 [0,95; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,30
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p= 0,42							
HIGH FH	SAE ogółem	86 <sup>a</sup>	10/72 (14)	4/35 (11)	1,22 [0,41; 3,60]	0,02 [-0,11; 0,16]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	44/322 (14)	22/163 (13)	1,01 [0,63; 1,63]	0,00 [-0,06; 0,07]	bd
FH II		86	15/167 (9)	8/81 (10)	0,91 [0,40; 2,06]	-0,01 [-0,09; 0,07]	bd
LONG TERM		86	290/1550 (19)	154/788 (20)	0,96 [0,80; 1,14]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,66 <sup>c</sup>
Metaanaliza		86	359/2111 (17)	188/1067 (18)	0,97 [0,82; 1,13]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,68
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p=0,97							
HIGH FH	TEAE prowadzące do przerwania terapii	86 <sup>a</sup>	3/72 (4)	2/35 (6)	0,73 [0,13; 4,17]	-0,02 [-0,11; 0,07]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	11/322 (3)	10/163 (6)	0,56 [0,24; 1,28]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
FH II		86	6/167 (4)	1/81 (1)	2,91 [0,36; 23,77]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd
LONG TERM		86	111/1550 (7)	46/788 (6)	1,23 [0,88; 1,71]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,26 <sup>c</sup>
Metaanaliza		86	131/2111 (6)	59/1067 (6)	1,13 [0,83; 1,52]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,44
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 25% p=0,26							
HIGH FH	TEAE prowadzące do zgonu	86 <sup>a</sup>	0/72 (0)	0/35 (0)	n/a	n/a	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	6/322 (2) <sup>d</sup>	0/163 (0)	6,60 [0,37; 116,45]	<b>NNH = 53 [27; 870]</b>	bd
FH II		86	0/167 (0)	0/81 (0)	n/a	n/a	bd
LONG TERM		86	8/1550 (1) <sup>e</sup>	10/788 (1)	0,41 [0,16; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,001]	0,08 <sup>c</sup>
Metaanaliza		86	14/2111 (1)	10/1067 (1)	0,68 [0,32; 1,46]	-0,003 [-0,01; 0,004]	0,33
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 18% p=0,30							

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	29/72 (40)	9/35 (26)	1,57 [0,83; 2,94]	0,15 [-0,04; 0,33]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	76/322 (24)	33/163 (20)	1,17 [0,81; 1,68]	0,03 [-0,04; 0,11]	bd
FH II	Utrata z badania ogółem	86	17/167 (10)	10/81 (12)	0,82 [0,40; 1,72]	-0,02 [-0,11; 0,06]	bd
LONG TERM		86	437/1550 (28)	193/788 (24)	1,15 [0,99; 1,33]	0,04 [-0,0004; 0,07]	bd
Metaanaliza		86	559/2111 (27)	245/1067 (23)	<b>1,16 [1,03; 1,32]</b>	0,04 [-0,004; 0,07]	0,03
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p = 0,63							

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego (TEAE) została umieszczona w Aneksie (Aneks E).

a) Średni czas narażenia wynosił 71 i 68 tygodni odpowiednio dla ALI i PLC;

b) Średni czas narażenia wynosił 72 tyg. dla obu grup;

c) Wartości raportowane w badaniu;

d) Nowotwór złośliwy (n=2), ostry zawał serca (n=1), nagłe zatrzymanie akcji serca (n=2);

e) Nie podano danych szczegółowych.

### D.1.2.2 TEAE specjalnego zainteresowania

Tabela 42.  
Wystąpienie TEAE specjalnego zainteresowania w populacji ogólnej

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
<b>Potwierdzone zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	4/72 (6)	0/35 (0)	4,44 [0,25; 80,21]	0,06 [-0,01; 0,12]	bd
LONG TERM <sup>c</sup>	MACE	86	27/1550 (2)	26/788 (3)	<b>0,53 [0,31; 0,90]</b>	<b>NNT = 65 [34; 665]</b>	0,02 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	31/1622 (2)	26/823 (3)	0,95 [0,14; 6,23]	0,01 [-0,06; 0,08]	>0,05
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =51,59% p=0,15							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	6/72 (8)	0/35 (0)	6,41 [0,37; 110,68]	<b>NNH = 12 [6; 130]</b>	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	8/322 (2)	3/163 (2)	1,35 [0,36; 5,02]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
FH II	MACE+	86	2/167 (1)	1/81 (1)	0,97 [0,09; 10,54]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	bd
LONG TERM		86	72/1550 (5)	40/788 (5)	0,92 [0,63; 1,33]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,68 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	88/2111 (4)	44/1067(4)	1,01 [0,71; 1,43]	0,001 [-0,01; 0,02]	0,96
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0,00% p=0,56							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	0/72 (0)	0/35 (0)	n/a	n/a	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	1/322 (<1)	0/163 (0)	1,52 [0,06; 37,19]	0,003 [-0,008; 0,01]	bd
FH II	Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	86	0/167 (0)	0/81 (0)	n/a	n/a	bd
LONG TERM		86	0/1550 (0)	1/788 (<1)	0,17 [0,01; 4,16]	-0,001 [-0,004; 0,002]	0,34 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	1/2111 (<1)	1/1067 (<1)	0,50 [0,10; 2,48]	-0,0005 [-0,004; 0,003]	0,40
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% p=0,82							
HIGH FH	Udar	86 <sup>a</sup>	0/72 (0)	0/35 (0)	n/a	n/a	bd

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
FH I	niedokrwienny	86 <sup>b</sup>	1/322 (<1)	0/163 (0)	1,52 [0,06; 37,19]	0,003 [-0,008; 0,01]	bd
FH II		86	0/167 (0)	0/81 (0)	n/a	n/a	bd
LONG TERM		86	9/1550 (1)	2/788 (0)	2,29 [0,50; 10,56]	0,003 [-0,002; 0,01]	0,35 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	10/2111 (<1)	2/1067 (<1)	1,66 [0,50; 5,47]	0,003 [-0,002; 0,008]	0,40
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p=0,82							
HIGH FH	Zawał serca nie prowadzący do zgonu	86 <sup>a</sup>	4/72 (6)	0/35 (0)	4,44 [0,25; 80,21]	0,06 [-0,01; 0,12]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	1/322 (<1)	1/163 (1)	0,51 [0,03; 8,04]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd
FH II		86	0/167 (0)	1/81 (1)	0,16 [0,01; 3,95]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
LONG TERM		86	14/1550 (1)	18/788 (2)	<b>0,40 [0,20; 0,79]</b>	<b>NNT = 73 [40; 423]</b>	0,01 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	19/2111 (1)	20/1067 (2)	<b>0,48 [0,26; 0,88]</b>	<b>NNT = 103 [53; 2139]</b>	0,04
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 1% p=0,39							
HIGH FH	Zgon z powodu choroby wieńcowej	86 <sup>a</sup>	0/72 (0)	0/35 (0)	n/a	n/a	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	3/322 (1)	0/163 (0)	3,55 [0,18; 68,40]	0,01 [-0,005; 0,02]	bd
FH II		86	0/167 (0)	0/81 (0)	n/a	n/a	bd
LONG TERM <sup>e</sup>		86	4/1550 (0)	7/788 (1)	0,29 [0,09; 0,99]	-0,01 [-0,01; 0,001]	0,26 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	7/2111 (<1)	7/1067 (<1)	0,51 [0,20; 1,31]	-0,003 [-0,009; 0,003]	0,16
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p=0,48							
HIGH FH	Hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym	86 <sup>a</sup>	1/72 (1)	0/35 (0)	1,48 [0,06; 35,42]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	1/322 (<1)	0/163 (0)	1,52 [0,06; 37,19]	0,003 [-0,01; 0,01]	bd
FH II		86	0/167 (0)	0/81 (0)	n/a	n/a	bd
LONG TERM		86	9/1550 (1)	3/788 (<1)	1,53 [0,41; 5,62]	0,002 [-0,004; 0,01]	0,76 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	11/2111 (1)	3/1067 (<1)	1,40 [0,48; 4,11]	0,002 [-0,003; 0,007]	0,54
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p=0,96							
HIGH FH	Rewaskularyzacja tętnic wieńcowych spowodowana udarem	86 <sup>a</sup>	5/72 (7)	0/35 (0)	5,42 [0,31; 95,43]	0,07 [-0,002; 0,14]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	2/322 (1)	2/163 (1)	0,51 [0,07; 3,56]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
FH II		86	2/167 (1)	1/81 (1)	0,97 [0,09; 10,54]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	bd
LONG TERM		86	48/1550 (3)	24/788 (3)	1,02 [0,63; 1,65]	0,0005 [-0,01; 0,02]	1 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	57/2111 (3)	27/1067 (3)	1,06 [0,68; 1,66]	-0,002 [-0,01; 0,01]	0,80
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p=0,61							
<b>Pogorszenie lub świeża cukrzyca</b>							
HIGH FH	Ogółem T2DM	86 <sup>a</sup>	1/72 (1)	1/35 (3)	0,49 [0,03; 7,55]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd
LONG TERM		86	27/1550 (2)	11/788 (1)	1,25 [0,62; 2,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	28/1622 (2)	12/823 (2)	1,18 [0,61; 2,31]	0,003 [-0,01; 0,01]	0,62



Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% p=0,51							
FH I	Ogółem T1/2DM	86 <sup>b</sup>	6/322 (2)	4/163 (2)	0,76 [0,22; 2,65]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
FH II		86	4/167 (2)	2/81 (2)	0,97 [0,18; 5,19]	-0,001 [-0,04; 0,04]	bd
Metaanaliza		86	10/489 (2)	6/244 (2)	0,83 [0,31; 2,26]	-0,004 [-0,03; 0,02]	0,72
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0,0% p= 0,82							
LONG TERM	Świeża T1/2DM	86	18/994 (2)	10/509 (2)	0,92 [0,43; 1,98]	-0,002 [-0,02; 0,01]	0,84 <sup>d</sup>
LONG TERM	Pogorszenie T1/2DM	86	72/556 (13)	38/279 (14)	0,95 [0,66; 1,37]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,83 <sup>d</sup>
<b>Zdarzenia neurokognitywistyczne</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	1/72 (1)	1/35 (3)	0,49 [0,03; 7,55]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	2/322 (1)	2/163 (1)	0,51 [0,07; 3,56]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
FH II		86	0/167 (0)	1/81 (1)	0,16 [0,01; 3,95]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
LONG TERM		86	18/1550 (1)	4/788 (1)	2,29 [0,78; 6,74]	0,01 [-0,001; 0,01]	0,17 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	21/2111 (1)	8/1067 (1)	1,28 [0,58; 2,81]	0,002 [-0,004; 0,009]	0,54
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 26,17% p=0,54							
HIGH FH	Amnezja	86 <sup>a</sup>	0/72 (0)	1/35 (3)	0,16 [0,01; 3,94]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd
LONG TERM		86	5/1550 (<1)	0/788 (0)	5,60 [0,31; 101,07]	0,003 [-0,0002; 0,01]	0,17 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	5/1662 (<1)	1/823 (<1)	1,02 [0,03; 33,84]	-0,001 [-0,03; 0,03]	0,99
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =62% p=0,103							
LONG TERM	Stan splątania	86	4/1550 (<1)	1/788 (<1)	2,03 [0,23; 18,16]	0,001 [-0,002; 0,005]	0,67 <sup>d</sup>
LONG TERM	Stan splątania pooperacyjnego	86	1/1550 (<1)	0/788 (0)	1,53 [0,06; 37,42]	0,001[-0,002; 0,003]	bd
HIGH FH	Zaburzenia koncentracji	86 <sup>a</sup>	1/72 (1)	0/35 (0)	1,48 [0,06; 35,42]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
LONG TERM	Zaburzenia pamięci	86	4/1550 (<1)	1/788 (<1)	2,03 [0,23; 18,16]	0,001 [-0,002; 0,005]	0,67 <sup>d</sup>
<b>Zaburzenia funkcjonowania wątroby</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	4/72 (6)	3/35 (9)	0,65 [0,15; 2,74]	-0,03 [-0,14; 0,08]	bd
<b>Reakcje alergiczne uogólnione</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	5/72 (7)	2/35 (6)	1,22 [0,25; 5,96]	0,01 [-0,08; 0,11]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	28/322 (9)	16/163 (10)	0,89 [0,49; 1,59]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd
FH II		86	19/167 (11)	5/81 (6)	1,84 [0,71; 4,76]	0,05 [-0,02; 0,12]	bd
LONG TERM		86	156/1550 (10)	75/788 (10)	1,06 [0,81; 1,37]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,71 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	208/2111 (13)	98/1067 (10)	1,07 [0,85; 1,35]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,54

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
Test heterogeniczności: $I^2=0\%$ $p=0,64$							
<b>Ból mięśni</b>							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	4/72 (6)	3/35 (9)	0,65 [0,15; 2,74]	-0,03 [-0,14; 0,08]	bd
LONG TERM		86	84/1550 (5)	23/788 (3)	<b>1,86 [1,18; 2,92]</b>	<b>NNH = 39 [24; 114]</b>	0,006 <sup>d</sup>
FH I	Ogółem	86 <sup>b</sup>	6/322 (2)	11/163 (7)	<b>0,28 [0,10; 0,73]</b>	<b>NNT = 21 [12; 132]</b>	bd
FH II		86	10/167 (6)	5/81 (6)	0,97 [0,34; 2,75]	-0,002 [-0,07; 0,06]	bd
Metaanaliza		86	104/2111 (5)	42/1067 (4)	0,80 [0,31; 2,09]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,66
Test heterogeniczności: $I^2 = 77,16\%$ $p=0,0044$							
<b>Reakcja w miejscu podania</b>							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	6/72 (8)	2/35 (6)	1,46 [0,31; 6,86]	0,03 [-0,07; 0,13]	bd
FH I	Ogółem	86 <sup>b</sup>	40/322 (12)	18/163 (11)	1,12 [0,67; 1,90]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,77 <sup>f</sup>
FH II		86	19/167 (11)	6/81 (7)	1,54 [0,64; 3,70]	0,04 [-0,03; 0,11]	0,38 <sup>f</sup>
LONG TERM		86	91/1550 (6)	33/788 (4)	1,40 [0,95; 2,07]	0,02 [-0,001; 0,04]	0,10 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	156/2111 (7)	59/1067 (6)	1,33 [0,99; 1,78]	<b>NNH = 54 [27; 1161]</b>	>0,05
Test heterogeniczności: $I^2=0\%$ $p=0,90$							
<b>Badania laboratoryjne</b>							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	3/72 (4)	1/35 (3)	1,46 [0,16; 13,52]	0,01 [-0,06; 0,09]	bd
FH I	↑ ALT >3x ULN	86 <sup>b</sup>	5/322 (2)	2/163 (1)	1,27 [0,25; 6,45]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
FH II		86	6/166 (4)	1/81 (1)	2,93 [0,36; 23,91]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd
LONG TERM		86	28/1533 (2)	16/779 (2)	0,89 [0,48; 1,63]	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,75 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	42/2093 (2)	20/1058 (2)	1,06 [0,62; 1,80]	0,001 [-0,009; 0,01]	0,83
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p=0,72$							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	2/71 (3)	1/35 (3)	0,99 [0,09; 10,51]	-0,0004 [-0,07; 0,07]	bd
FH I	↑ kinaza kreatyninowa >3xULN	86 <sup>b</sup>	13/318 (4)	10/163 (6)	0,67 [0,30; 1,49]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
FH II		86	8/165 (5)	6/80 (8)	0,65 [0,23; 1,80]	-0,03 [-0,09; 0,04]	bd
LONG TERM		86	56/1507 (4)	38/771 (5)	0,75 [0,50; 1,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,18 <sup>d</sup>
Metaanaliza		86	79/2061 (4)	55/1049 (5)	0,73 [0,52; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,002]	0,07
Test heterogeniczności: $I^2=0\%$ $p=0,98$							

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego(MACE, zdarzenia neurokognitywne) została umieszczona w Aneksie ((Aneks E)).

- a) Średni czas narażenia wynosił 71 i 68 tygodni odpowiednio dla ALI i PLC;  
b) Średni czas narażenia wynosił 72 tyg. dla obu grup;  
c) Analiza *post hoc*. Wyniki raportowane w badaniu HR = 0,52 [0,31; 0,90];  $p=0,02$ .  
d) Wartość raportowana w badaniu,  
e) Zawiera zgony z nieznanymi przyczyn (brak dokładnych danych),  
f) p dla Fisher's exact test.

## D.1.2.3 TEAE z podziałem na poszczególne zdarzenia

Tabela 43.  
TEAE z podziałem na poszczególne zdarzenia

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	31/72 (43)	13/35 (37)	1,16 [0,70; 1,92]	0,06 [-0,14; 0,26]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	141/322 (44)	70/163 (43)	1,02 [0,82; 1,27]	0,01 [-0,08; 0,10]	bd
FH II		86	73/167 (44)	38/81 (47)	0,93 [0,70; 1,24]	-0,03 [-0,16; 0,10]	bd
LONG TERM		86	748/1550 (48)	383/788 (49)	0,99 [0,91; 1,08]	-0,003 [-0,05; 0,04]	bd
Metaanaliza		86	993/2111 (47)	504/1067 (47)	1,00 [0,92; 1,08]	-0,002 [-0,04; 0,04]	0,93
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% , p=0,90							
HIGH FH	Grypa	86 <sup>a</sup>	9/72 (13)	1/35 (3)	4,38 [0,58; 33,18]	<b>NNH = 10 [5; 457]</b>	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	20/322 (6)	10/163 (6)	1,01 [0,49; 2,11]	0,001 [-0,05; 0,05]	bd
FH II		86	24/167 (14)	7/81 (9)	1,66 [0,75; 3,70]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
LONG TERM		86	88/1550 (6)	45/788 (6)	0,99 [0,70; 1,41]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
Metaanaliza		86	141/2111 (7)	63/1067 (6)	1,13 [0,84; 1,50]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,42
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 6,54% p=0,36							
HIGH FH	Zapalenie dróg moczowych	86 <sup>a</sup>	5/72 (7)	0/35 (0)	5,42 [0,31; 95,43]	0,07 [-0,002; 0,14]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	13/322 (4)	5/163 (3)	1,32 [0,48; 3,63]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
FH II		86	7/167 (4)	2/81 (2)	1,70 [0,36; 7,99]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
LONG TERM		86	90/1550 (6)	54/788 (7)	0,85 [0,61; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	115/2111 (5)	61/1067 (6)	0,95 [0,70; 1,28]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0,74
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0%, p=0,42							
<b>Stany ogólne i reakcje w miejscu podania</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	16/72 (22)	3/35 (9)	2,59 [0,81; 8,31]	<b>NNH =7 [3; 332]</b>	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	65/322 (20)	37/163 (23)	0,89 [0,62; 1,27]	-0,03 [-0,10; 0,05]	bd
FH II		86	44/167 (26)	15/81 (19)	1,42 [0,84; 2,40]	0,08 [-0,03; 0,19]	bd
LONG TERM		86	250/1550 (16)	140/788 (18)	0,91 [0,75; 1,10]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
Metaanaliza		86	375/2111 (18)	195/1067 (18)	0,97 [0,83; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,71
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 46% p=0,14							

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
HIGH FH	Choroby grypopodobne	86 <sup>a</sup>	2/72 (3)	0/35 (0)	2,47 [0,12; 50,02]	0,03 [-0,03; 0,08]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	6/322 (2)	1/163 (1)	3,04 [0,37; 25,02]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
FH II		86	9/167 (5)	5/81 (6)	0,87 [0,30; 2,52]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
LONG TERM		86	23/1550 (1)	16/788 (2)	0,73 [0,39; 1,38]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	40/2111 (2)	22/1067 (2)	0,90 [0,54; 1,50]	0,002 [-0,01; 0,01]	0,70
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% p=0,55							
HIGH FH	Zmęczenie	86 <sup>a</sup>	5/72 (7)	0/35 (0)	5,42 [0,31; 95,43]	0,07 [-0,002; 0,14]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	11/322 (3)	5/163 (3)	1,11 [0,39; 3,15]	0,003 [-0,03; 0,04]	bd
FH II		86	4/167 (2)	2/81 (2)	0,97 [0,18; 5,19]	-0,001 [-0,04; 0,04]	bd
LONG TERM		86	46/1550 (3)	32/788 (4)	0,73 [0,47; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	66/2111 (3)	39/1067 (4)	0,85 [0,58; 1,25]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,42
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0,00%, p=0,51							
<b>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</b>							
FH I	Ogółem	86 <sup>b</sup>	9/322 (3)	5/163 (3)	0,91 [0,31; 2,67]	-0,00 [-0,03; 0,03]	bd
FH II		86	2/167 (1)	0/81 (0)	2,44 [0,12; 50,25]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
LONG TERM		86	46/1550 (3)	29/788 (4)	0,81 [0,51; 1,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	57/2039 (3)	34/1032 (3)	0,85 [0,56; 1,28]	-0,005 [-0,018; 0,008]	0,43
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% , p=0,77							
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	3/72 (4)	1/35 (3)	1,46 [0,16; 13,52]	0,01 [-0,06; 0,09]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	23/322 (7)	10/163 (6)	1,16 [0,57; 2,39]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
FH II		86	6/167 (4)	3/81 (4)	0,97 [0,25; 3,78]	-0,001 [-0,05; 0,05]	bd
LONG TERM		86	158/1550 (10)	73/788 (9)	1,10 [0,85; 1,43]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Metaanaliza		86	190/2111 (9)	87/1067 (8)	1,11 [0,87; 1,41]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,41
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% , p=0,99							
<b>Choroby psychiatryczne</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	1/72 (1)	3/35 (9)	0,16 [0,02; 1,50]	-0,07 [-0,17; 0,02]	bd
FH II		86	8/167 (5)	4/81 (5)	0,97 [0,30; 3,13]	-0,002 [-0,06; 0,06]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	17/322 (5)	9/163 (6)	0,96 [0,44; 2,10]	-0,002 [-0,05; 0,04]	bd
LONG TERM		86	101/1550 (7)	67/788 (9)	0,77 [0,57; 1,03]	-0,02 [-0,04; 0,003]	bd
Metaanaliza		86	127/2111 (6)	83/1067 (8)	0,77 [0,59; 1,01]	-0,02 [-0,04; 0,001]	0,06
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% , p=0,51							

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
<b>Choroby układu nerwowego</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	11/72 (15)	3/35 (9)	1,78 [0,53; 5,98]	0,07 [-0,06; 0,19]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	45/322 (14)	27/163 (17)	0,84 [0,54; 1,31]	-0,03 [-0,09; 0,04]	bd
FH II		86	34/167 (20)	17/81 (21)	0,97 [0,58; 1,63]	-0,01 [-0,11; 0,10]	bd
LONG TERM		86	289/1550 (19)	155/788 (20)	0,95 [0,80; 1,13]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Metaanaliza		86	379/2111 (18)	202/1067 (19)	0,95 [0,81; 1,11]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,50
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% , p=0,72							
HIGH FH	Ból głowy	86 <sup>a</sup>	5/72 (7)	0/35 (0)	5,42 [0,31; 95,43]	0,07 [-0,002; 0,14]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	15/322 (5)	9/163 (6)	0,84 [0,38; 1,89]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
FH II		86	16/167 (10)	7/81 (9)	1,11 [0,47; 2,59]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
LONG TERM		86	77/1550 (5)	45/788 (6)	0,87 [0,61; 1,24]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	113 /2111 (5)	61 /1067 (6)	0,93 [0,69; 1,26]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0,64
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p=0,61							
HIGH FH	Zawroty głowy nieukładowe	86 <sup>a</sup>	5/72 (7)	0/35 (0)	5,42 [0,31; 95,43]	0,07 [-0,002; 0,14]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	7/322 (2)	6/163 (4)	0,59 [0,20; 1,73]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
FH II		86	8/167 (5)	5/81 (6)	0,78 [0,26; 2,30]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd
LONG TERM		86	50/1550 (3)	32/788 (4)	0,79 [0,51; 1,23]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	70/2111 (3)	43/ 1067(4)	0,82 [0,56; 1,18]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,29
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0%, p=0,56							
HIGH FH	Zawroty głowy układowe	86 <sup>a</sup>	1/72 (1%)	2/35 (6%)	0,24 [0,02; 2,59]	-0,04 [-0,12; 0,04]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	1/322 (0%)	6/163 (4%)	<b>0,08 [0,01; 0,69]</b>	<b>NNT = 30 [16; 241]</b>	bd
FH II		86	0/167 (0%)	0/81 (0%)	n/a	n/a	bd
LONG TERM		86	19/1550 (1%)	16/788 (2%)	0,60 [0,31; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,003]	bd
Metaanaliza		86	21/2111 (1)	24/1067 (2)	<b>0,44 [0,25; 0,79]</b>	<b>NNT = 80 [35; 389]</b>	0,006
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 13%, p=0,32							
<b>Choroby oczu</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	3/72 (4)	1/35 (3)	1,46 [0,16; 13,52]	0,01 [-0,06; 0,09]	bd
FH II		86	7/167 (4)	3/81 (4)	1,13 [0,30; 4,26]	0,005 [-0,05; 0,06]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	11/322 (3)	8/163 (5)	0,70 [0,29; 1,70]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
LONG TERM		86	108/1550 (7)	49/788 (6)	1,12 [0,81; 1,55]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Metaanaliza		86	129/2111 (6)	61/1067 (6)	1,07 [0,80; 1,44]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,65
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0%, p=0,79							

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
<b>Choroby ucha i błędnika</b>							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	2/72 (3)	2/35 (6)	0,49 [0,07; 3,31]	-0,03 [-0,12; 0,06]	bd
FH I	Ogółem	86 <sup>b</sup>	2/322 (1)	6/163 (4)	<b>0,17 [0,03; 0,83]</b>	<b>NNT = 33 [17; 2245]</b>	bd
FH II		86	1/167 (1)	3/81 (4)	0,16 [0,02; 1,53]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
LONG TERM		86	37/1550 (2)	31/788 (4)	<b>0,61 [0,38; 0,97]</b>	-0,02 [-0,03; 0,0001]	bd
Metaanaliza		86	42/2111 (2)	42/1067 (4)	<b>0,51 [0,33; 0,77]</b>	<b>NNT = 52 [31; 158]</b>	0,002
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =12% , p=0,33							
<b>Choroby serca</b>							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	9/72 (13)	1/35 (3)	4,38 [0,58; 33,18]	<b>NNH = 10 [5; 457]</b>	bd
FH II	Ogółem	86	10/167 (6)	2/81 (2)	2,43 [0,54; 10,81]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	27/322 (8)	16/163 (10)	0,85 [0,47; 1,54]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd
LONG TERM		86	171/1550 (11)	102/788 (13)	0,85 [0,68; 1,07]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	217/2111 (10)	121/1067(11)	0,91 [0,74; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,37
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =30% , p=0,23							
<b>Choroby naczyniowe</b>							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	5/72 (7)	3/35 (9)	0,81 [0,21; 3,20]	-0,02 [-0,13; 0,09]	bd
LONG TERM	Ogółem	86	133/1550 (9)	79/788 (10)	0,86 [0,66; 1,12]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
FH II		86	5/167 (3)	6/81 (7)	0,40 [0,13; 1,29]	-0,04 [-0,11; 0,02]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	22/322 (7)	13/163 (8)	0,86 [0,44; 1,66]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
Metaanaliza		86	165/2111 (8)	101/1067 (9)	0,83 [0,65; 1,05]	-0,02 [-0,04; 0,005]	0,12
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p=0,67							
<b>Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>							
LONG TERM		86 <sup>a</sup>	182/1550 (12)	99/788 (13)	0,93 [0,74; 1,18]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
FH I	Ogółem	86 <sup>b</sup>	31/322 (10)	24/163 (15)	0,65 [0,40; 1,08]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd
FH II		86	12/167 (7)	5/81 (6)	1,16 [0,42; 3,19]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd
HIGH FH		86	5/72 (7)	1/35 (3)	2,43 [0,30; 20,02]	0,04 [-0,04; 0,12]	bd
Metaanaliza		86	230/2111 (11)	129/1067 (12)	0,90 [0,74; 1,11]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,32
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% , p=0,43							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	10/72 (14)	4/35 (11)	1,22 [0,41; 3,60]	0,02 [-0,11; 0,16]	bd
FH I	Zapalenie nosogardzieli	86 <sup>b</sup>	36/322 (11)	12/163 (7)	1,52 [0,81; 2,84]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
FH II		86	21/167 (13)	18/81 (22)	0,57 [0,32; 1,00]	-0,10 [-0,20; 0,01]	bd
LONG TERM		86	209/1550 (13)	103/788 (13)	1,03 [0,83; 1,29]	0,004 [-0,02; 0,03]	bd
Metaanaliza		86	276/2111 (13)	137/ 1067 (13)	1,02 [0,84; 1,23]	0,002 [-0,02; 0,03]	0,86
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 47,83%, p=0,12							

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	4/72 (6)	0/35 (0)	4,44 [0,25; 80,21]	0,06 [-0,01; 0,12]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	22/322 (7)	14/163 (9)	0,80 [0,42; 1,51]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
FH II	Zapalenie górnych dróg oddechowych	86	5/167 (3)	1/81 (1)	2,43 [0,29; 20,42]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd
LONG TERM		86	115/1550 (7)	68/788 (9)	0,86 [0,65; 1,15]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	146/2111(7)	83/1067 (8)	0,89 [0,69; 1,15]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,37
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% , p=0,53							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	5/72 (7)	2/35 (6)	1,22 [0,25; 5,96]	0,01 [-0,08; 0,11]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	10/322 (3)	9/163 (6)	0,56 [0,23; 1,36]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
FH II	Zapalenie oskrzeli	86	4/167 (2)	1/81 (1)	1,94 [0,22; 17,08]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
LONG TERM		86	83/1550 (5)	41/788 (5)	1,03 [0,72; 1,48]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
Metaanaliza		86	102/2111 (5)	53/1067 (5)	0,97 [0,71; 1,34]	0,0001 [-0,02; 0,01]	0,88
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% , p=0,56							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	4/72 (6)	2/35 (6)	0,97 [0,19; 5,06]	-0,00 [-0,09; 0,09]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	17/322 (5)	7/163 (4)	1,23 [0,52; 2,90]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
FH II	Zapalenie zatok	86	1/167 (1)	2/81 (2)	0,24 [0,02; 2,64]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
LONG TERM		86	44/1550 (3)	20/788 (3)	1,12 [0,66; 1,88]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
Metaanaliza		86	66/2111 (3)	31/1067 (3)	1,08 [0,71; 1,64]	0,002 [-0,01; 0,01]	0,73
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% , p=0,65							
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	15/72 (21)	8/35 (23)	0,91 [0,43; 1,94]	-0,02 [-0,19; 0,15]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	64/322 (20)	37/163 (23)	0,88 [0,61; 1,25]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
FH II	Ogółem	86	34/167 (20)	16/81 (20)	1,03 [0,61; 1,75]	0,01 [-0,10; 0,11]	bd
LONG TERM		86	318/1550 (21)	162/788 (21)	1,00 [0,84; 1,18]	-0,0004 [-0,04; 0,03]	bd
Metaanaliza		86	431/2111 (20)	223/1067 (21)	0,98 [0,85; 1,13]	-0,005 [-0,03; 0,03]	0,74
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% , p=0,92							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	4/72 (6)	3/35 (9)	0,65 [0,15; 2,74]	-0,03 [-0,14; 0,08]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	10/322 (3)	5/163 (3)	1,01 [0,35; 2,91]	0,0004 [-0,03; 0,03]	bd
FH II	Biegunka	86	11/167 (7)	1/81 (1)	5,34 [0,70; 40,62]	<b>NNH = 18 [10; 112]</b>	bd
LONG TERM		86	90/1550 (6)	45/788 (6)	1,02 [0,72; 1,44]	0,001 [-0,02; 0,02]	bd
Metaanaliza		86	115 / 2111 (5)	54 / 1067 (5)	1,08 [0,79; 1,48]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,65
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% p=0, 39							

Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
HIGH FH	Niestrawność	86 <sup>a</sup>	0/72 (0)	2/35 (6)	0,1 [0,005; 2,0]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	2/72 (3)	2/35 (6)	0,49 [0,07; 3,31]	-0,03 [-0,12; 0,06]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	8/322 (2)	7/163 (4)	0,58 [0,21; 1,57]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
FH II	Nudności	86	6/167 (4)	4/81 (5)	0,73 [0,21; 2,51]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd
LONG TERM		86	39/1550 (3)	24/788 (3)	0,83 [0,50; 1,36]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	55/2111 (3)	37/1067 (3)	0,75 [0,50; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0,17
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0%, p=0,90							
HIGH FH	Wymioty	86 <sup>a</sup>	4/72 (6)	0/35 (0)	4,44 [0,25; 80,21]	0,06 [-0,01; 0,12]	bd
<b>Choroby skóry i tkanki podskórnej</b>							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	7/72 (10)	1/35 (3)	3,40 [0,44; 26,59]	0,07 [-0,02; 0,16]	bd
FH II		86 <sup>b</sup>	32/322 (10)	16/163 (10)	1,01 [0,57; 1,79]	0,001 [-0,05; 0,06]	bd
FH I	Ogółem	86	15/167 (9)	9/81 (11)	0,81 [0,37; 1,77]	-0,02 [-0,10; 0,06]	bd
LONG TERM		86	156/1550 (10)	74/788 (9)	1,07 [0,82; 1,39]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Metaanaliza		86	210/2111 (10)	100/1067 (9)	1,06 [0,85; 1,33]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,60
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0%, p=0,63							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	3/72 (4)	0/35 (0)	3,45 [0,18; 65,05]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	2/322 (1)	1/163 (1)	1,01 [0,09; 11,08]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
FH II	Świąd	86	3/167 (2)	1/81 (1)	1,46 [0,15; 13,77]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
Metaanaliza		86	8/561 (1)	2/279 (1)	1,68 [0,41; 6,82]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,47
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% , p=0,81							
<b>Choroby mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej</b>							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	15/72 (21)	10/35 (29)	0,73 [0,37; 1,45]	-0,08 [-0,25; 0,10]	bd
FH II		86	51/167 (31)	27/81 (33)	0,92 [0,62; 1,34]	-0,03 [-0,15; 0,10]	bd
FH I	Ogółem	86 <sup>b</sup>	88/322 (27)	49/163 (30)	0,91 [0,68; 1,22]	-0,03 [-0,11; 0,06]	bd
LONG TERM		86	467/1550 (30)	242/788 (31)	0,98 [0,86; 1,12]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Metaanaliza		86	621/2111 (29)	328/1067 (30)	0,96 [0,86; 1,07]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,44
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p=0,82							
HIGH FH		86 <sup>a</sup>	3/72 (4)	0/35 (0)	3,45 [0,18; 65,05]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	18/322 (6)	7/163 (4)	1,30 [0,55; 3,05]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
FH II	Ból pleców	86	12/167 (7)	6/81 (7)	0,97 [0,38; 2,49]	-0,00 [-0,07; 0,07]	bd
LONG TERM		86	85/1550 (5)	53/788 (7)	0,82 [0,58; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	118/2111 (6)	66/1067 (6)	0,90 [0,67; 1,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,48
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p=0,60							



Badanie ODYSSEY	Punkt końcowy	FU [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
			n/N (%)	n/N (%)			
FH I	Ból stawów	86 <sup>b</sup>	20/322 (6)	9/163 (6)	1,12 [0,52; 2,41]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd
FH II		86	8/167 (5)	7/81 (9)	0,55 [0,21; 1,48]	-0,04 [-0,11; 0,03]	bd
LONG TERM		86	82/1550 (5)	52/788 (7)	0,80 [0,57; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	110/2039 (5)	68/1032 (7)	0,82 [0,61; 1,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,18
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% p=0,52							
HIGH FH	RZS	86 <sup>a</sup>	0/72 (0)	2/35 (6)	0,10 [0,005; 2,00]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
<b>Choroby nerek i układu moczowego</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	3/72 (4)	1/35 (3)	1,46 [0,16; 13,52]	0,01 [-0,06; 0,09]	bd
LONG TERM		86	85/1550 (5)	52/788 (7)	0,83 [0,59; 1,16]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
FH II		86	7/167 (4)	2/81 (2)	1,70 [0,36; 7,99]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	10/322 (3)	4/163 (2)	1,27 [0,40; 3,97]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Metaanaliza		86	105/2111 (5)	59/1067 (6)	0,90 [0,66; 1,23]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,51
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0% p=0,71							
<b>Choroby układu rozrodczego i piersi</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	4/72 (6)	2/35 (6)	0,97 [0,19; 5,06]	-0,002 [-0,09; 0,09]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	13/322 (4)	3/163 (2)	2,19 [0,63; 7,59]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
FH II		86	3/167 (2)	3/81 (4)	0,49 [0,10; 2,35]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd
LONG TERM		86	50/1550 (3)	27/788 (3)	0,94 [0,59; 1,49]	-0,002 [-0,02; 0,01]	bd
Metaanaliza		86	70/2111 (3)	35 / 1067 (3)	1,01 [0,68; 1,51]	0,0004 [-0,01; 0,01]	0,96
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> = 0%, p=0,49							
<b>Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	11/72 (15)	8/35 (23)	0,67 [0,30; 1,51]	-0,08 [-0,24; 0,09]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	34/322 (11)	19/163 (12)	0,91 [0,53; 1,54]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
FH II		86	18/167 (11)	4/81 (5)	2,18 [0,76; 6,24]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd
LONG TERM		86	99/1550 (6)	43/788 (5)	1,17 [0,83; 1,66]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Metaanaliza		86	162/2111 (8)	74/1067 (7)	1,10 [0,85; 1,44]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,47
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =19%, p=0,29							
HIGH FH	Wzrost kwasu moczowego we krwi	86 <sup>a</sup>	0/72 (0)	2/35 (6)	0,10 [0,005; 2,00]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
<b>Zatrucia, zranienia i komplikacje około proceduralne</b>							
HIGH FH	Ogółem	86 <sup>a</sup>	10/72 (14)	6/35 (17)	0,81 [0,32; 2,05]	-0,03 [-0,18; 0,12]	bd
FH I		86 <sup>b</sup>	54/322 (17)	26/163 (16)	1,05 [0,69; 1,61]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd
FH II		86	25/167 (15)	10/81 (12)	1,21 [0,61; 2,40]	0,03 [-0,06; 0,12]	bd
LONG TERM		86	241/1550 (16)	124/788 (16)	0,99 [0,81; 1,21]	-0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Metaanaliza		86	330/2111 (16)	166/1067 (16)	1,01 [0,85; 1,19]	0,001 [-0,03; 0,03]	0,95
Test heterogeniczności: I <sup>2</sup> =0% , p=0,90							

- a) Średni czas narażenia wynosił 71 i 68 tygodni odpowiednio dla ALI i PLC;
- b) Średni czas narażenia wynosił 72 tyg. dla obu grup.

## ANEKS E. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

### E.1. Skuteczność

Tabela 44.  
Definicja punktu końcowego: zmiana stężenia LDL-C

Badanie ODYSSEY	Definicja PK
FHI	W tygodniach 0, 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52, 64 i 78 pobrano krew (rano, na czczo). Na podstawie oznaczonych w laboratorium centralnym wartości cholesterolu, obliczono stężenie LDL-C (wg formuły Friedewalda). Wzór na procentową zmianę stężenia obliczonego LDL-C od wartości wyjściowej do X tygodnia w populacji ITT: $100 \times (\text{obliczone stężenie LDL-C w X tygodniu} - \text{wyjściowe obliczone stężenie LDL-C}) / \text{wyjściowe obliczone stężenie LDL-C}$
FHII	Jak w badaniu ODYSSEY FHI
HIGH FH	Jak w badaniu ODYSSEY FHI
LONG TERM	Jak w badaniu ODYSSEY FHI
ESCAPE	U pacjentów, którzy poddawani są LDL-aferezie krew pobierana jest zawsze bezpośrednio przed i po aferezie (Q2W lub co tydzień) oraz przed podaniem leku (Q2W), a u pacjentów którzy nie są poddawani LDL-aferezie tyko przed podaniem leku (Q2W). Stężenie LDL-C było obliczane wg formuły Friedewalda. Brak dokładnego opisu.

Tabela 45.  
Definicja punktu końcowego: uśrednione w czasie stężenie LDL-C

Badanie ODYSSEY	Definicja PK
ESCAPE	Stężenie LDL-C było obliczane wg formuły Kroon'a ( $\text{Stężenie}_{\text{Średnie}} = \text{Stężenie}_{\text{MIN}} + 0,73(\text{Stężenie}_{\text{MAX}} - \text{Stężenie}_{\text{MIN}})$ ), gdzie Stężenie minimalne i maksymalne są pomiarami LDL-C przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu. [50]

**Tabela 46.**  
**Definicja punktu końcowego: odsetek pacjentów osiągających założone stężenie LDL-C**

Badanie ODYSSEY	Definicja PK
	<p>W tygodniach 0, 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52, 64 i 78 pobrano krew (rano, na czczo). Na podstawie oznaczonych w laboratorium centralnym wartości cholesterolu, obliczano stężenie LDL-C (wg formuły Friedewalda). Procent pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy osiągnęli stężenie obliczonego LDL-C &lt; 70 mg/dl (1,81 mmol/l) po X tygodniach lub u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy osiągnęli stężenie obliczonego LDL-C &lt; 100 mg/dl (2,59 mmol/l) po X tygodniach.</p>
<b>FHI</b>	<p>1. Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostry lub niemy zawał serca,</li> <li>• niestabilna dławica piersiowa,</li> <li>• procedura rewaskularyzacji, inna choroba zdiagnozowana met. inwazyjnymi lub bezinwazyjnymi</li> <li>• Choroba tętnic obwodowych <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chromanie przestankowe z przyczyn miażdżycowych,</li> <li>○ niedokrwienie kończyny z trombolizą,</li> </ul> </li> <li>• procedurą endowaskularyzacji lub zabiegiem chirurgicznym z przyczyn miażdżycowych;</li> <li>• udokumentowany udar niedokrwienny z niedokrwiennym deficytem neurologicznym utrzymujący się &gt;24 godzin, uznany za powstały z przyczyn miażdżycowych;</li> <li>• udokumentowana umiarkowana przewlekła choroba nerek – eGFR&lt;60ml/min/1,73m<sup>2</sup> przez min. 3 msc.;</li> <li>• T2DM oraz (≥2 kryteriów)</li> <li>• nadciśnienie,</li> <li>• ABI ≤90,</li> <li>• mikro lub makroalbuminuria,</li> <li>• udokumentowana obecność pre-proliferacyjnej lub proliferacyjnej retinopatii lub jej operacyjne leczenie,</li> <li>• przedwczesne występowanie przewlekłej choroby serca w rodzinie</li> </ul> <p>2. Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym – pozostali pacjenci.</p>
<b>FHII</b>	Jak w badaniu ODYSSEY FHI
<b>HIGH FH</b>	Jak w badaniu ODYSSEY FHI
<b>LONG TERM</b>	Jak w badaniu ODYSSEY FHI
<b>ESCAPE</b>	<p>U pacjentów, którzy poddawani są LDL-aferezie krew pobierana jest zawsze bezpośrednio przed i po aferezie (Q2W lub co tydzień) oraz przed podaniem leku (Q2W), a u pacjentów którzy nie są poddawani LDL-aferezie ty ko przed podaniem leku (Q2W). Stężenie LDL-C było obliczane wg formuły Friedewalda. Brak dokładnego opisu.</p>

**Tabela 47.**  
**Definicja punktu końcowego: standaryzowany współczynnik aferezy**

Badanie ODYSSEY	Definicja PK
<b>ESCAPE</b>	<p>Liczba LDL-aferez, które otrzymał pacjent między 7 a 18 tygodniem (w ciągu 12 tygodni) podzielona na liczbę zaplanowanych LDL-aferez (6 jeśli Q2W lub 12 jeśli co tydzień). Afereza nie była wykonywana, jeżeli stężenie LDL-C każdorazowo przed planowaną wizytą było o ≥30% niższe niż stężenie wyjściowe (przed LDL-aferezą). Przy braku informacji czy zabieg LDL aferezy się odbył, przyjmowano że pacjent został poddany zabiegowi. Pacjenci, którzy opuścili badanie przed 6 tygodniem zanim rozpoczęły się procedury LDL-aferezy zostali uwzględnieni w analizie, a dane odnośnie współczynnik aferez zostały imputowane jako 1 tzn. odbyte 100% aferez planowanych (0% oznacza brak odbytych zaplanowanych zabiegów LDL-aferezy).</p>

## E.2. Bezpieczeństwo

Tabela 48.  
Definicja punktu końcowego: TEAE

Badanie ODYSSEY	Definicja PK
FHI	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia zdefiniowanego jako czas od przyjęcia pierwszej dawki do przyjęcia dawki ostatniej plus 70 dni. Korzystano ze słownika MedDRA 17.1
FHII	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia zdefiniowanego jako czas od przyjęcia pierwszej dawki do przyjęcia dawki ostatniej plus 70 dni. Korzystano z MedDRA 17.0
HIGH FH	Jak w badaniu ODYSSEY FHI
LONG TERM	Jak w badaniu ODYSSEY FHI
ESCAPE	Jak w badaniu ODYSSEY FHI

Tabela 49.  
Definicja punktu końcowego: MACE (*major adverse cardiovascular events*)

Badanie ODYSSEY	Definicja PK
FHI	PK nie został opisany
FHII	PK nie został opisany
HIGH FH	PK nie został opisany
LONG TERM	Wskaźnik pozytywnie orzeczonych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. MACE jest złożonym punktem końcowym, w którego skład wchodzi: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar niedokrwienny, udar niedokrwienny niezakończony zgonem oraz niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji.
ESCAPE	PK nie został opisany

Tabela 50.  
Definicja punktu końcowego: MACE+ (*major adverse cardiovascular events+*)

Badanie ODYSSEY	Definicja PK
FHI	MACE+ jest złożonym punktem końcowym, w którego skład wchodzi: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar niedokrwienny, udar niedokrwienny niezakończony zgonem oraz niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji oraz hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym i rewaskularyzacja tętnic wieńcowych spowodowana udarem.
FHII	MACE+ jest złożonym punktem końcowym, w którego skład wchodzi: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar niedokrwienny, udar niedokrwienny niezakończony zgonem oraz niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji oraz hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym i rewaskularyzacja tętnic wieńcowych spowodowana udarem.
HIGH FH	MACE+ jest złożonym punktem końcowym, w którego skład wchodzi: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar niedokrwienny, udar niedokrwienny niezakończony zgonem oraz niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji oraz hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym i rewaskularyzacja tętnic wieńcowych spowodowana udarem.
LONG TERM	Wskaźnik pozytywnie orzeczonych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. MACE+ jest złożonym punktem końcowym, w którego skład wchodzi: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar niedokrwienny, udar niedokrwienny niezakończony zgonem oraz niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji oraz hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym i rewaskularyzacja tętnic wieńcowych spowodowana udarem.

Badanie ODYSSEY	Definicja PK
ESCAPE	PK nie został opisany

**Tabela 51.**  
**Definicja punktu końcowego: neurokognitywne zdarzenia niepożądane**

Badanie ODYSSEY	Definicja PK
FHI	Wybór dolegliwości oparty na niestandardowym zapytaniu w słowniku MedDRA oparte na 5 poniższych terminach: delirium (włączając dezorientację), zaburzenia poznawcze i zaburzenia uwagi oraz niepokój, stany demencji i amnezji, zaburzenia myślenia i percepcji, choroby związane z upośledzeniem psychicznym.
FHII	Jak w badaniu ODYSSEY FHI
HIGH FH	Jak w badaniu ODYSSEY FHI
LONG TERM	Wybór dolegliwości oparty na niestandardowym zapytaniu w słowniku MedDRA oparte na 5 poniższych terminach: delirium (włączając dezorientację), zaburzenia poznawcze i zaburzenia uwagi oraz niepokój, stany demencji i amnezji, zaburzenia myślenia i percepcji, choroby związane z upośledzeniem psychicznym..
ESCAPE	bd

## ANEKS F. SKALE UŻYTE W BADANIACH

### F.1. WB-Q22

Skala oceny dobrego samopoczucia, złożona z 22 elementów (ang. *22 items well being questionnaire*).

Skala składa się z następujących domen:

- Depresja – 6 podpunktów
- Niepokój – 6 podpunktów
- Pozytywny nastrój – 6 podpunktów
- Energia – 4 podpunkty

Ocena polega na przyporządkowaniu do każdego z pytań odpowiedzi punktowanych w skali od 0 do 3- gdzie 0 oznacza „w ogóle” a 3 oznacza „cały czas” biorąc pod uwagę kilka ubiegłych tygodni. Pytania zawarte w formularzu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 52). [51]

Ostateczny wynik polega na zsumowaniu wszystkich uzyskanych punktów, przy czym punktacja domen dotyczących depresji i niepokoju traktowane są jako wynik ujemny. Wyższy wynik oznacza lepsze samopoczucie. Skala WB-Q22 dedykowana jest pacjentom z cukrzycą. [51]

Nie odnaleziono walidacji skali WB-Q22 w analizowanej jednostce chorobowej jak i informacji o minimalnych klinicznie istotnych różnicach w ocenie jakości życia w skali WB-Q22.

**Tabela 52.**  
Wzór formularza WB-Q22

Domena	Elementy kwestionariusza	Odpowiedzi			
		„cały czas”	2	1	„w ogóle”
Depresja	1. Czuję, że jestem przydatny/potrzebny	3	2	1	0
	2. Mam wybuchy płaczu lub chce mi się płakać	3	2	1	0
	3. Uważam, że mogę myśleć dość jasno	3	2	1	0
	4. Moje życie jest dość kompletne	3	2	1	0
	5. Czuję się przygnębiony i smutny	3	2	1	0
	6. Rzeczy, które robię sprawiają mi przyjemność	3	2	1	0
Niepokój	7. Czuję się nerwowy i zaniepokojony	3	2	1	0
	8. Boję się bez żadnego powodu	3	2	1	0

Domena	Elementy kwestionariusza	Odpowiedzi			
		„cały czas”	2	1	„w ogóle”
	9. Łatwo się złościę lub panikuję	3	2	1	0
	10. Czuję że się rozklejam i załamuje psychicznie	3	2	1	0
	11. Czuję się spokojny i mogę siedzieć nieruchomo z łatwością	3	2	1	0
	12. Łatwo zasypiam i budzę się wypoczęty	3	2	1	0
<b>Energia</b>	13. Czuję się energiczny, aktywny i pełny wigtu	3	2	1	0
	14. Czuję się nijaki i ospały	3	2	1	0
	15. Czuję się zmęczony, wyczerpany, wycieńczony, wyniszczony	3	2	1	0
	16. Budziłem się rzeński i wypoczęty	3	2	1	0
<b>Pozytywny nastrój</b>	17. Czuję się szczęśliwy, usatysfakcjonowany, lub zadowolony z życia osobistego	3	2	1	0
	18. Czuję się dobrze przystosowany do mojej sytuacji życiowej	3	2	1	0
	19. Żyłem takim życiem jakim chciałem	3	2	1	0
	20. Czuję się chętny do rozwiązywania problemów dnia codziennego i podejmowania nowych decyzji	3	2	1	0
	21. Czuję, że mogę łatwo podolac poważnym problemom lub dużym zmianom w moim życiu	3	2	1	0
	22. Moje życie codzienne było pełne spraw interesujących dla mnie	3	2	1	0

## F.2. EQ-5D

Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D jest tzw. kwestionariuszem ogólnym, dedykowanym osobom >12 roku życia. [52, 53]

Złożony jest z dwóch części:

- Część I opisowa obejmuje ocenę jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL), w jej obrębie wyróżnia się następujące kategorie opisane jako trzy poziomy brak problemów/niewielkie problemy, umiarkowane nasilenie/niemożność wykonywania danych czynności, bardzo duże nasilenie:
  - zdolność poruszania się / sprawność fizyczna
  - Samoopieka
  - Zwykłe czynności (praca / obowiązki domowe / nauka / wypoczynek / rodzina)
  - Ból i dyskomfort
  - Niepokój i przygnębienie

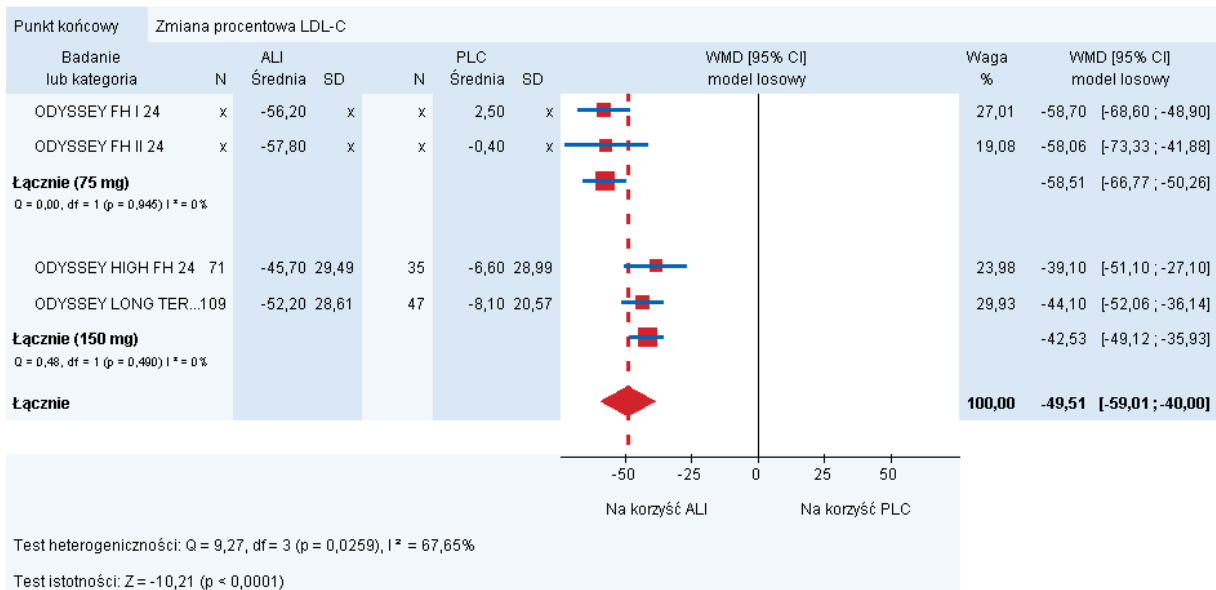
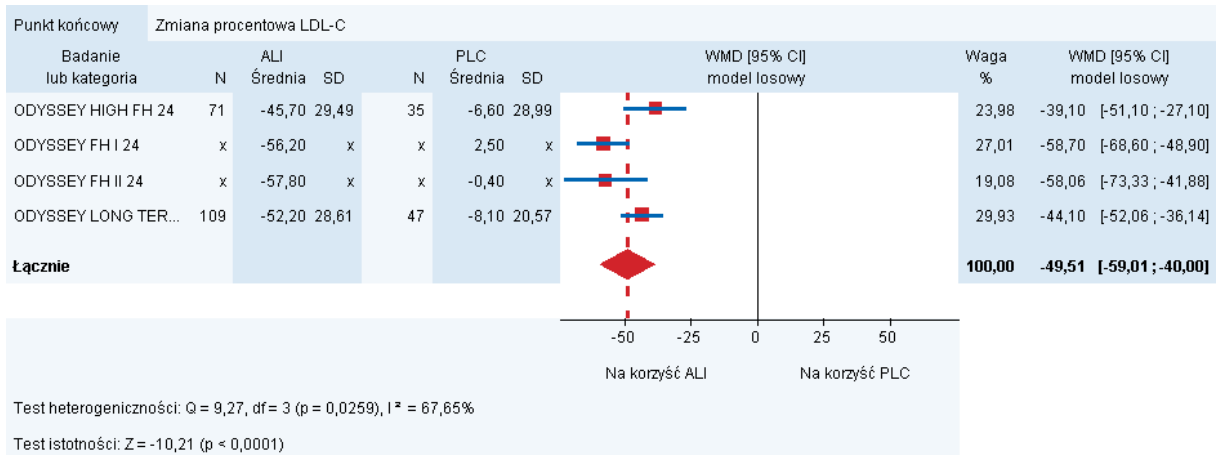


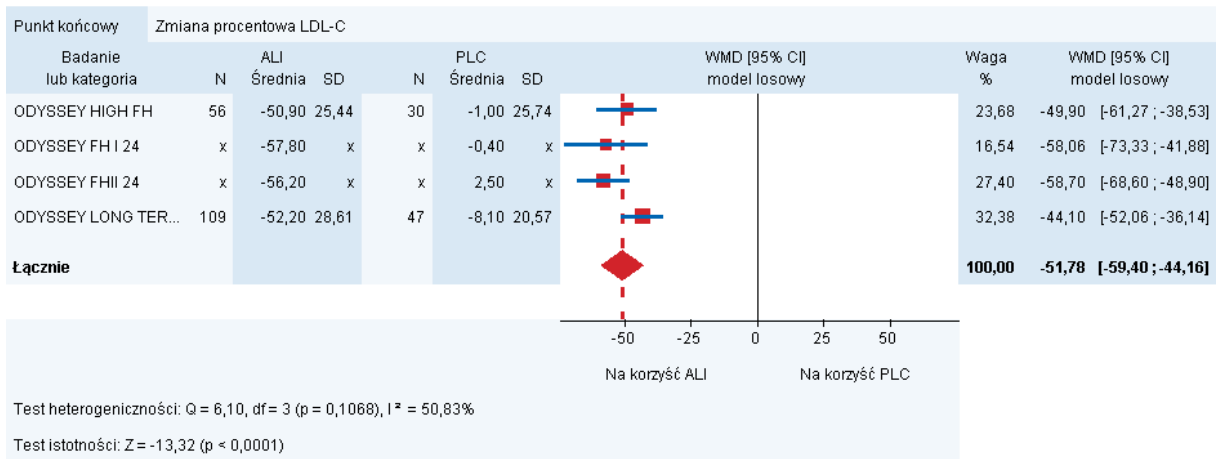
- Część II – skala wizualna analogowa (EQ-VAS), służy do samooceny stanu zdrowia w skali od 0–100 gdzie 0 oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia a 100 to najlepszy wyobrażalny stan zdrowia

Na podstawie uzyskanych danych oblicza się sumaryczny wynik tzw. EQ-index. [52, 53] Wyższy wynik w skali EQ-5D oznacza lepszą jakość życia.

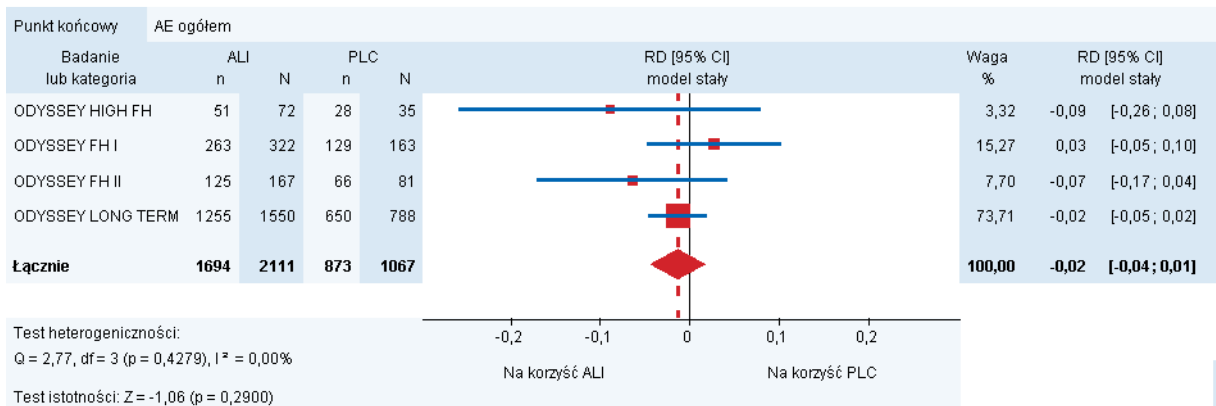
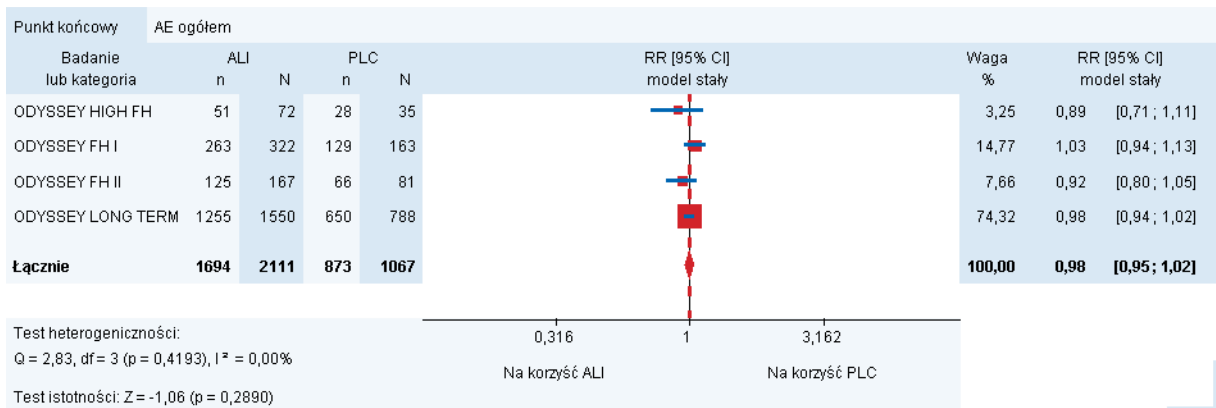
## ANEKS G. WYNIKI METAANALIZ

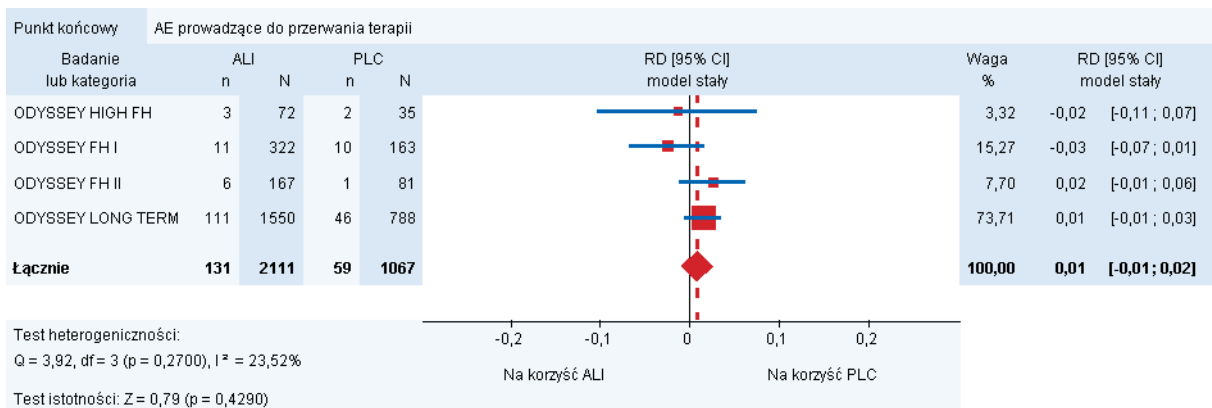
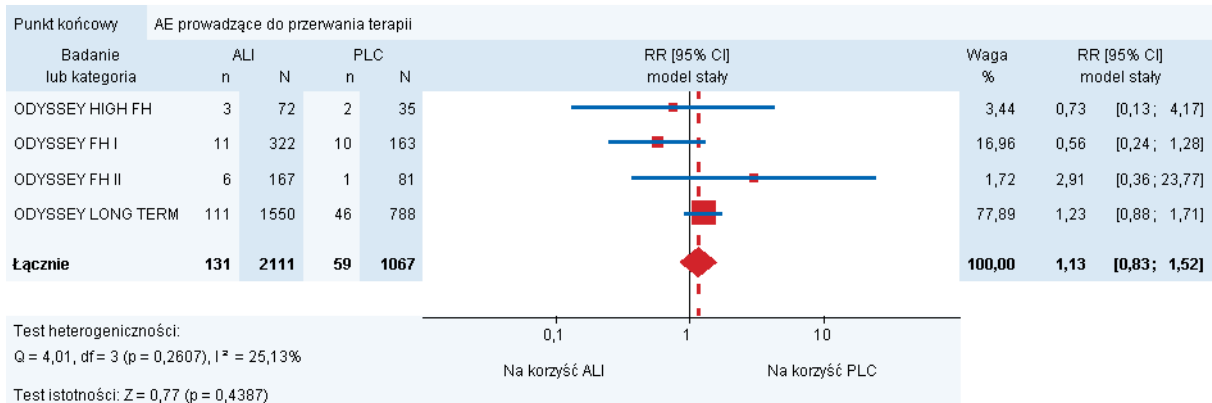
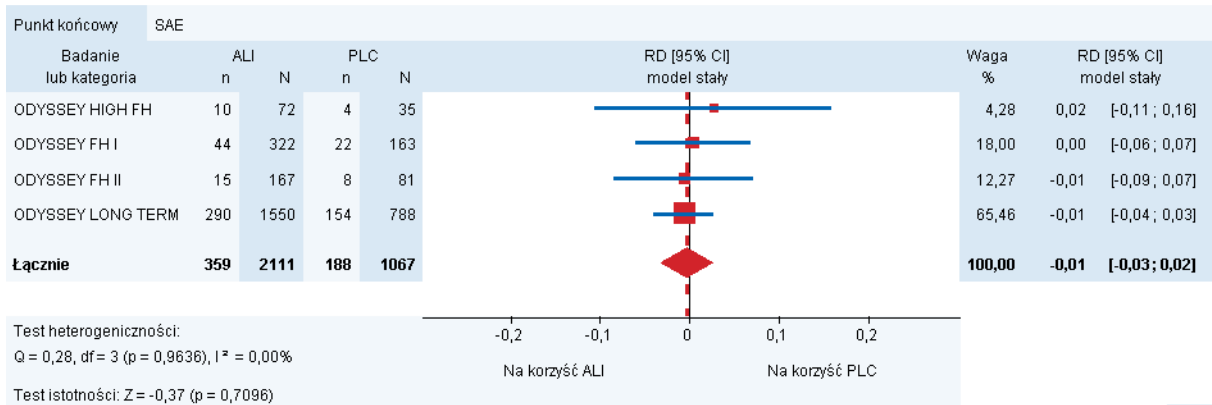
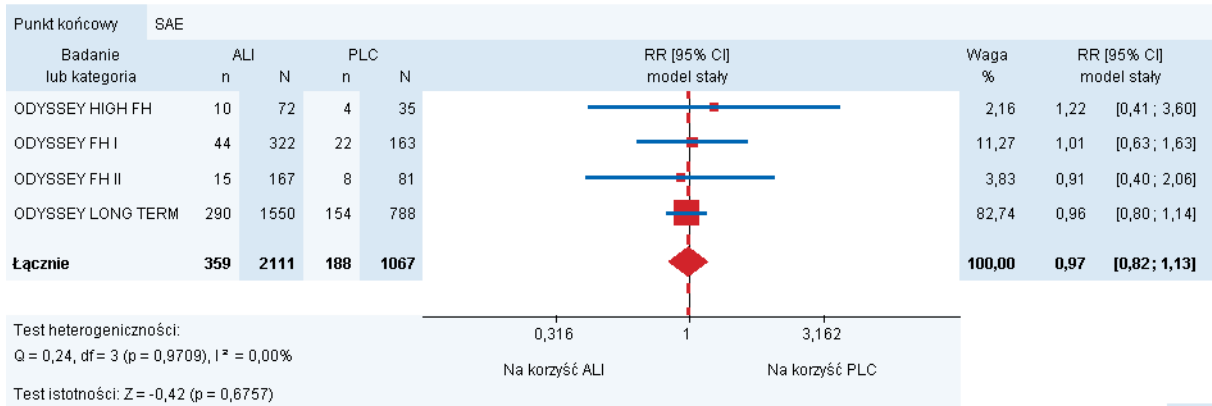
### G.1. Skuteczność

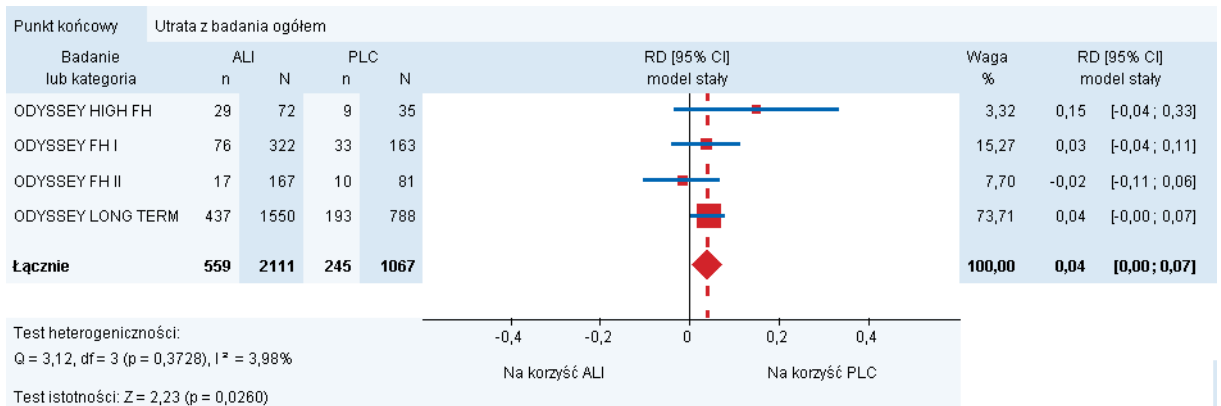
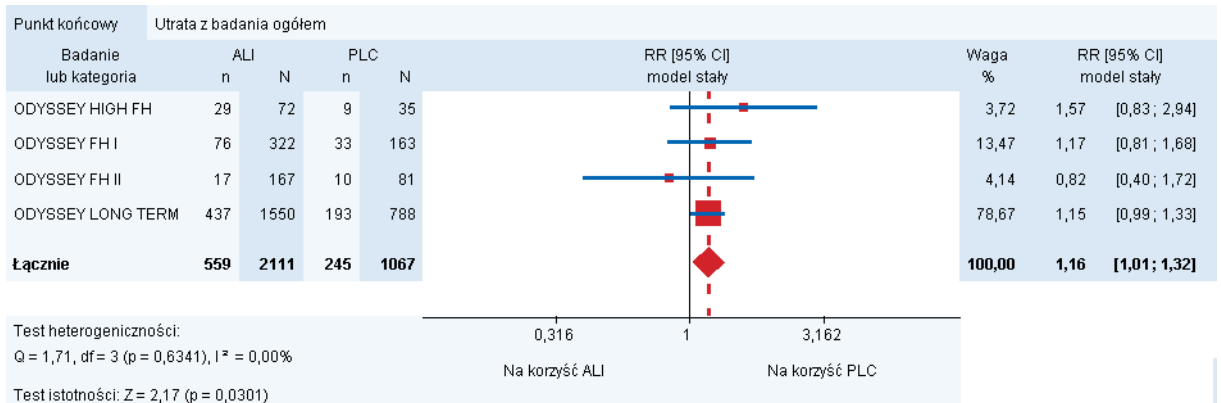
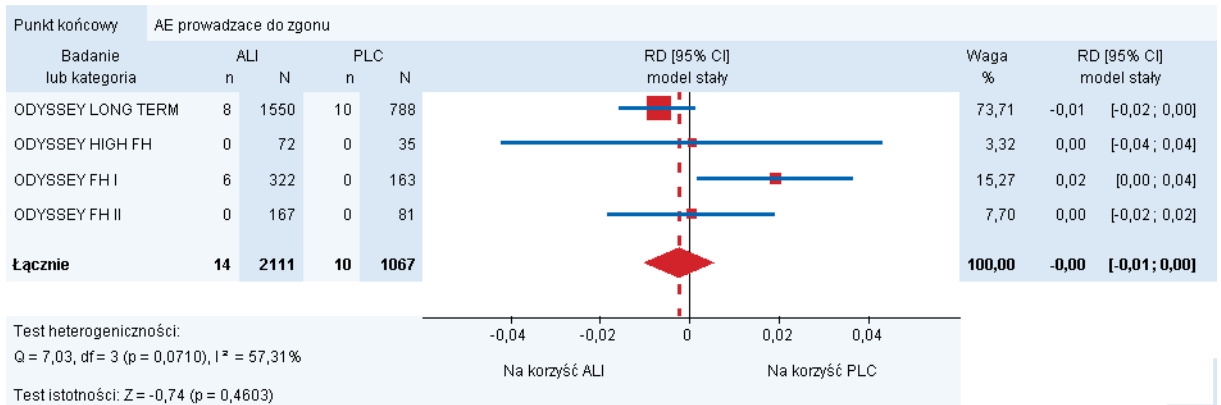
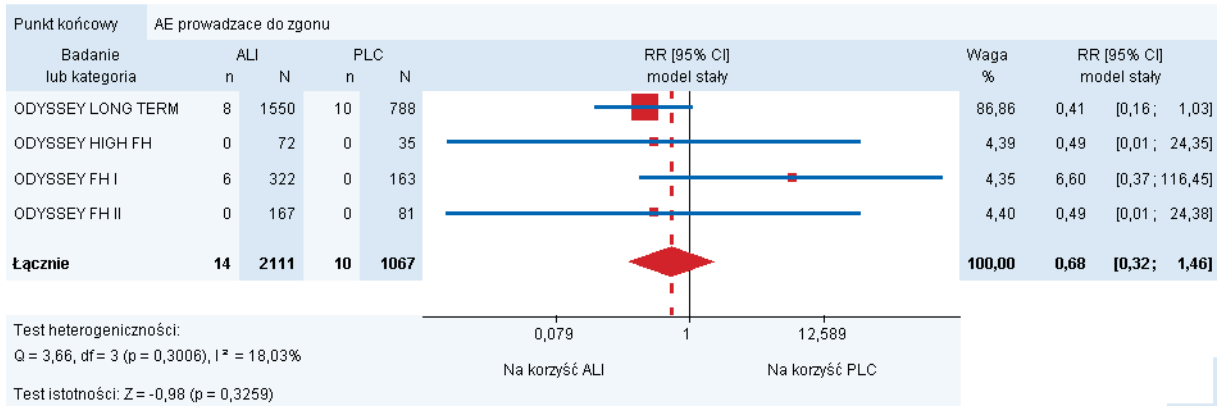


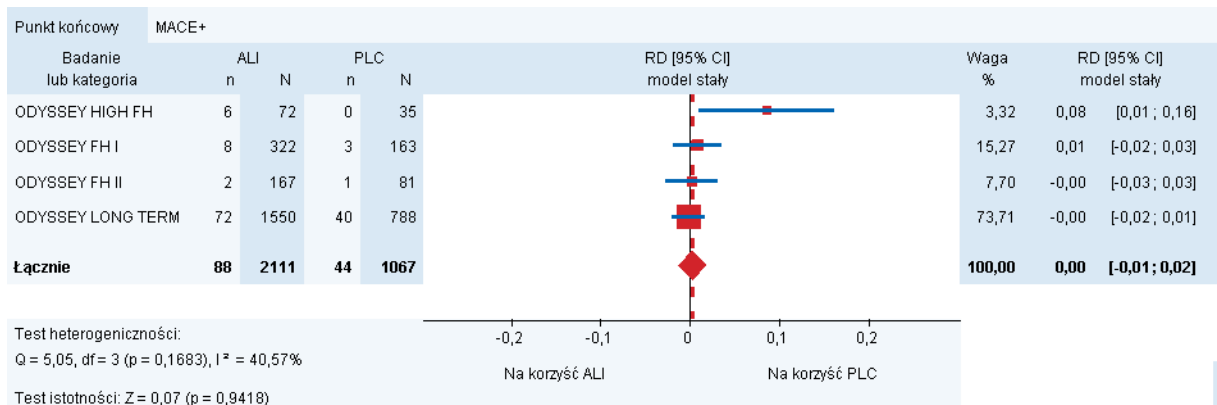
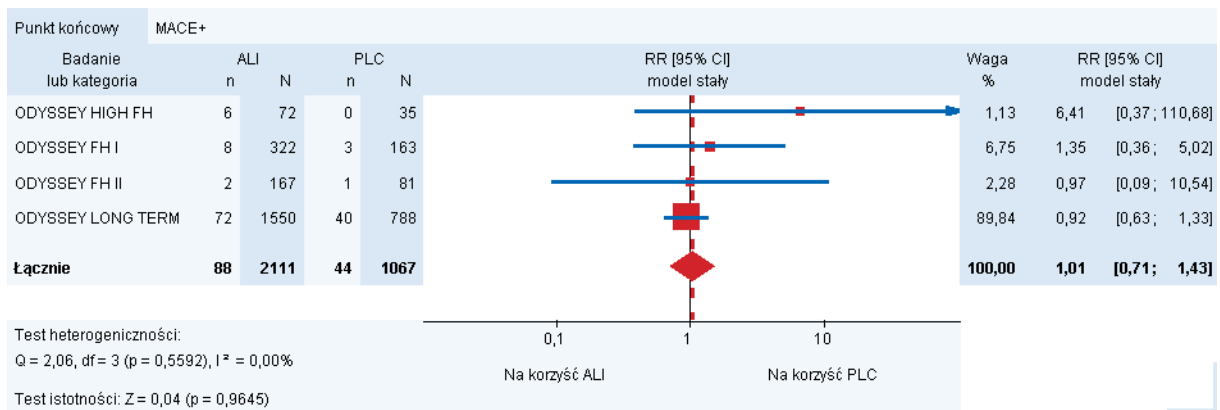
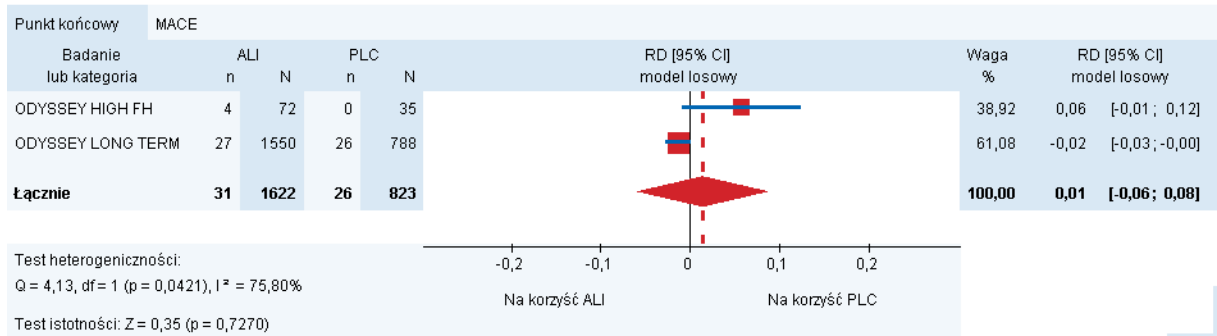
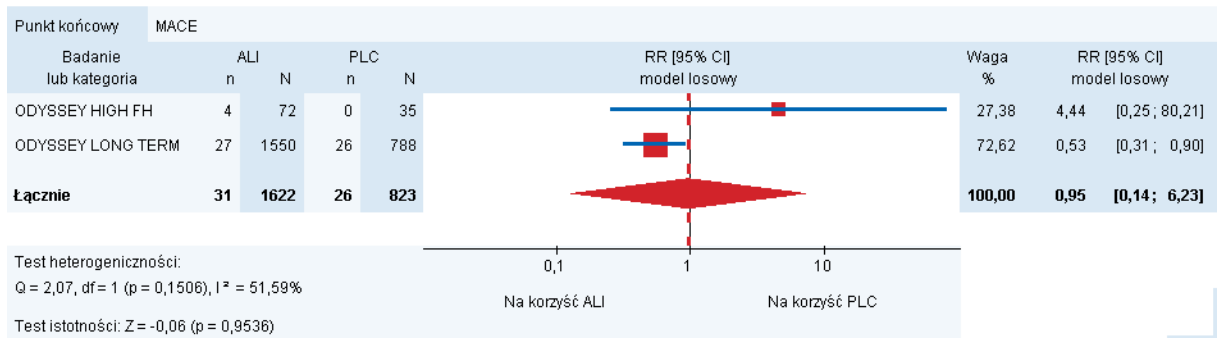


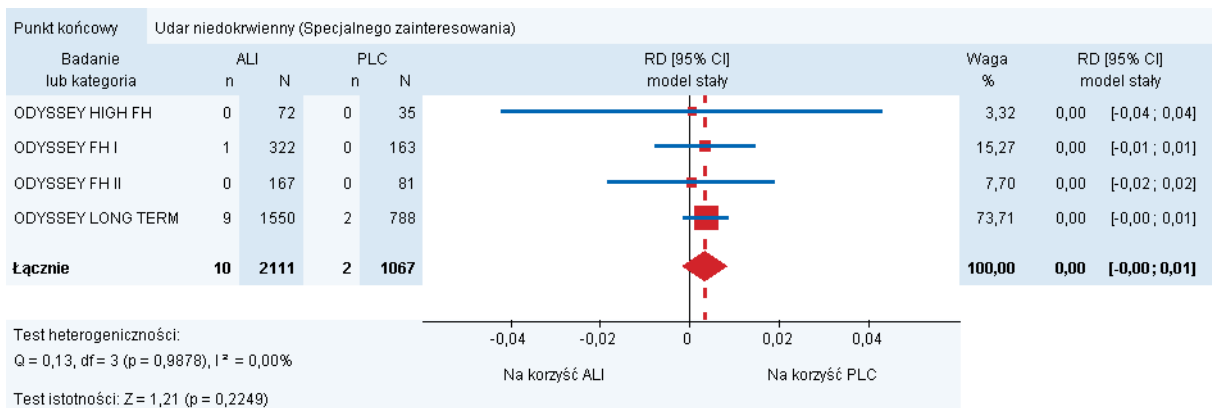
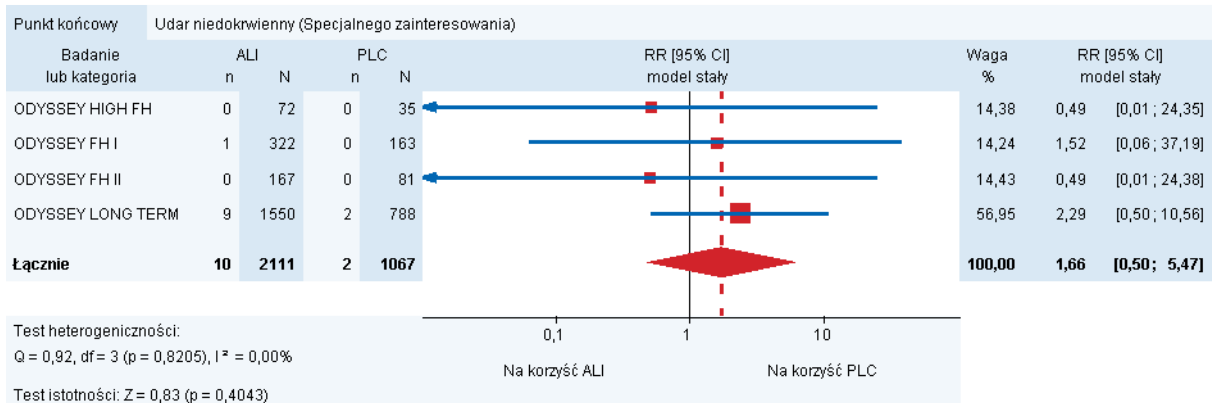
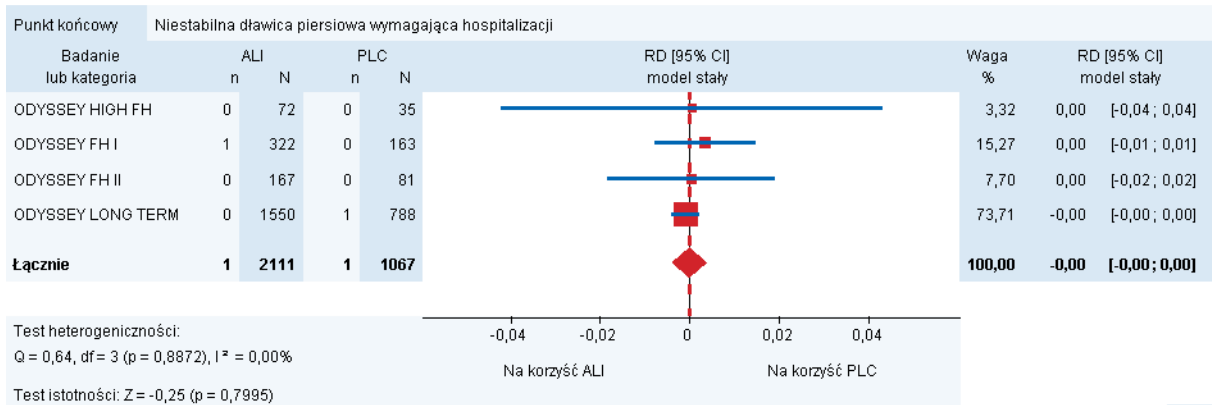
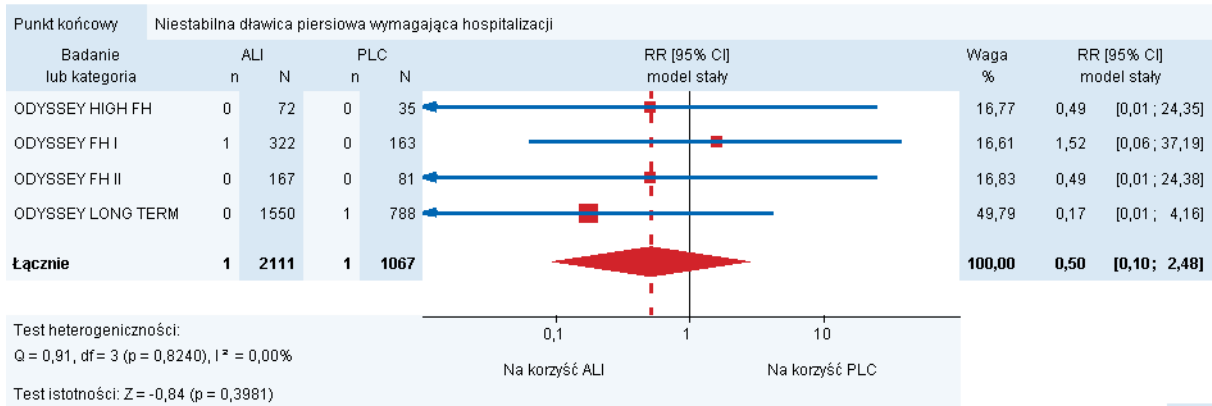
## G.1. Bezpieczeństwo

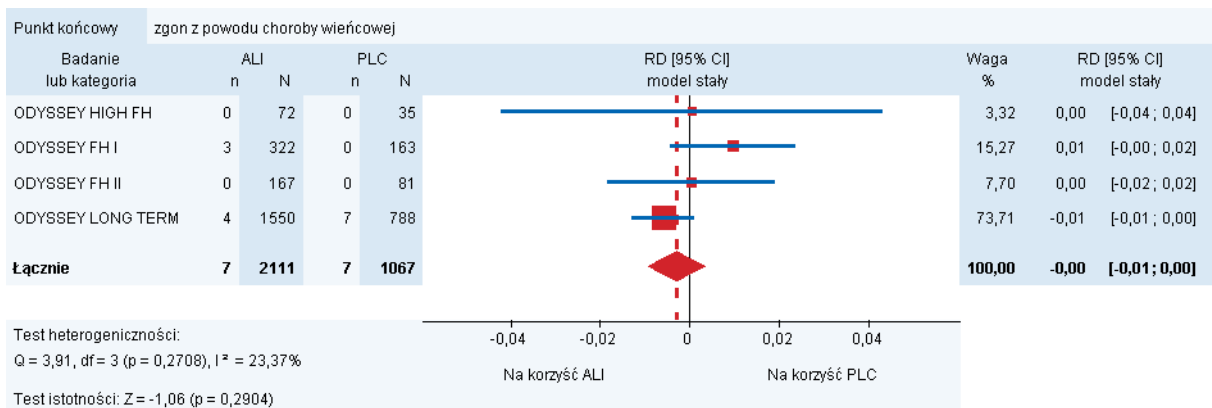
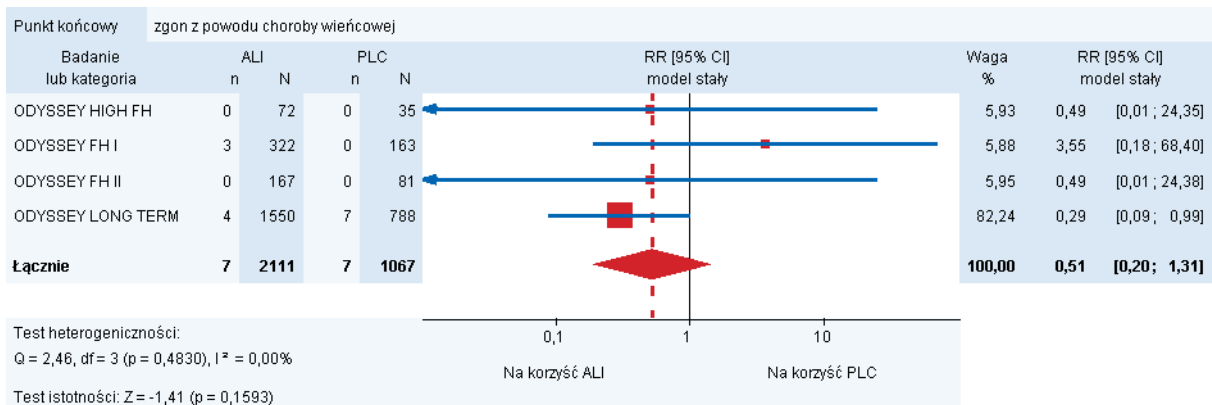
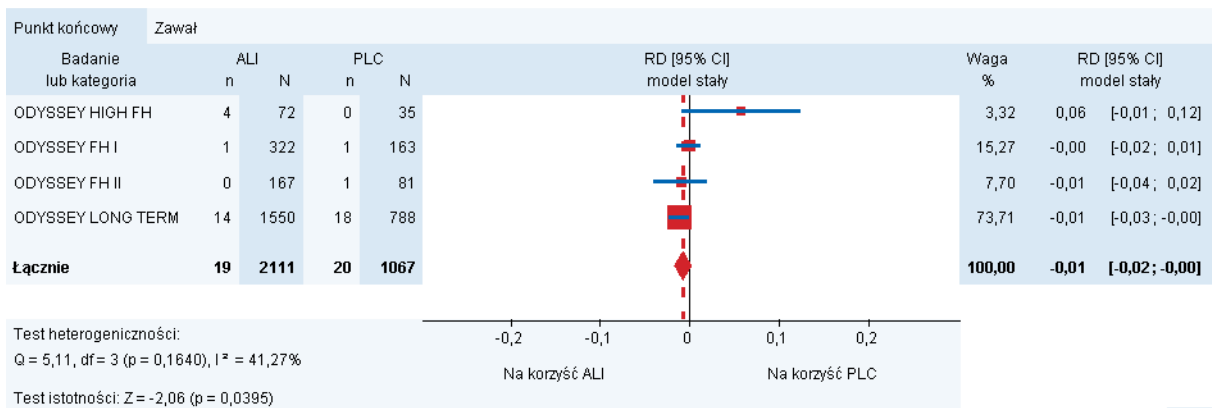
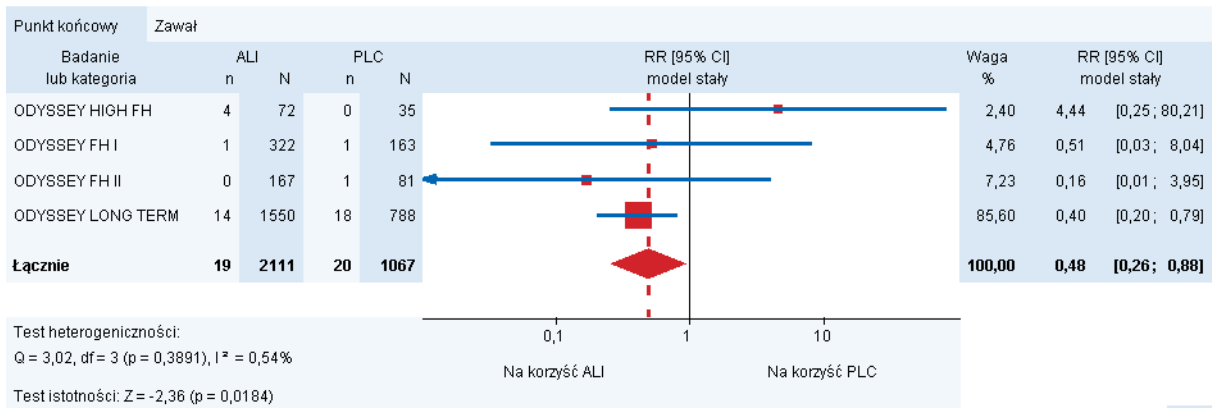




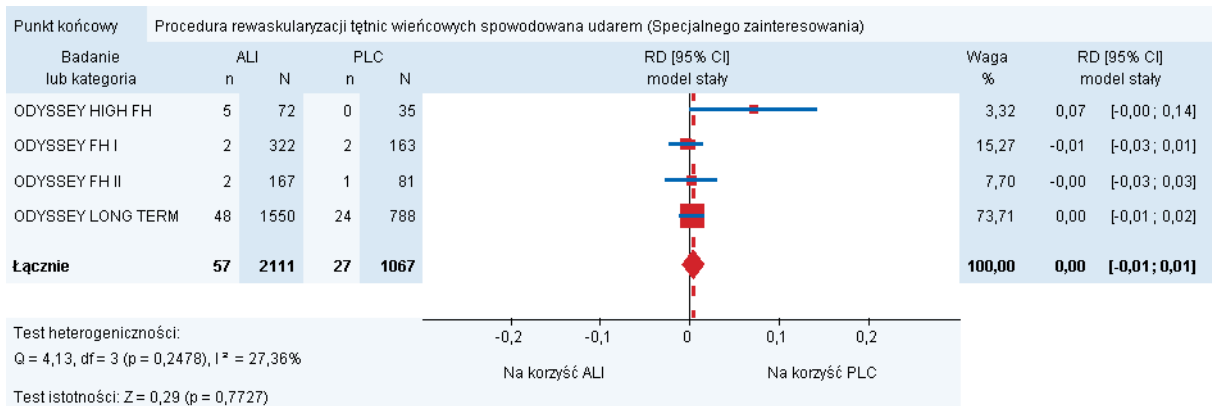
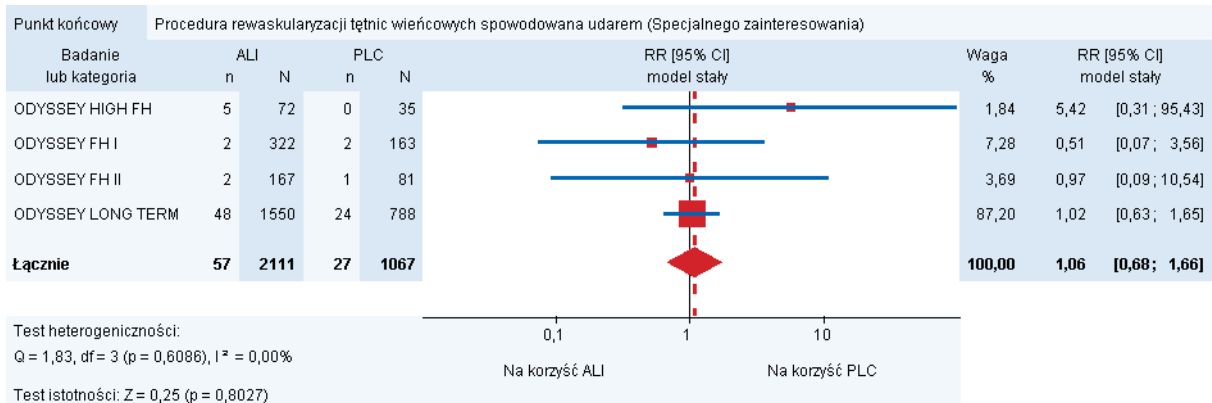
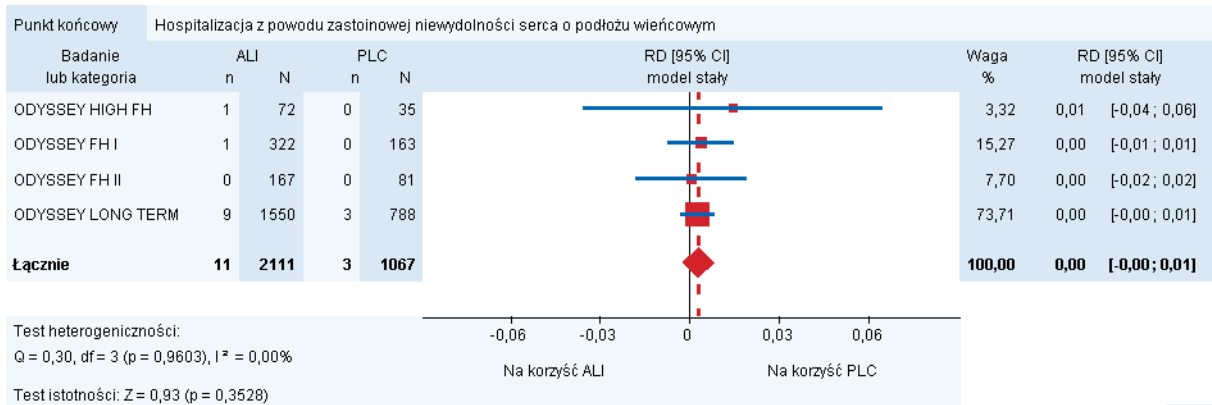
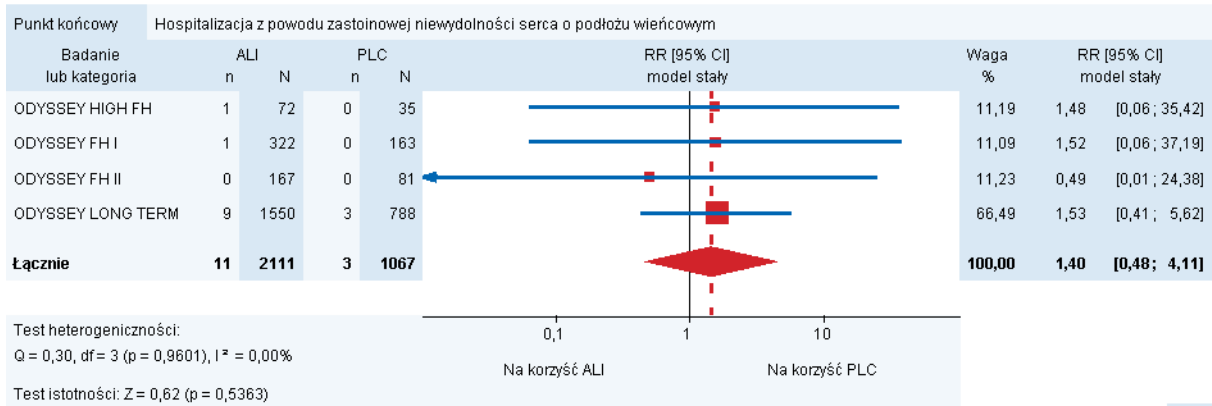


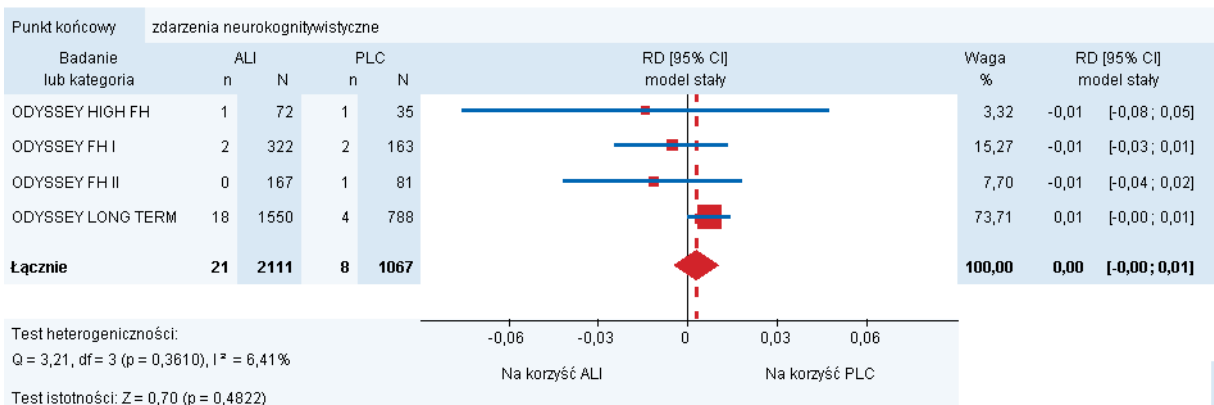
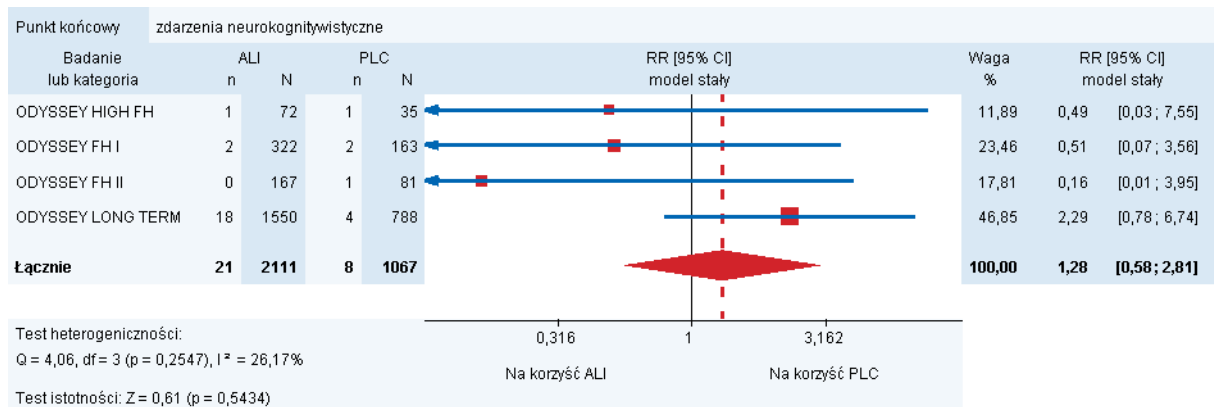
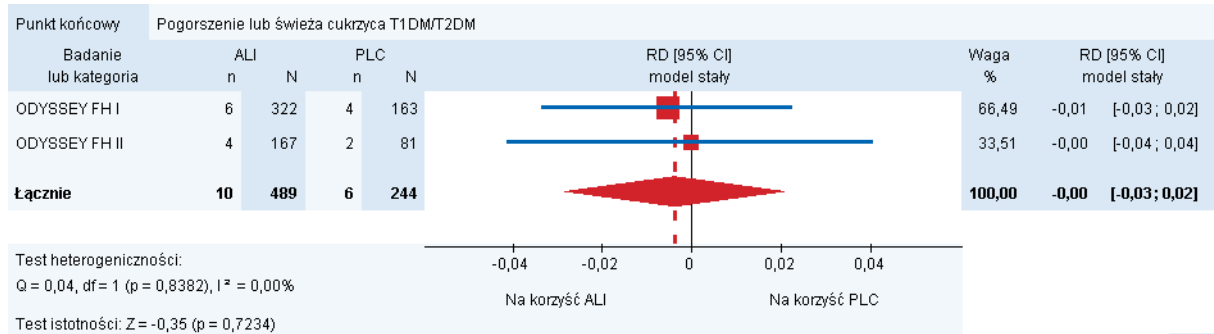
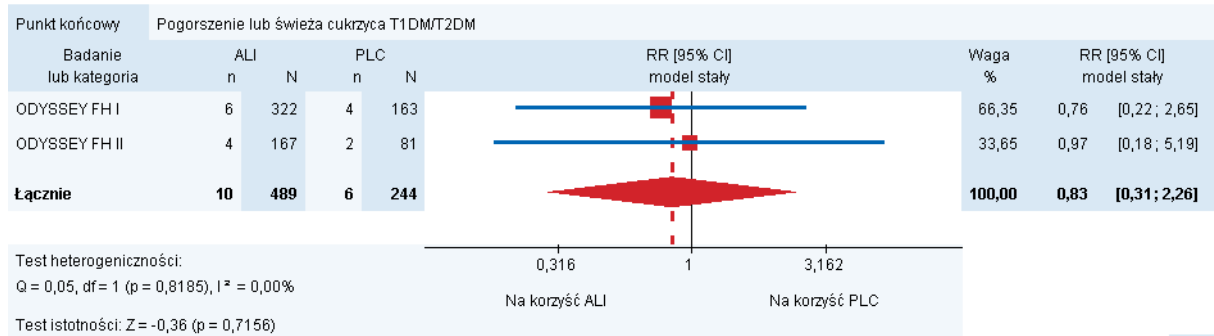


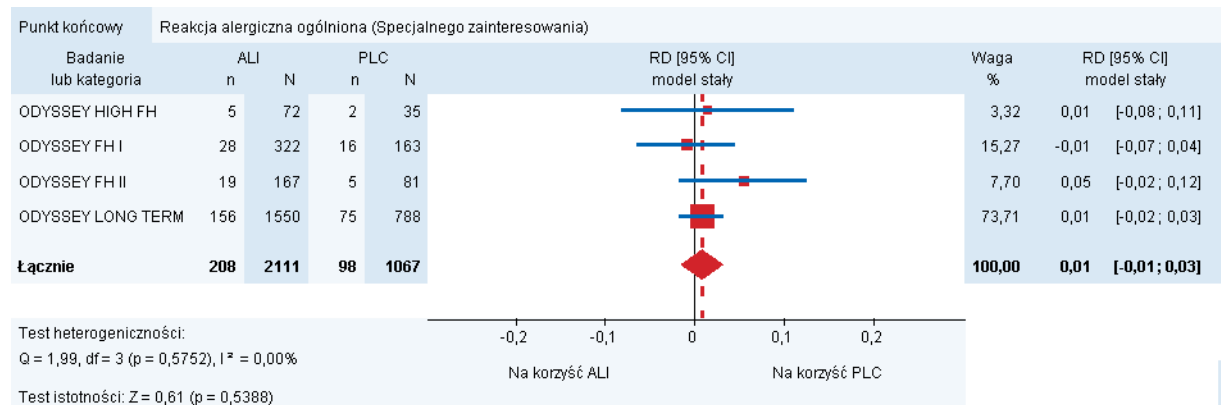
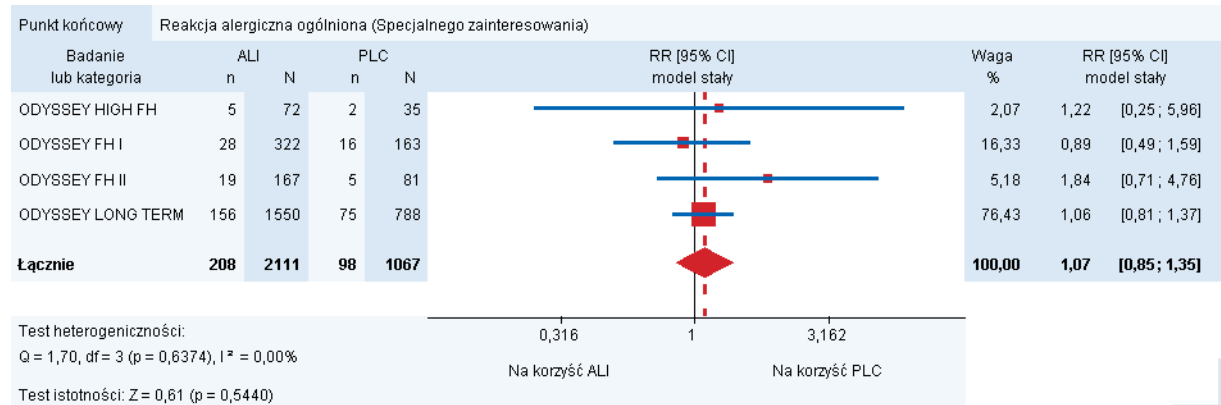
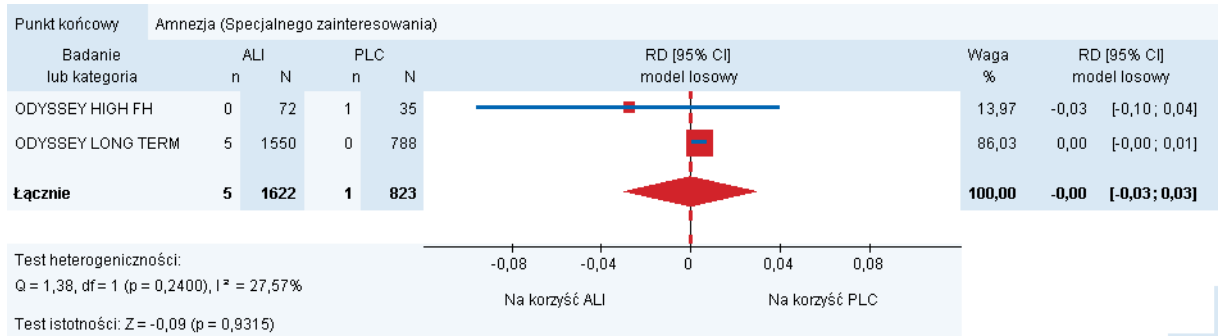
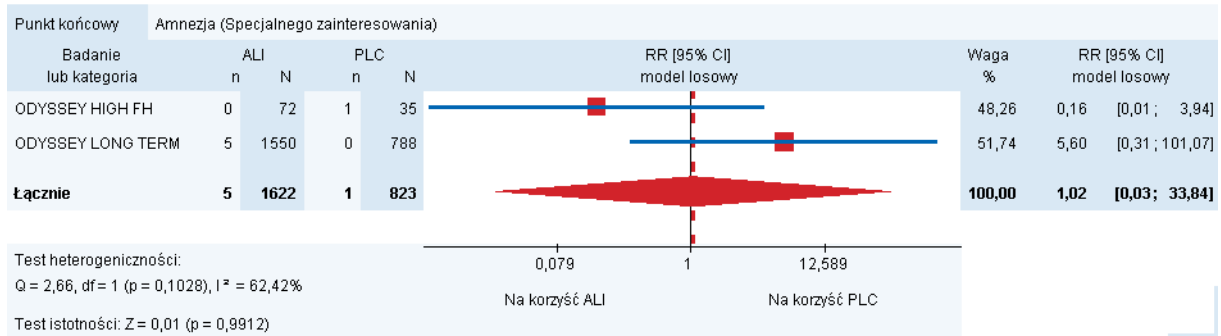


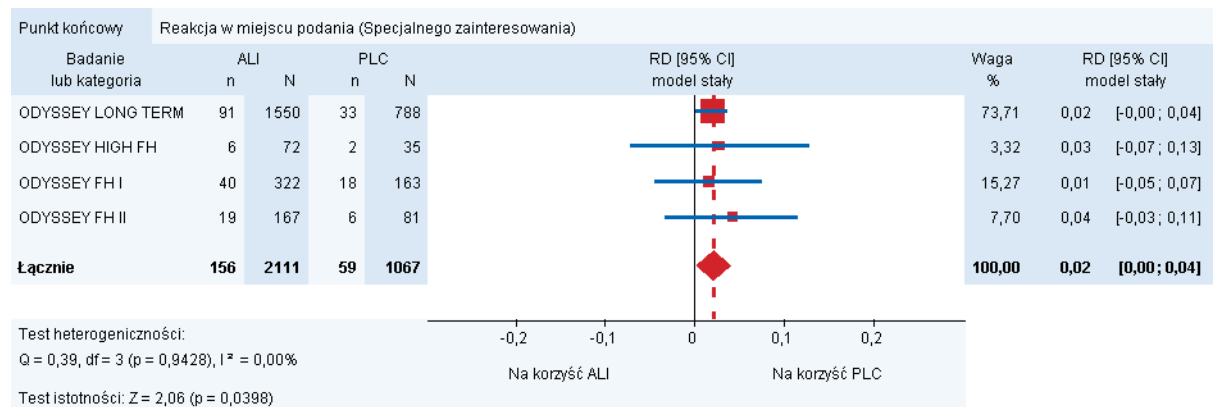
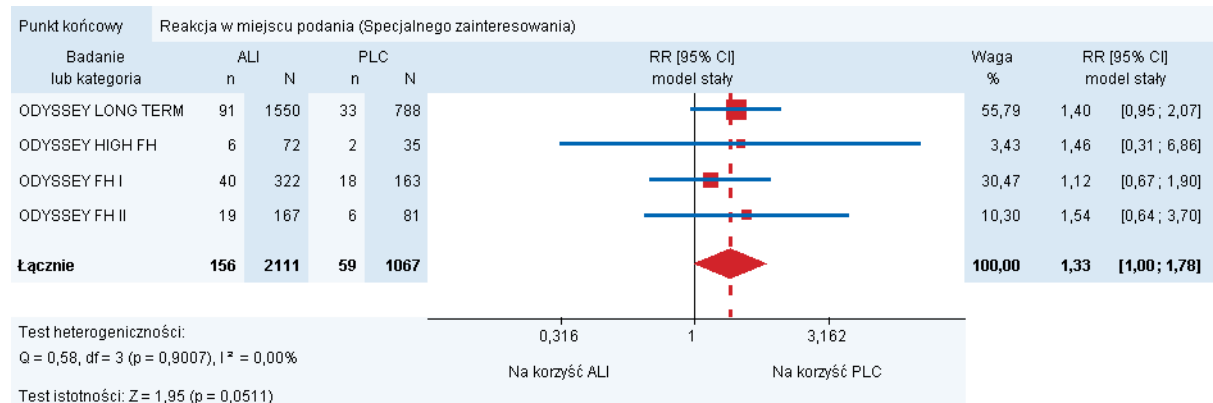
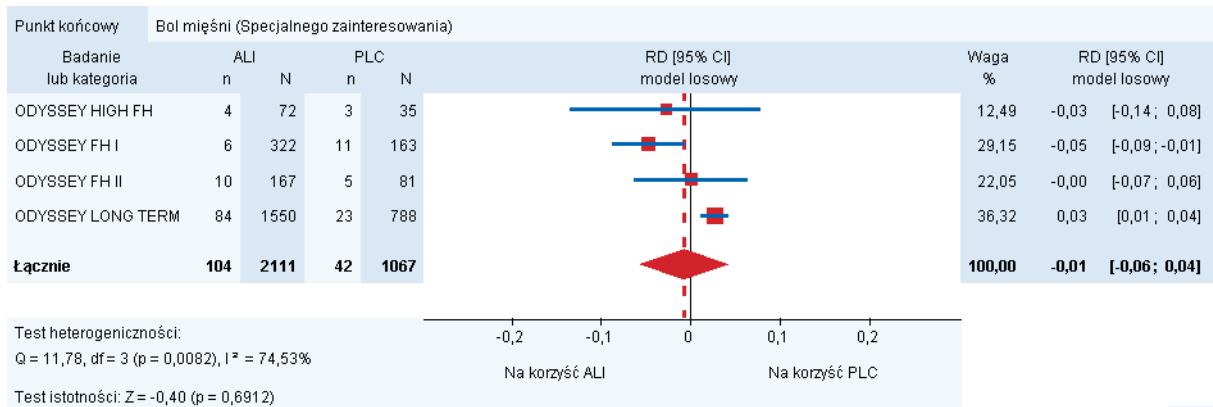
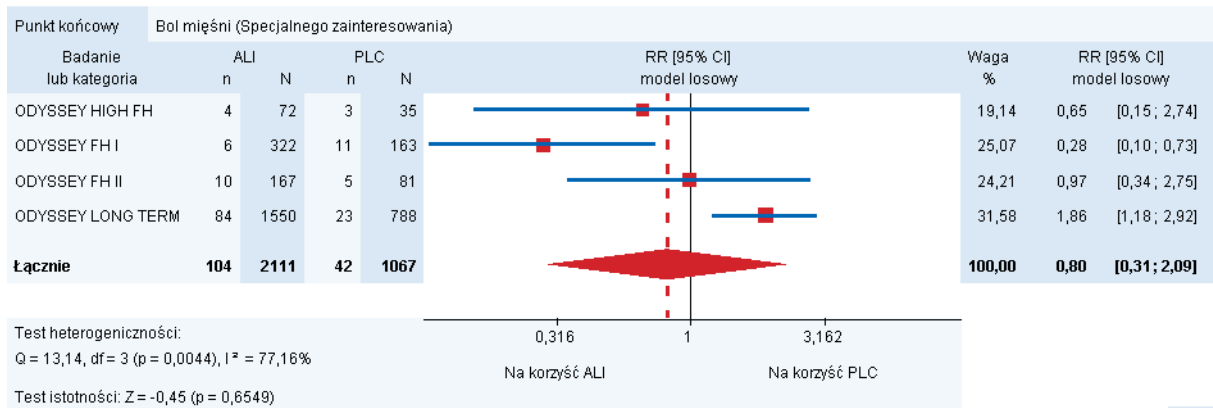


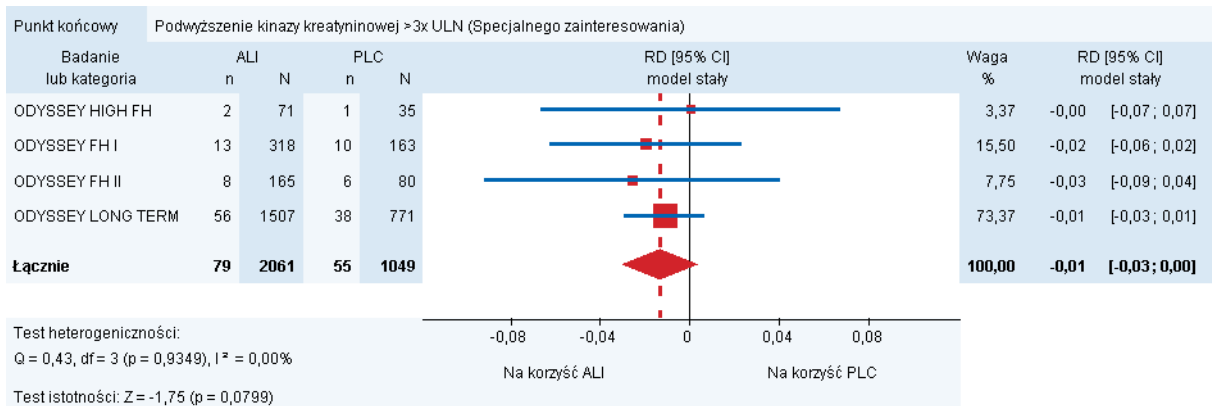
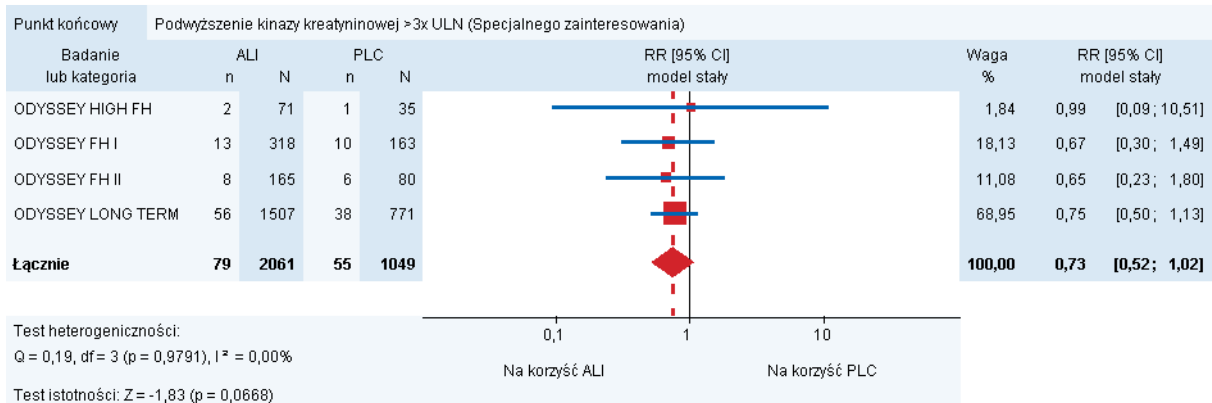
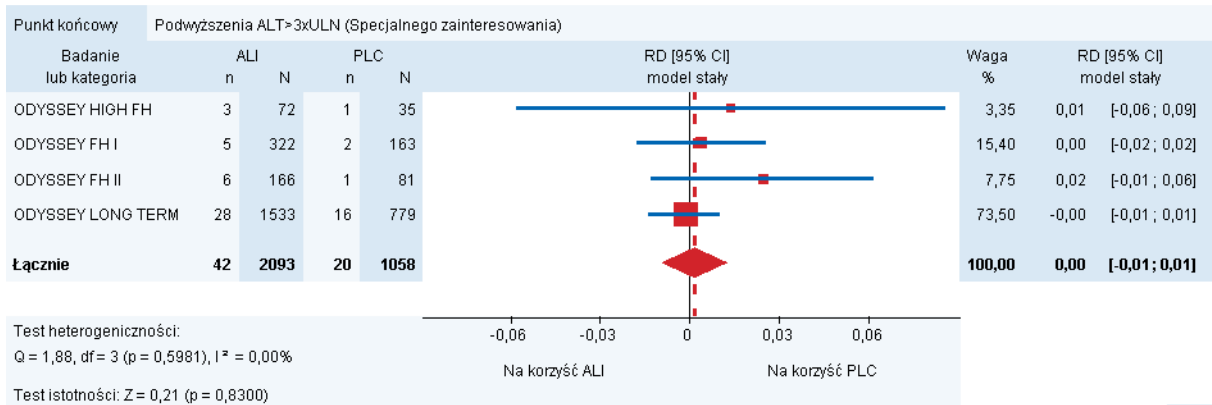
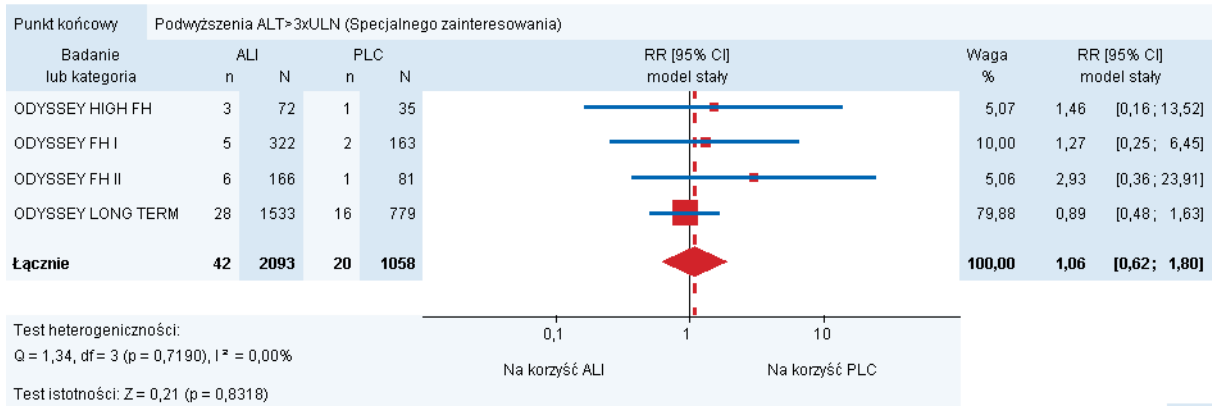


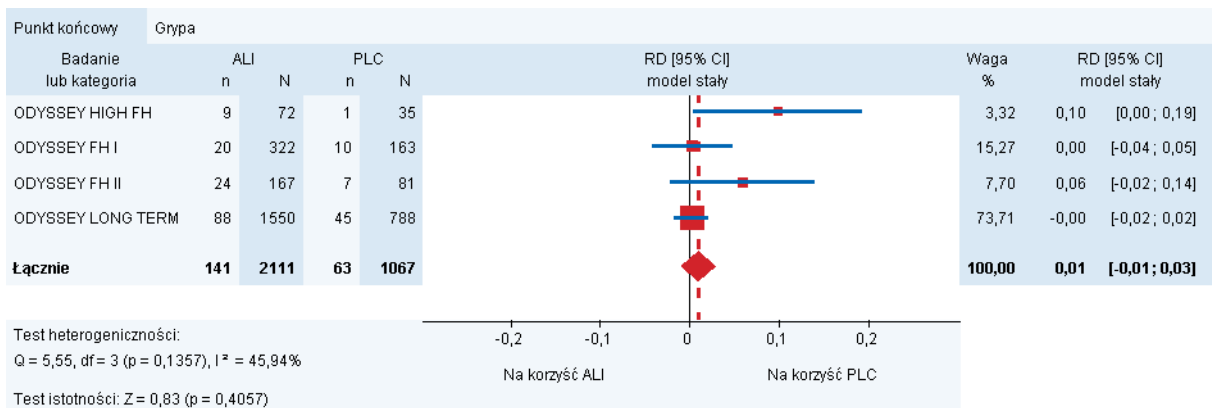
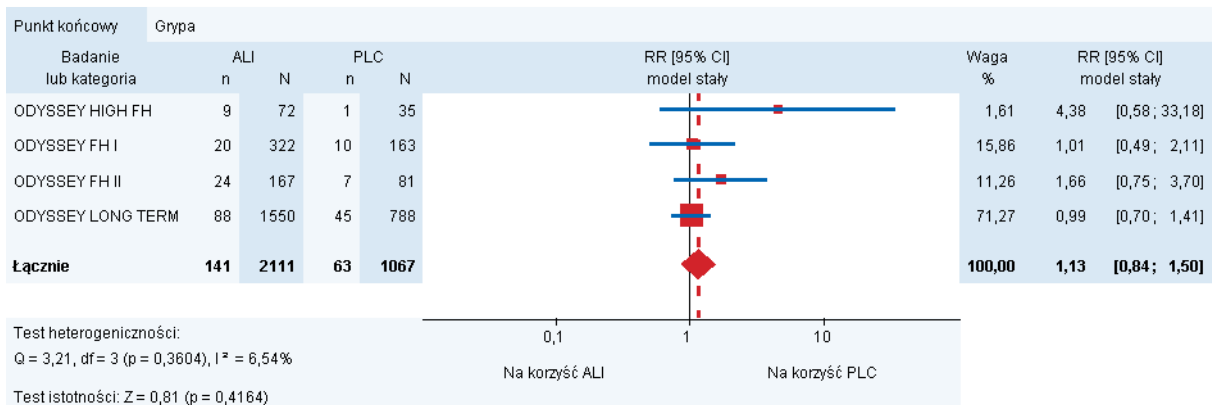
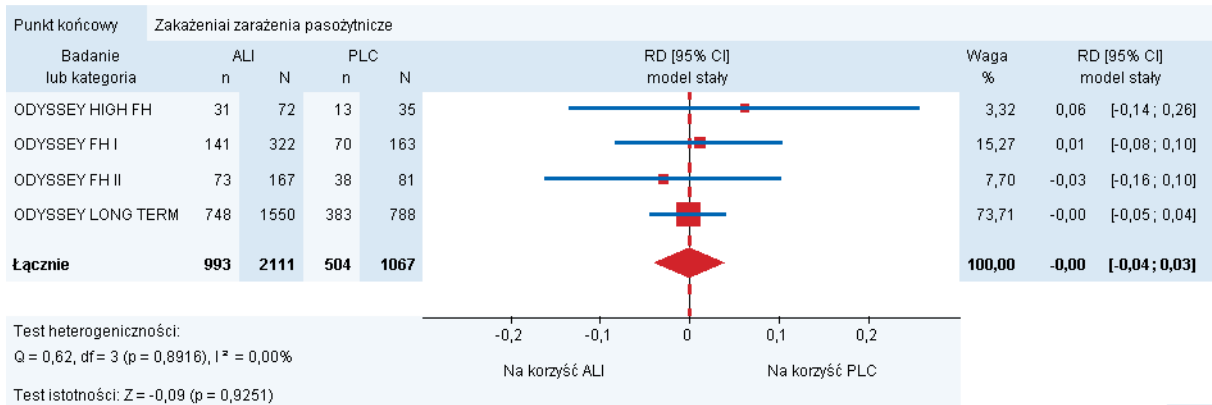
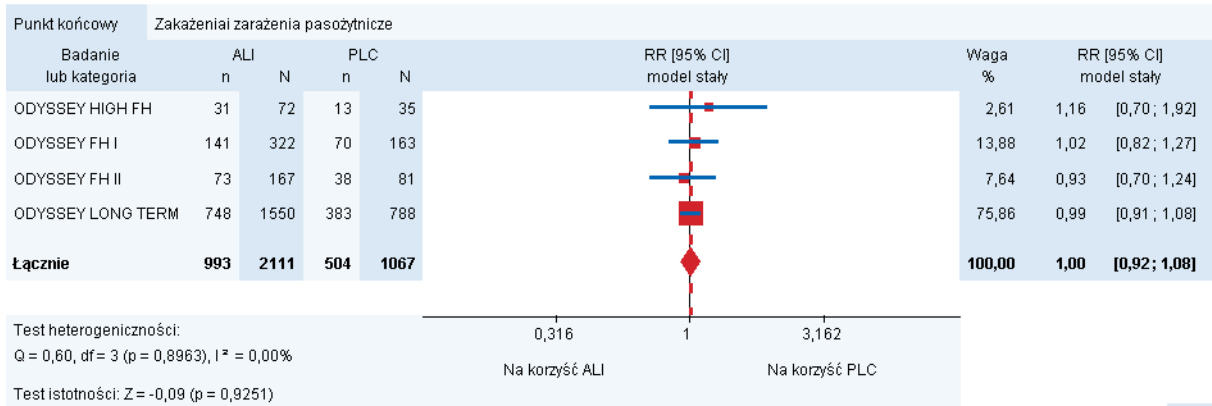


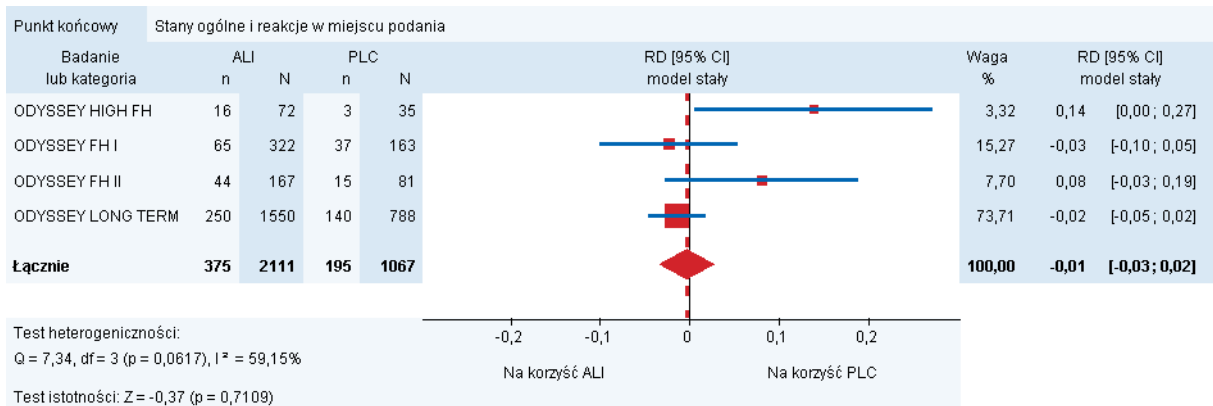
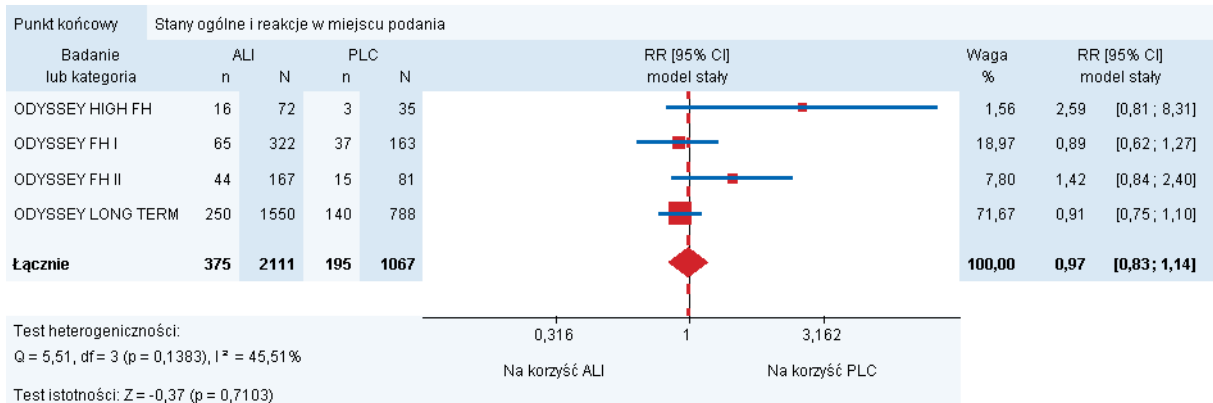
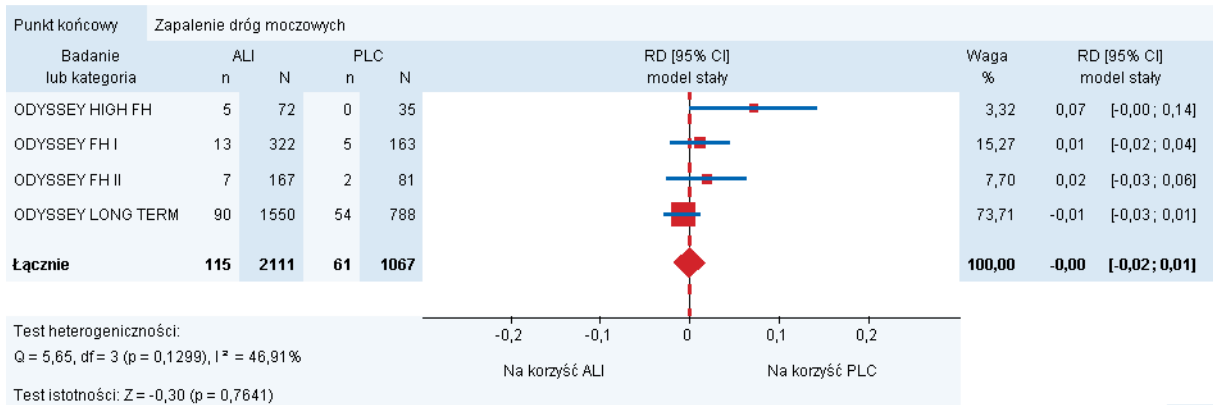
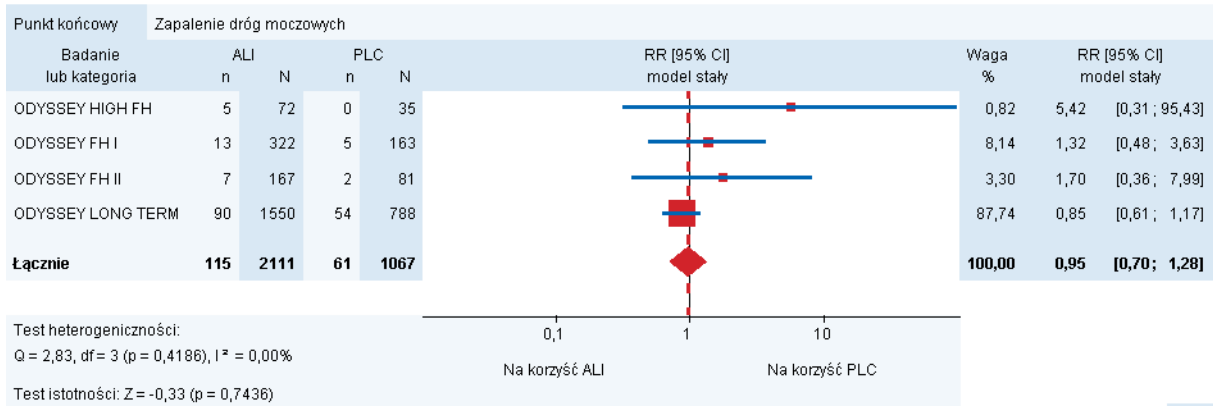


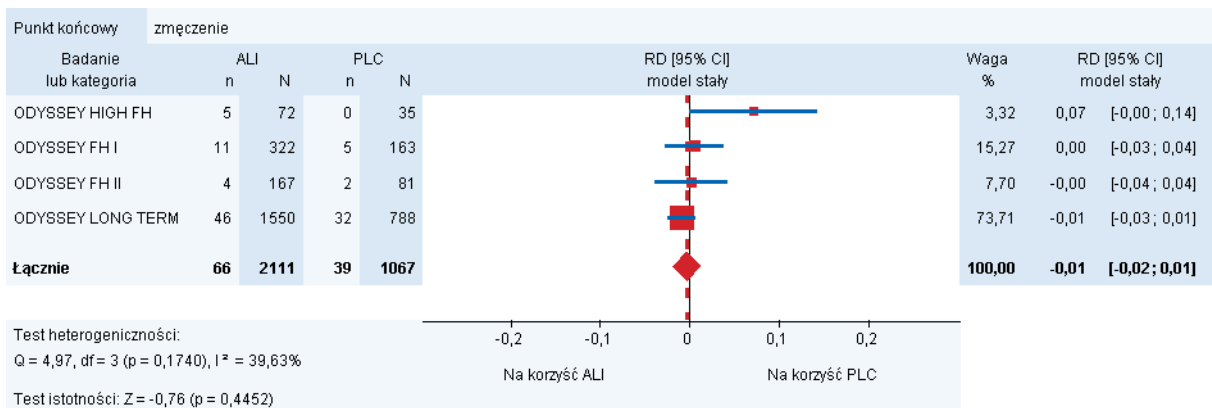
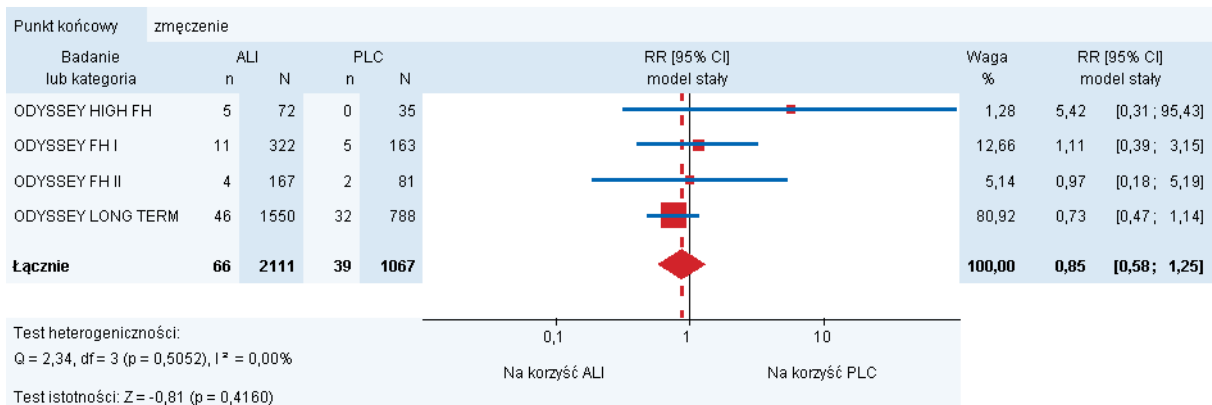
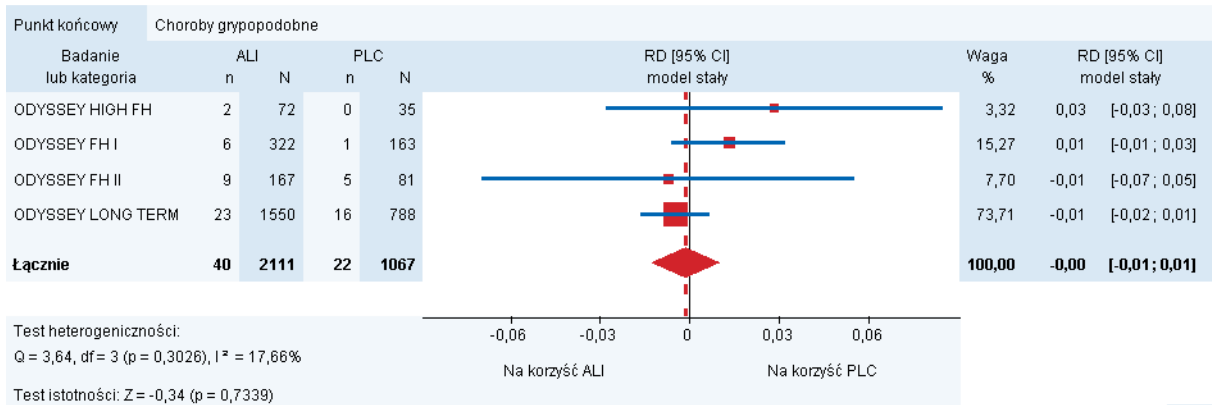
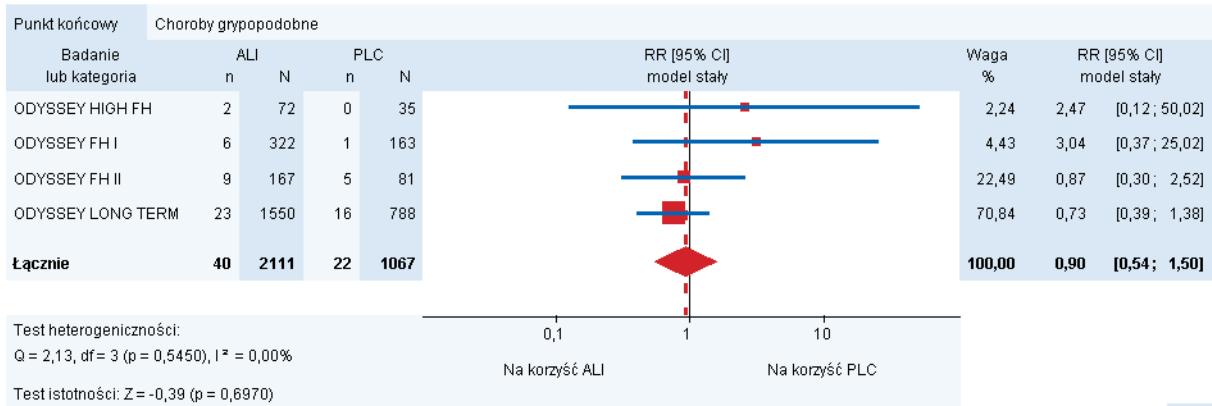




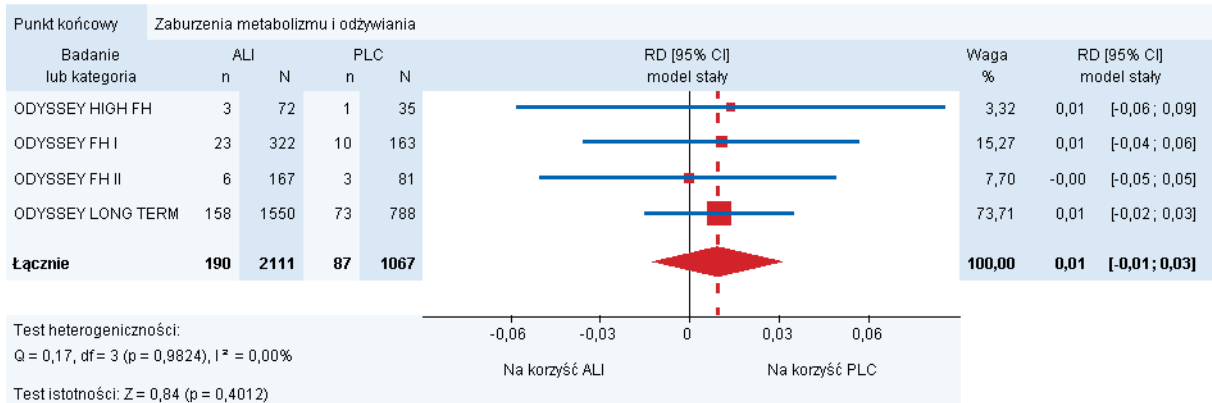
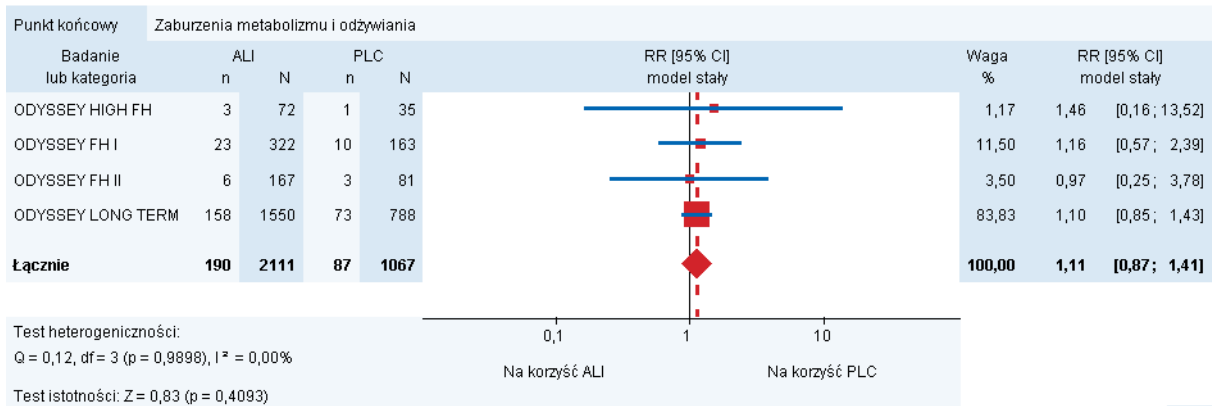
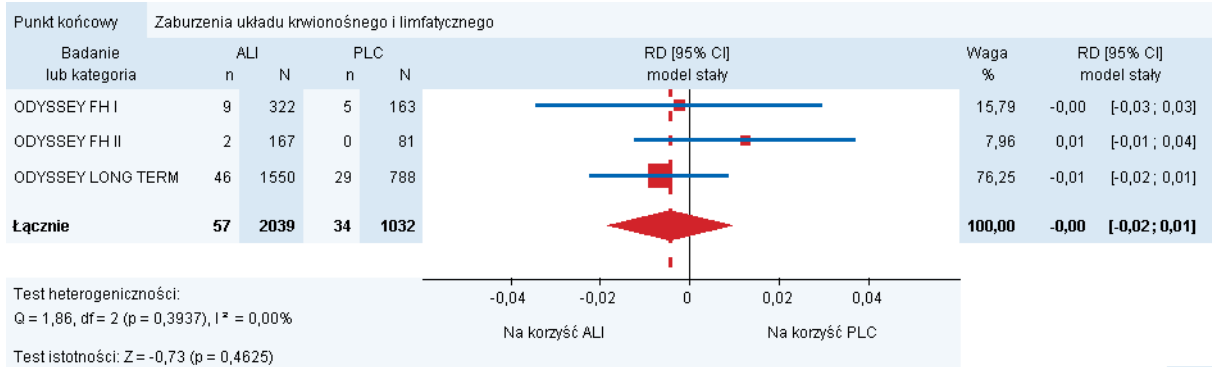
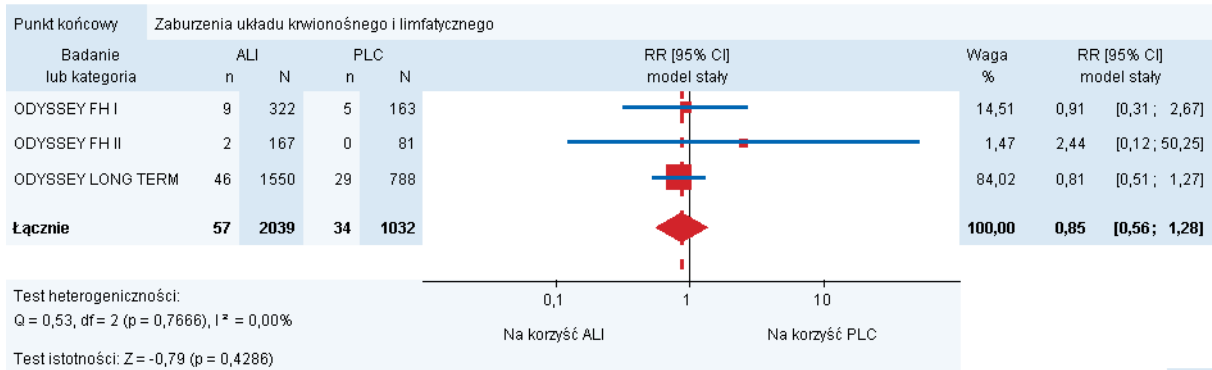


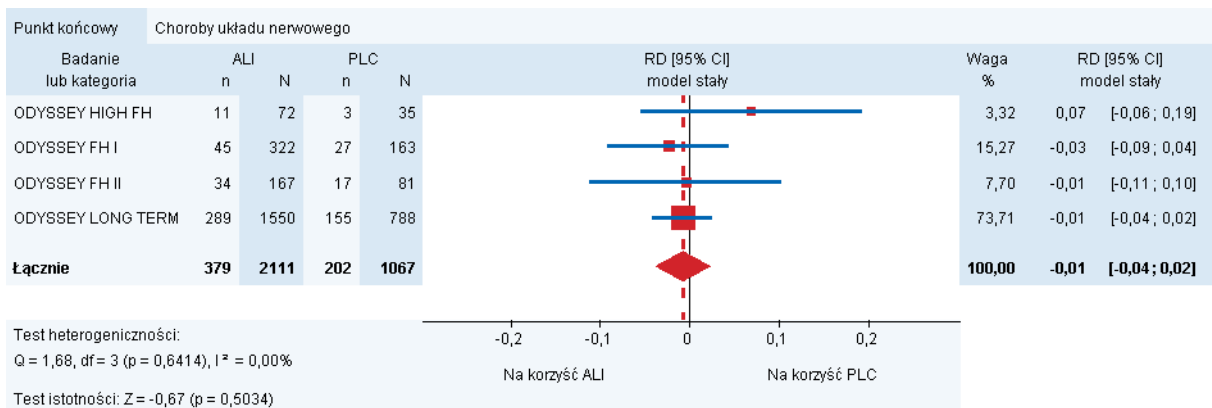
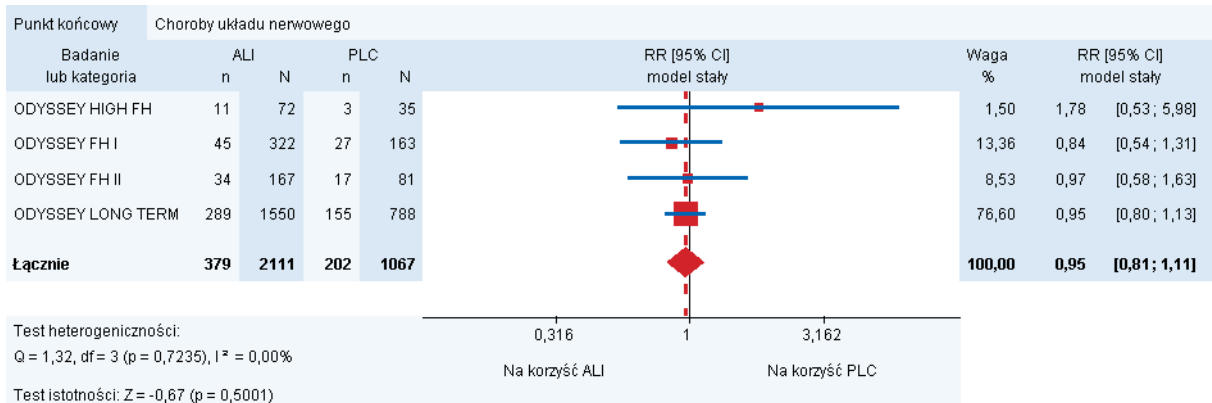
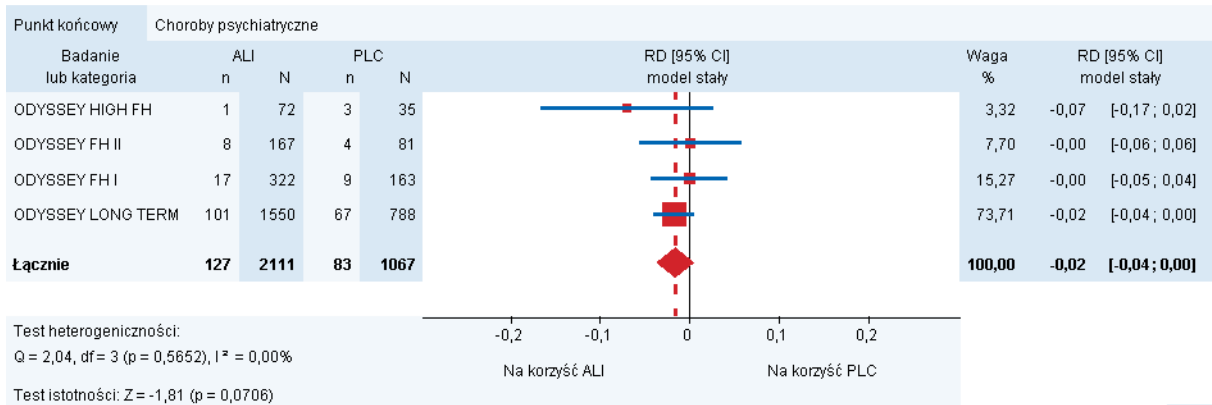
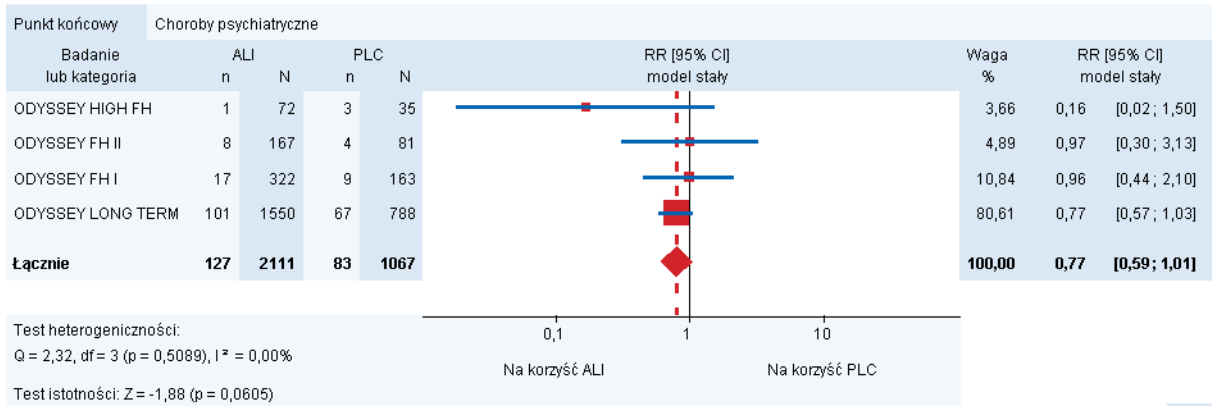


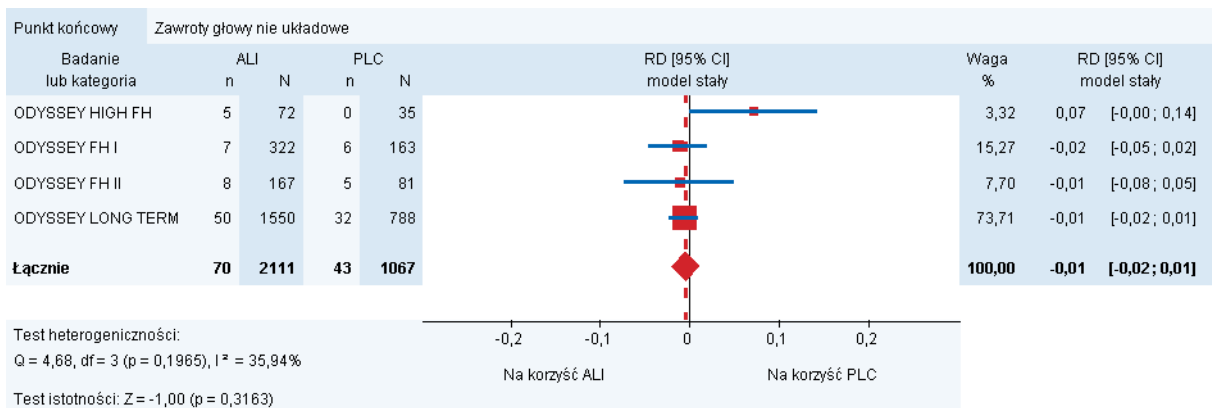
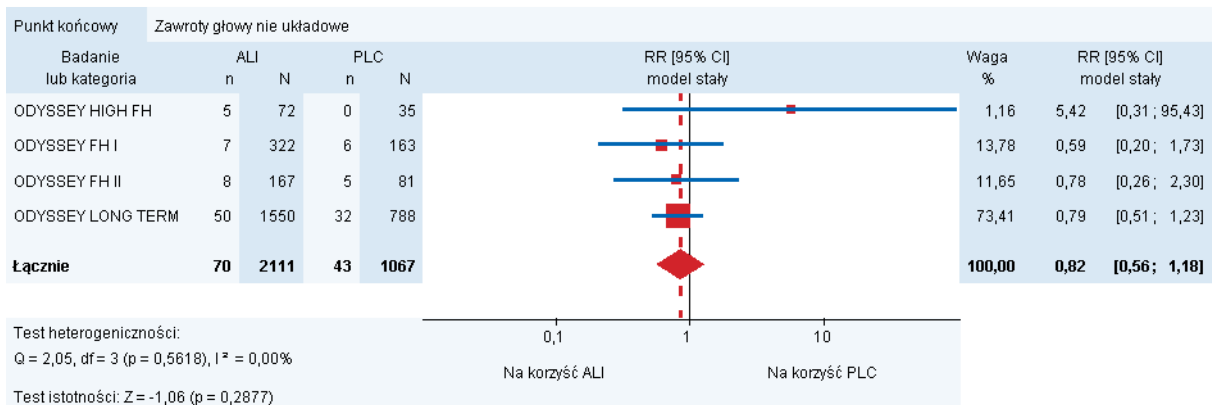
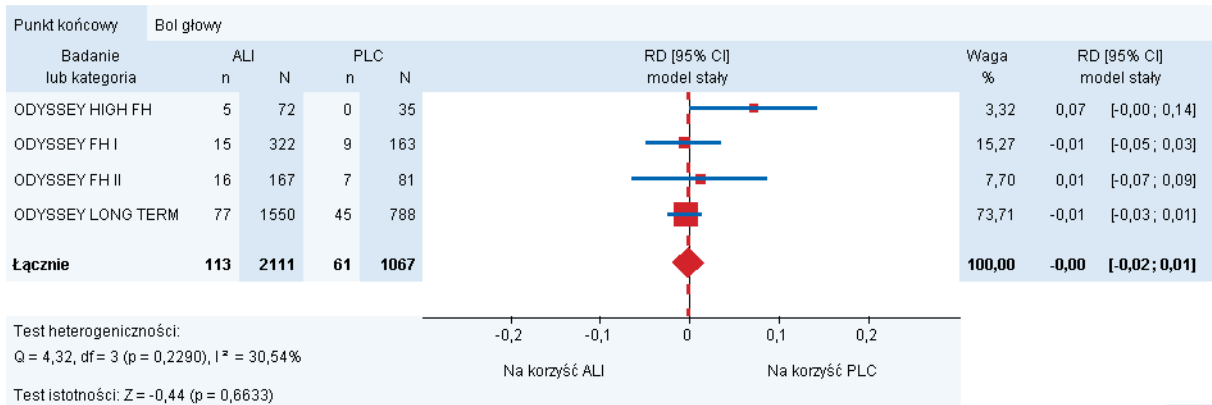
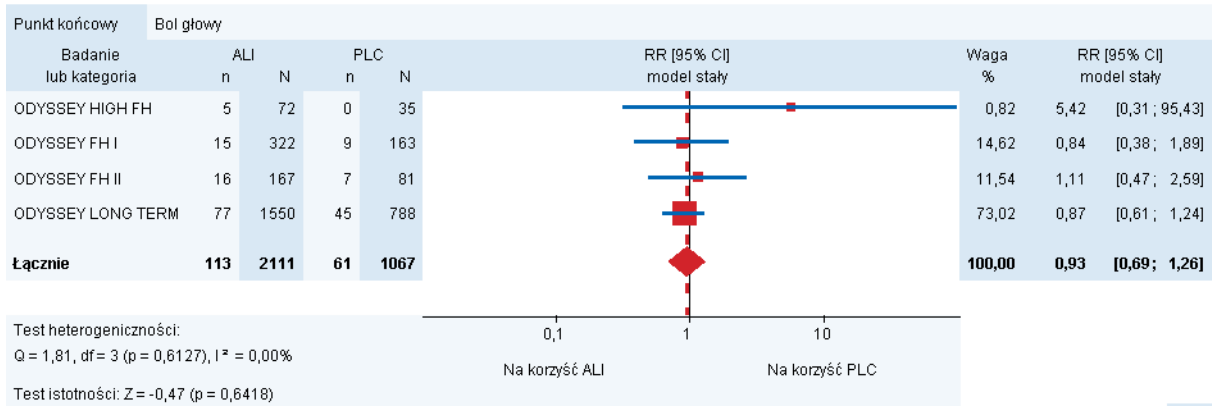


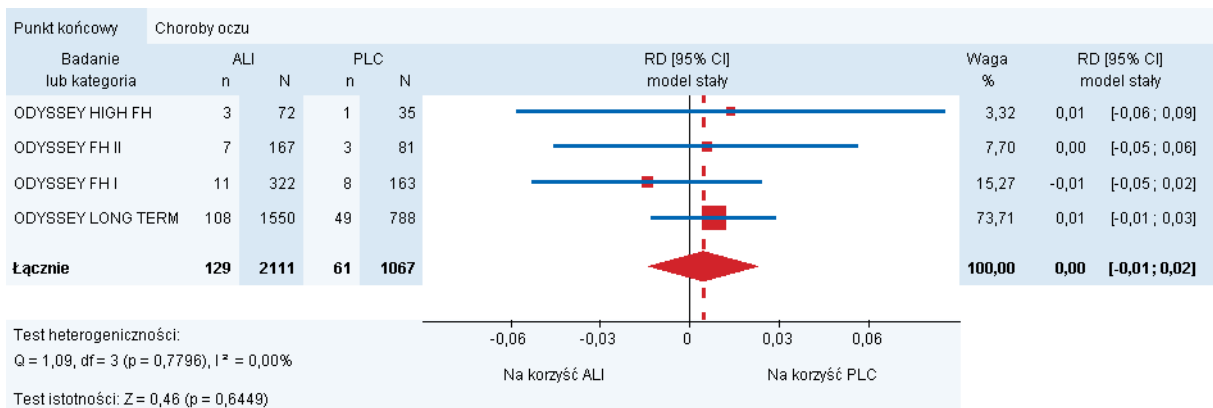
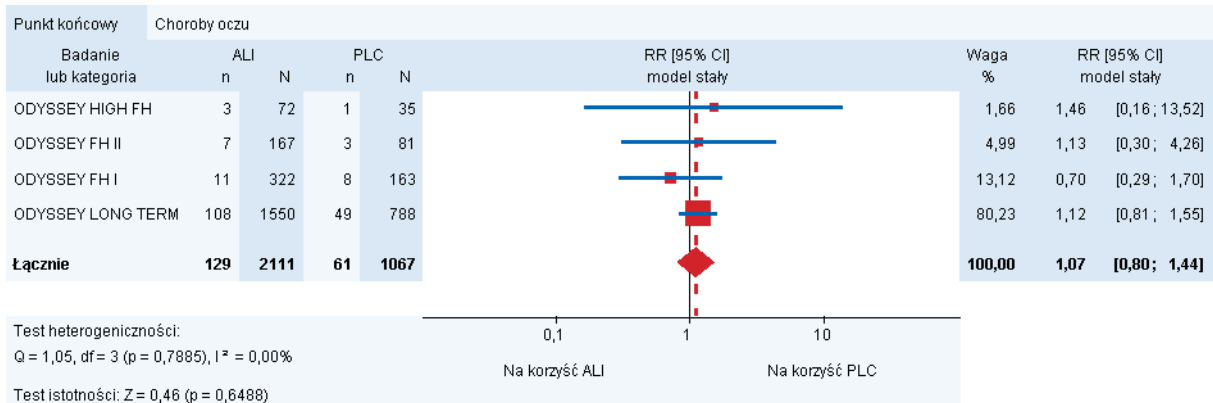
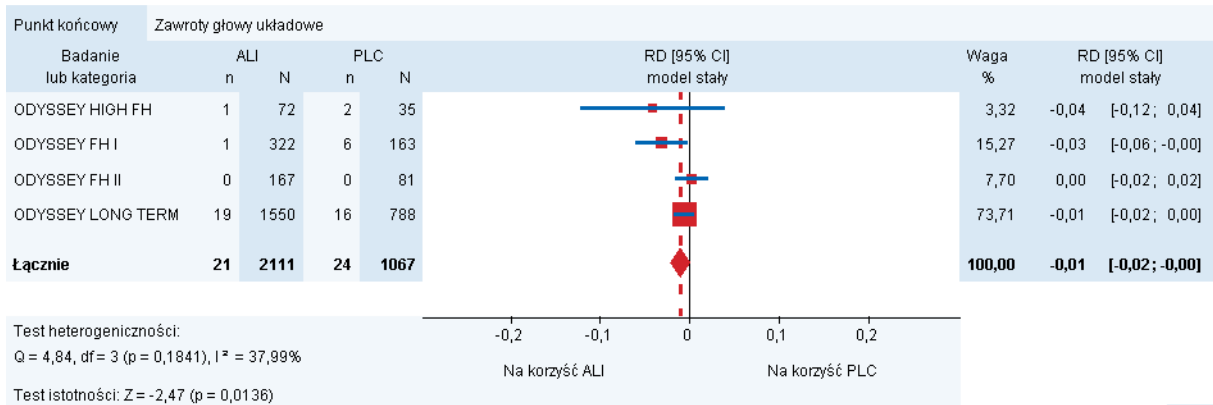
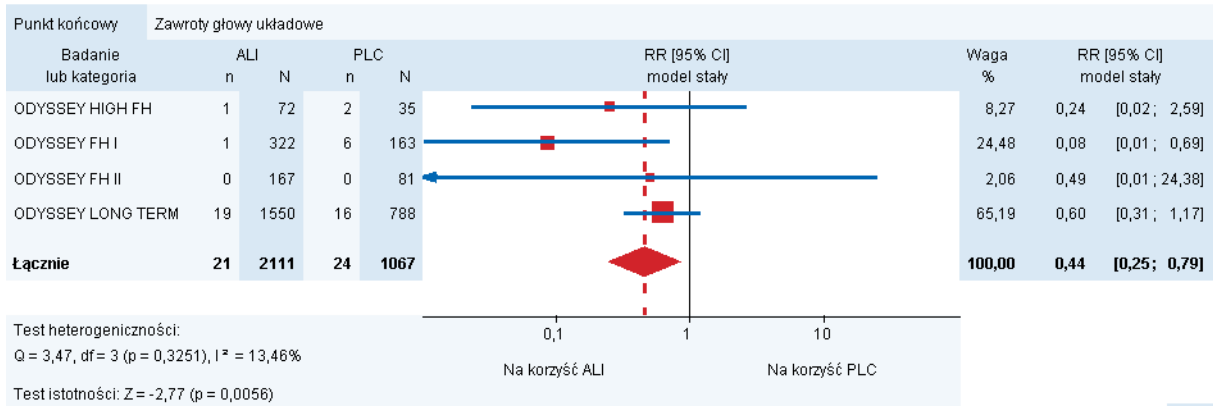


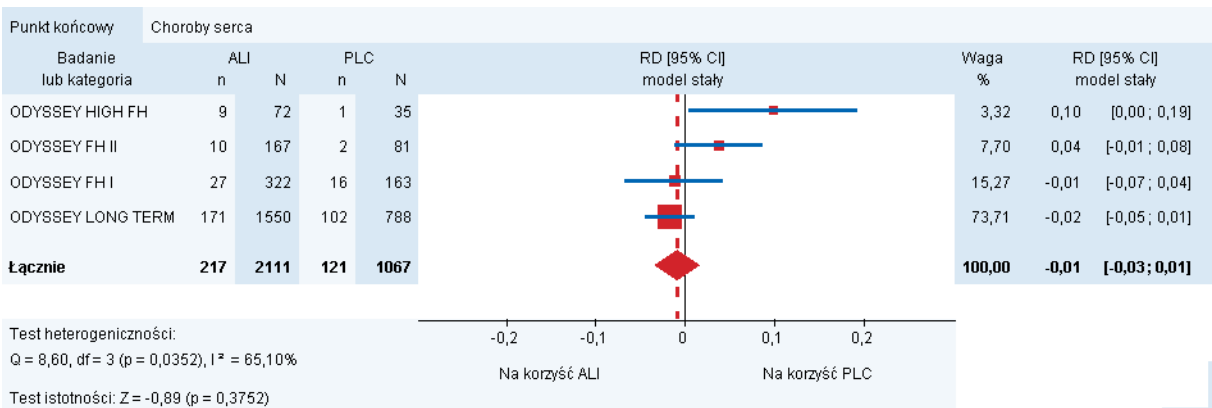
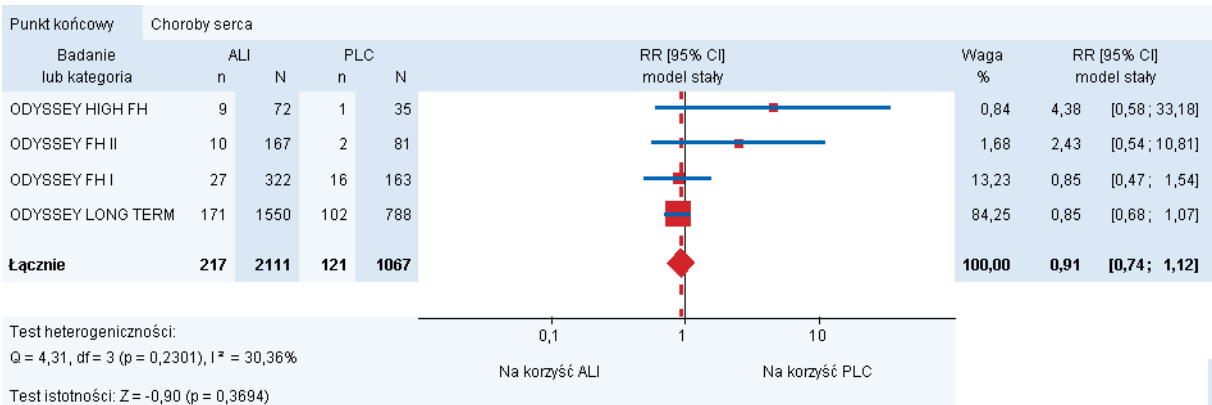
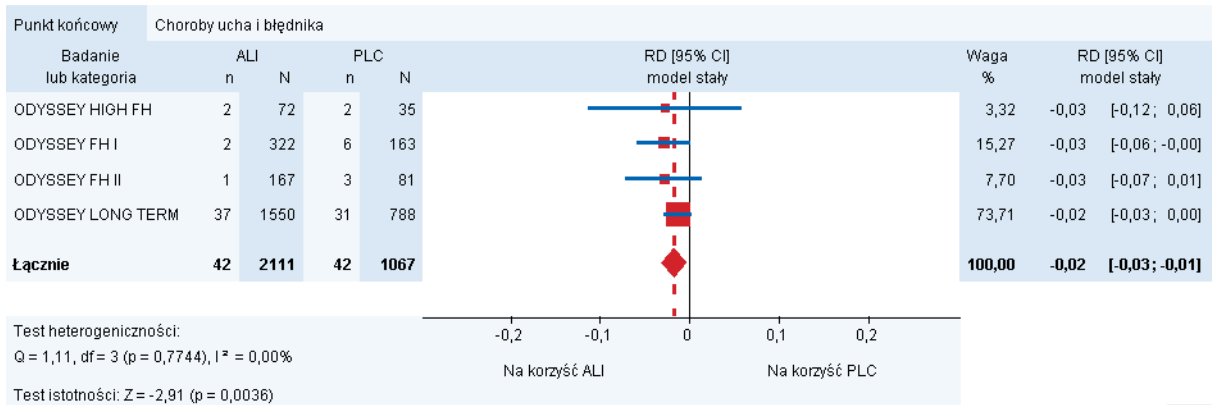
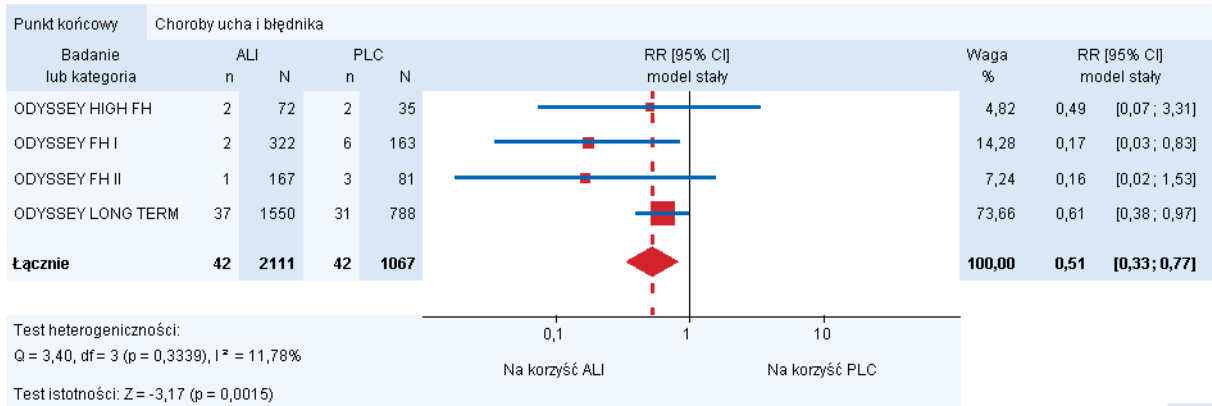


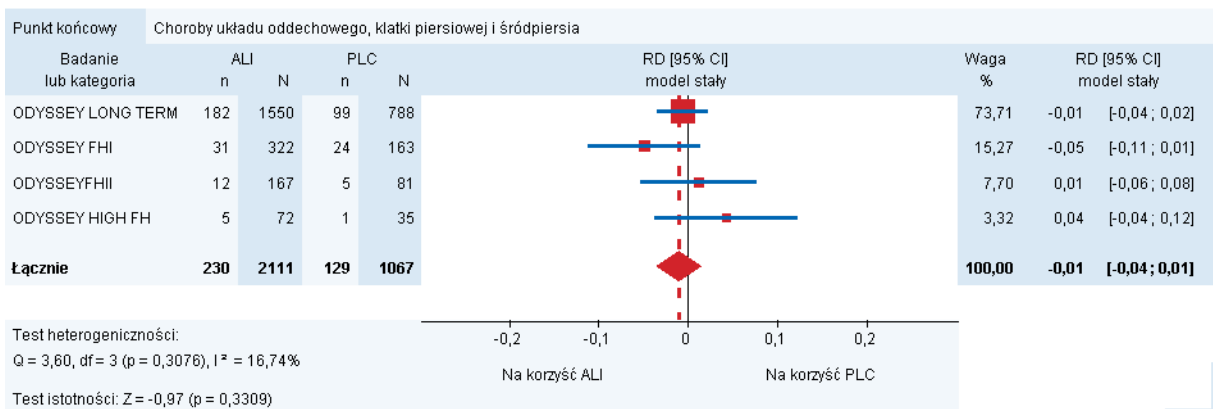
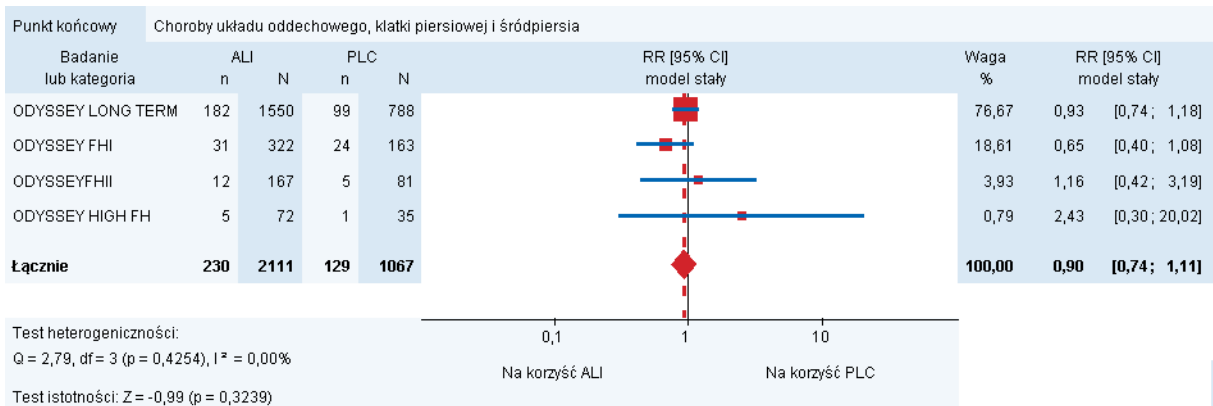
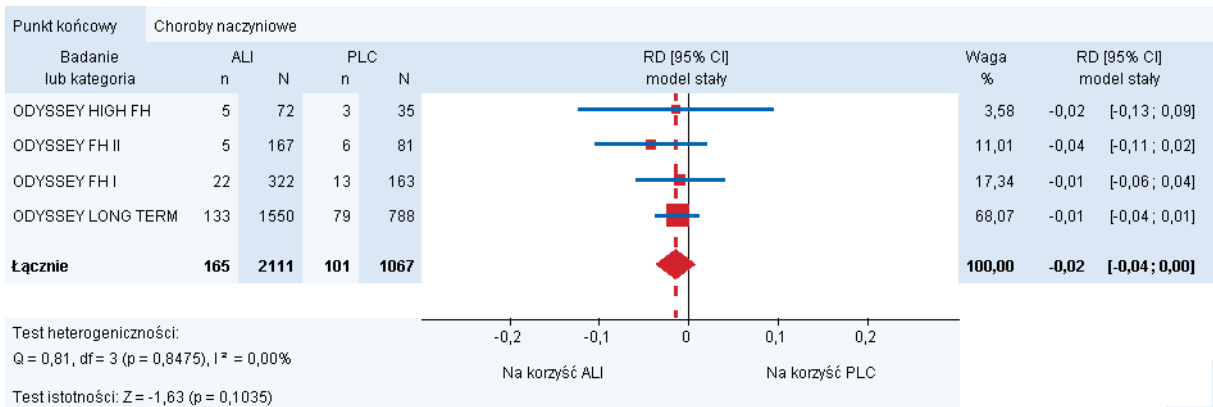
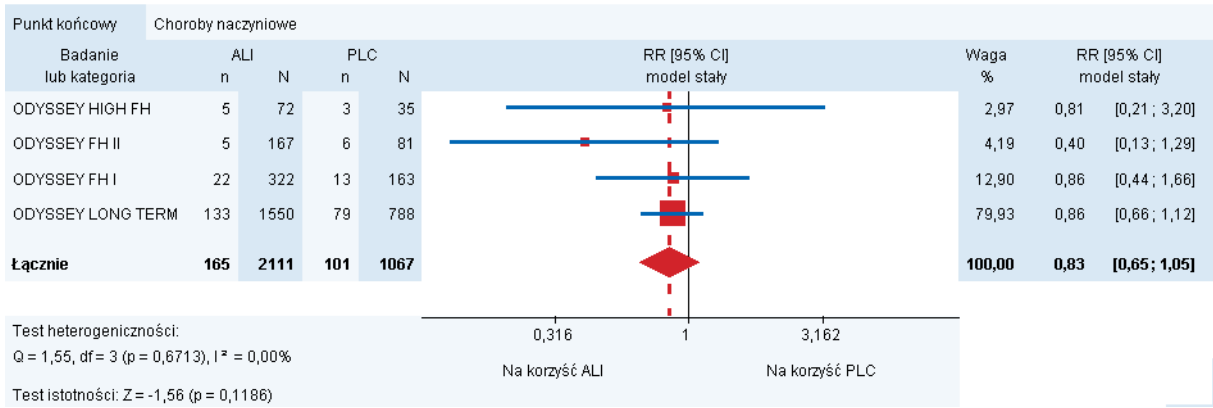


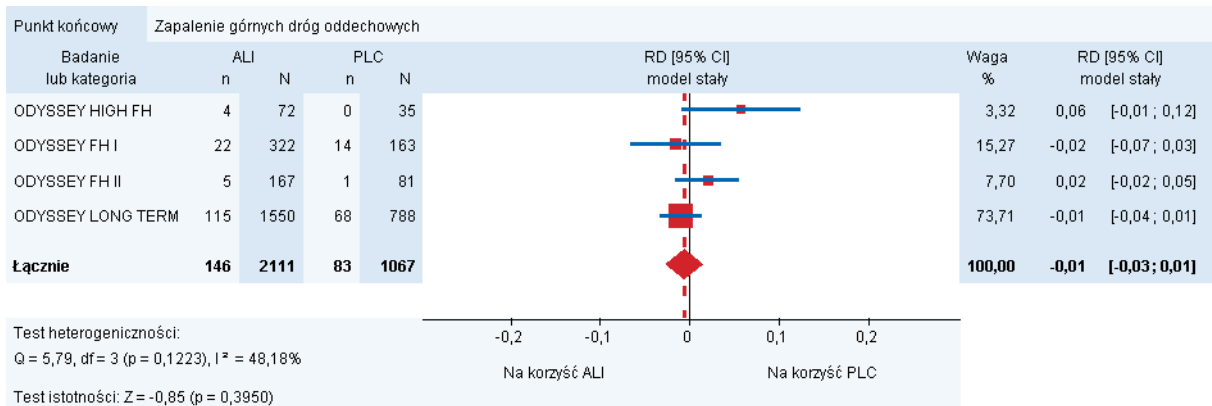
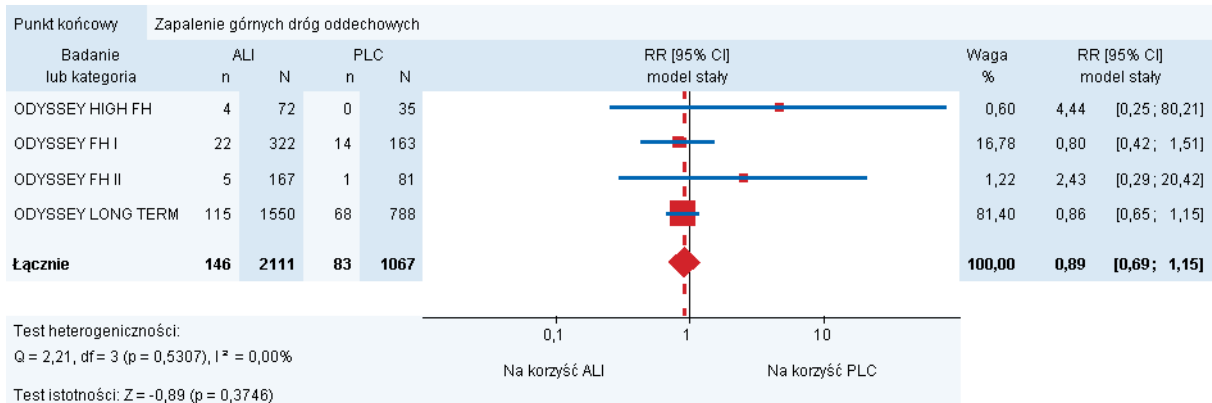
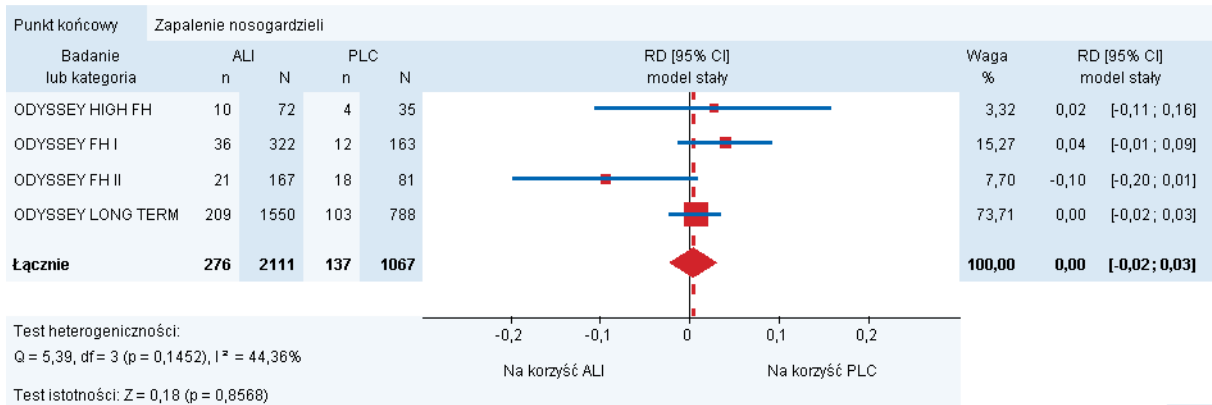
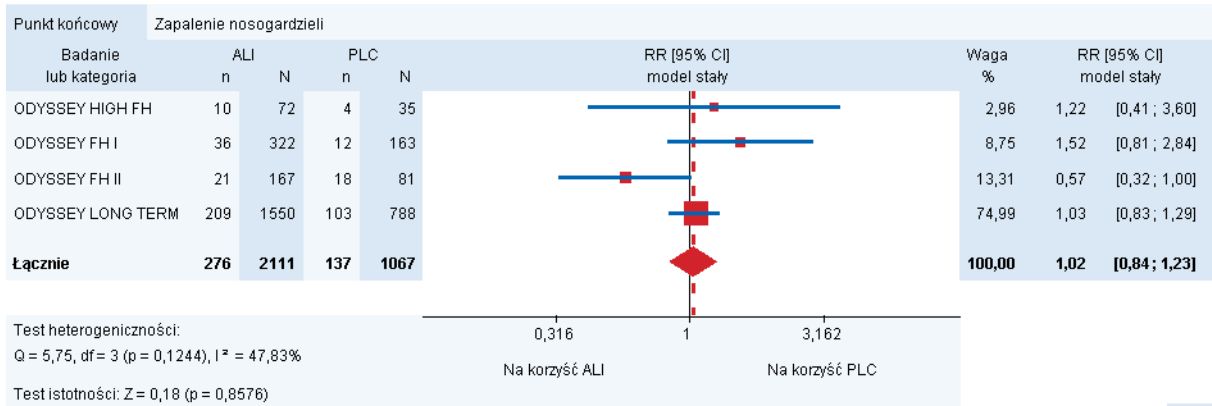


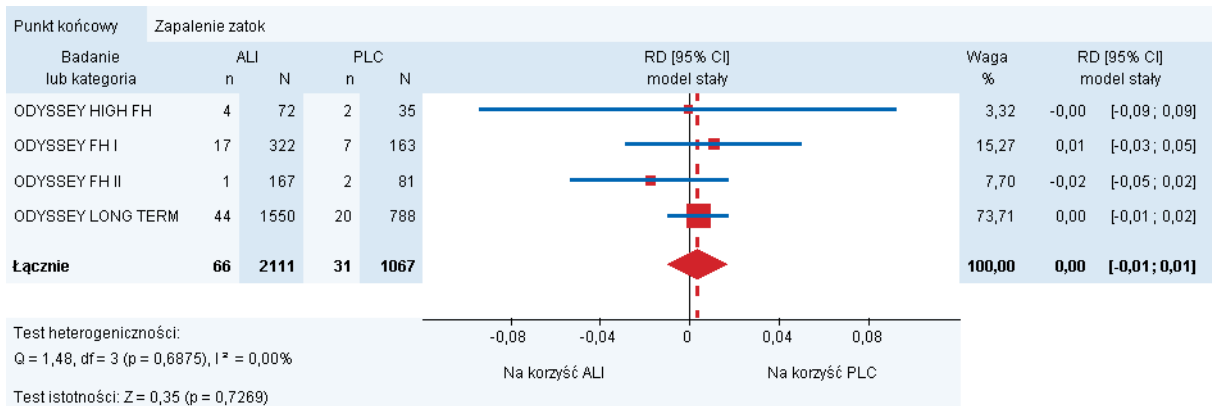
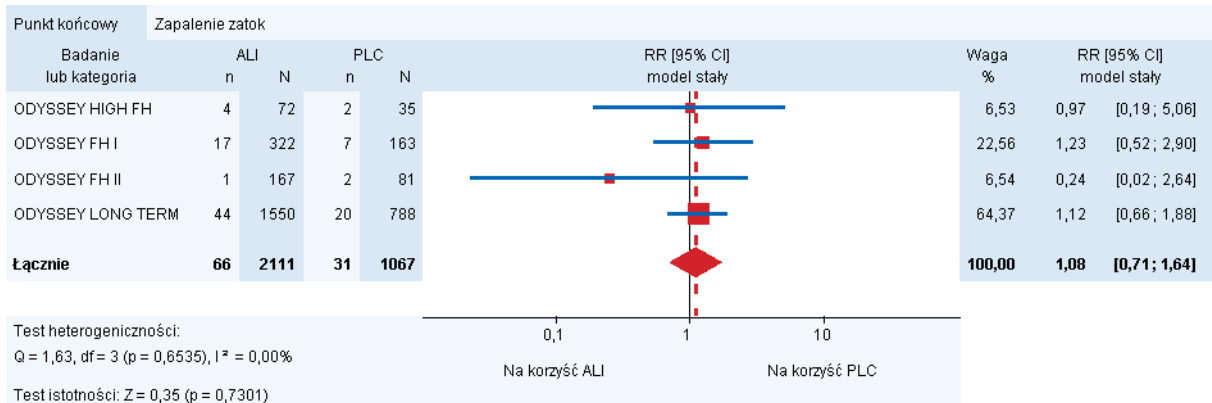
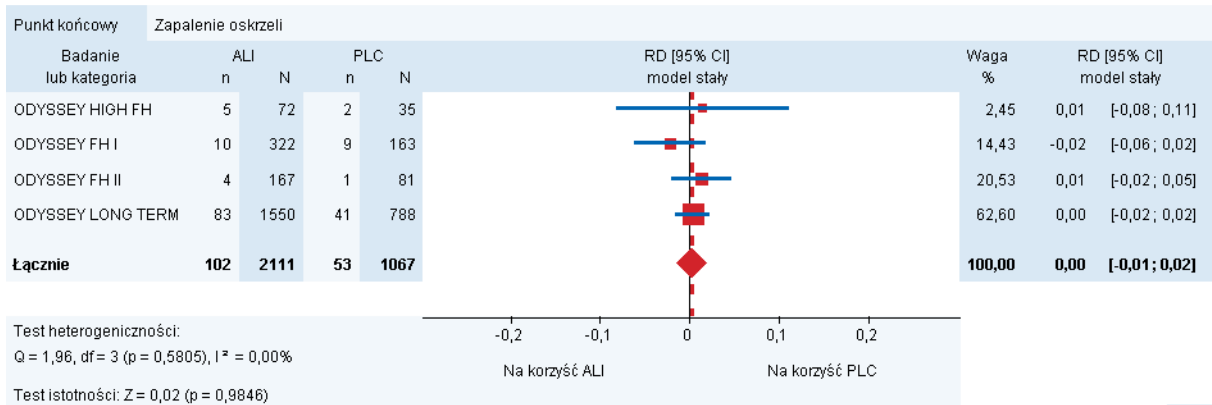
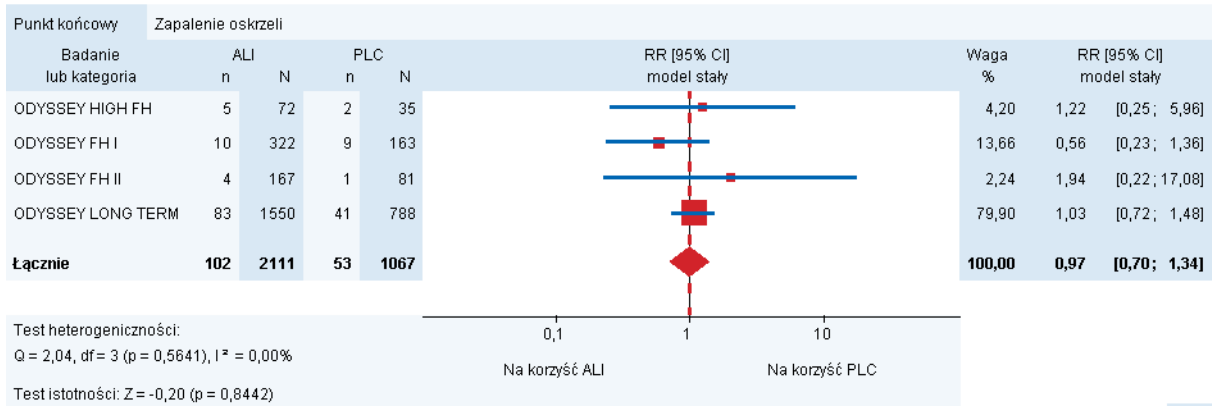




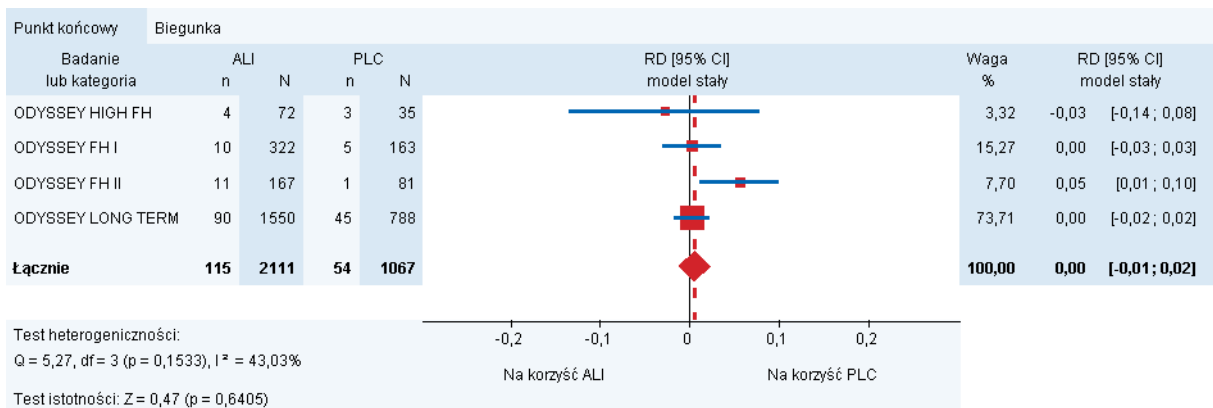
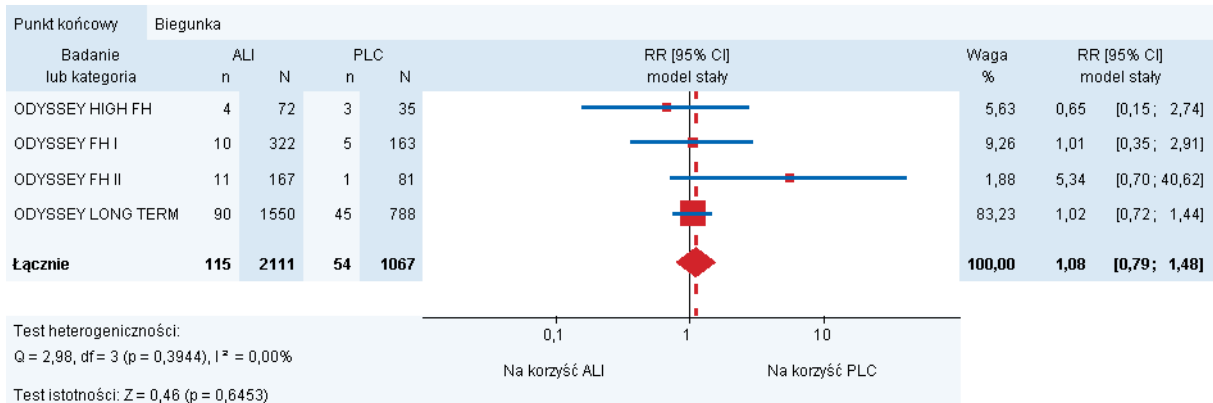
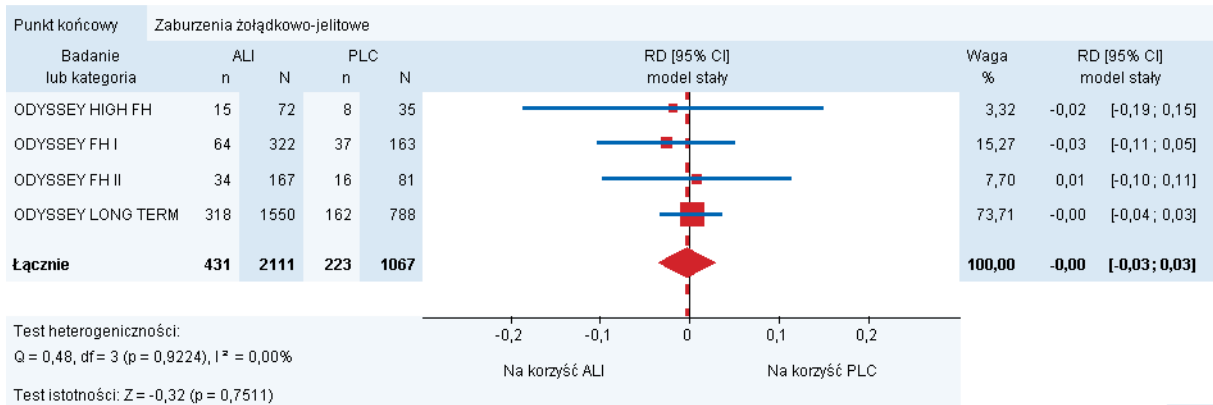
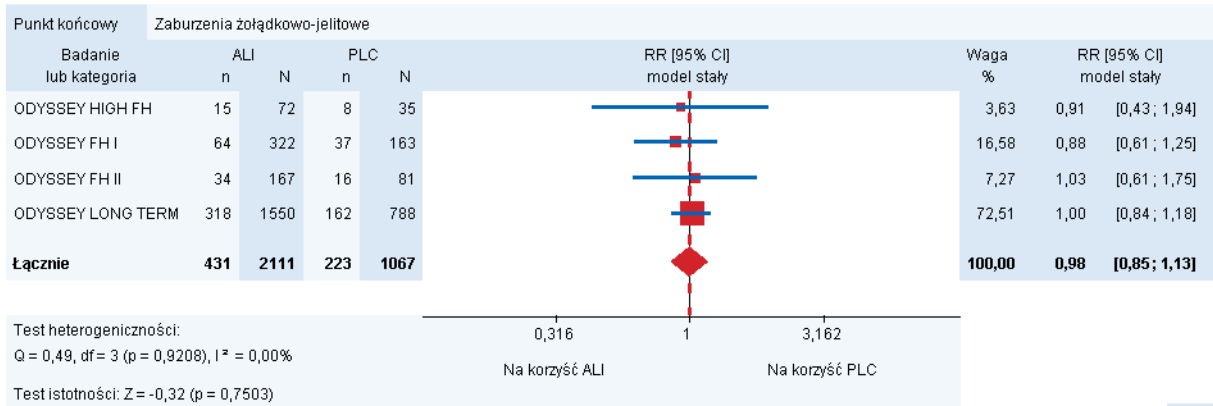


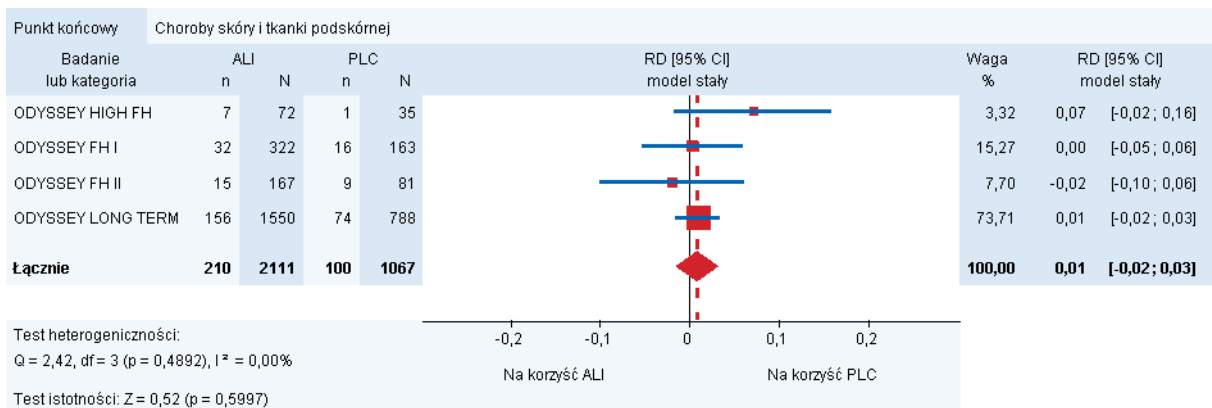
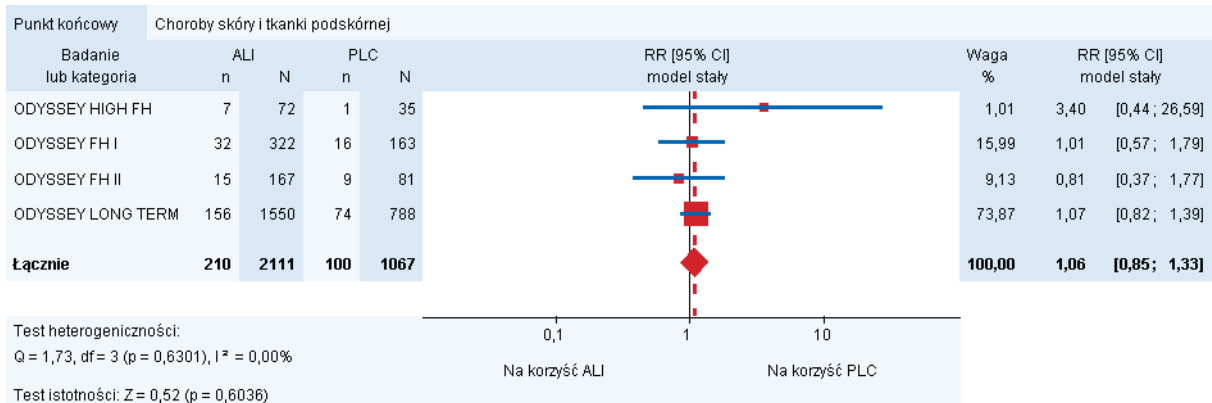
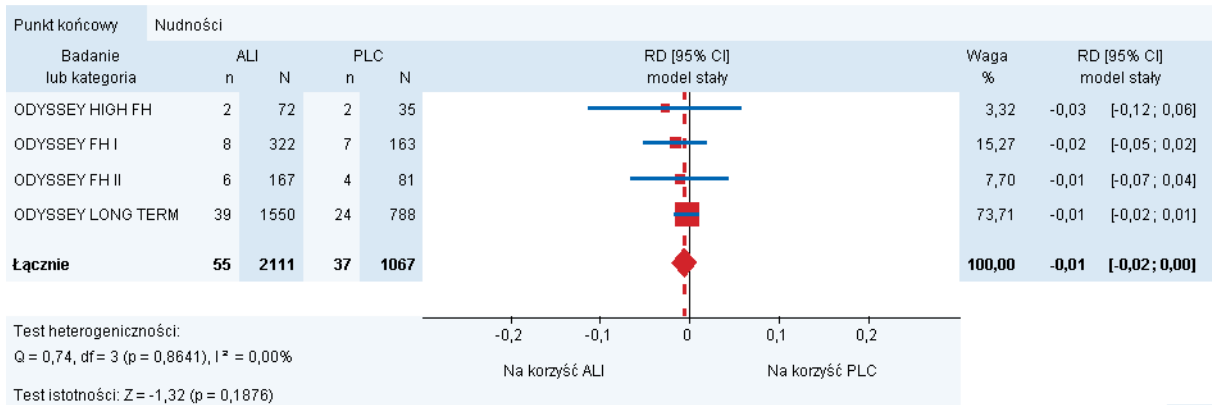
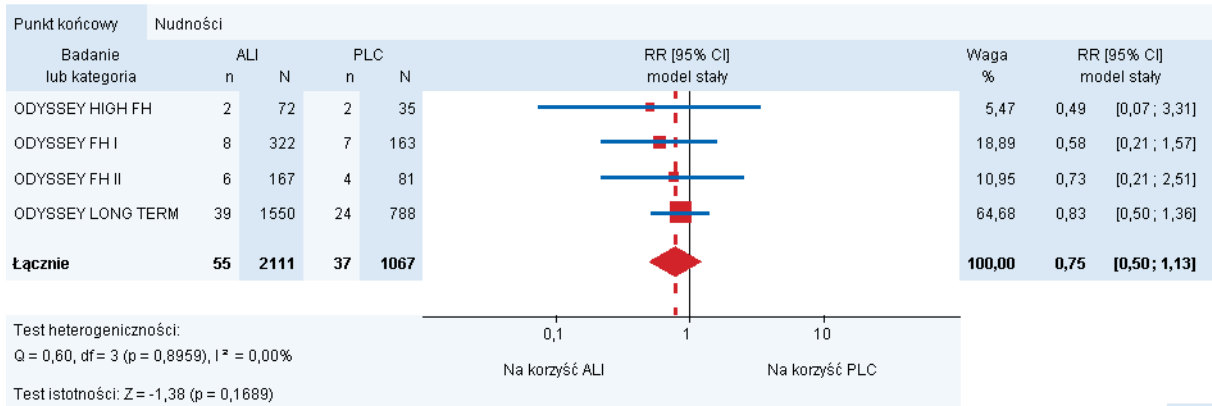


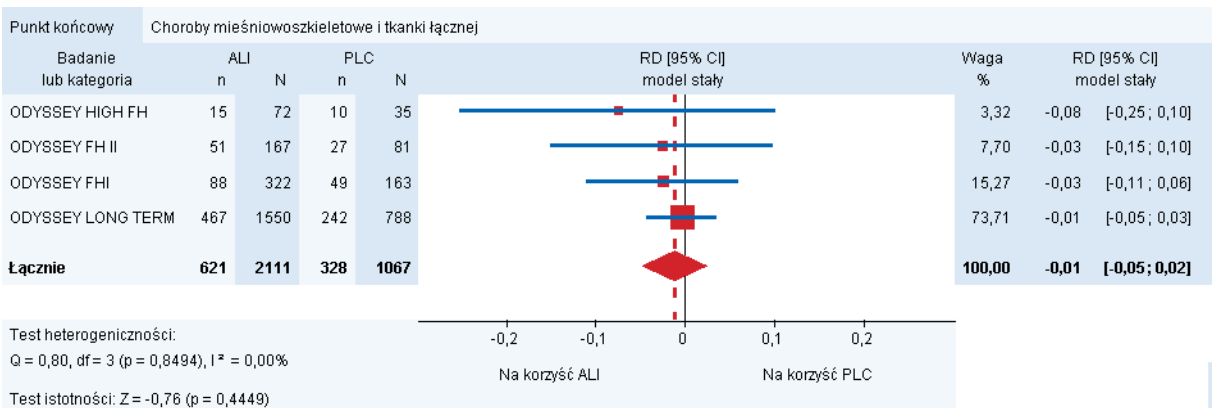
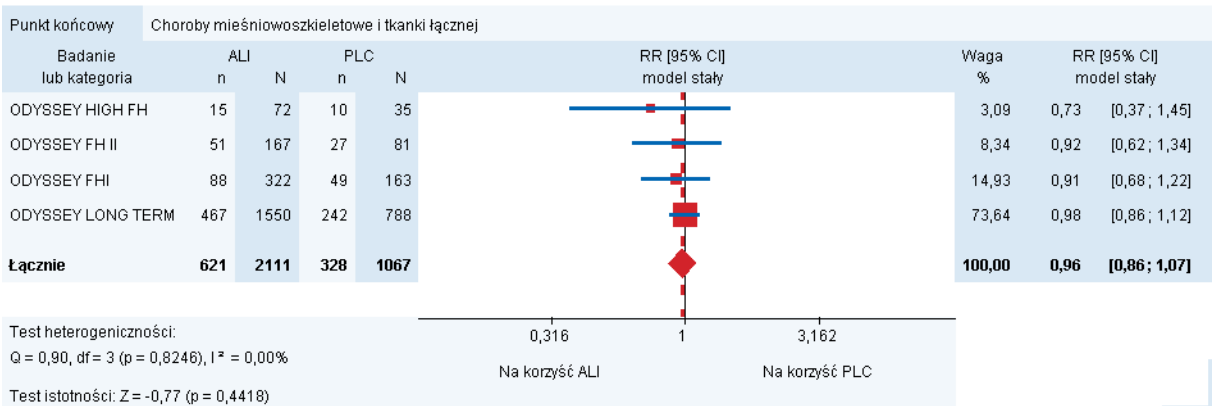
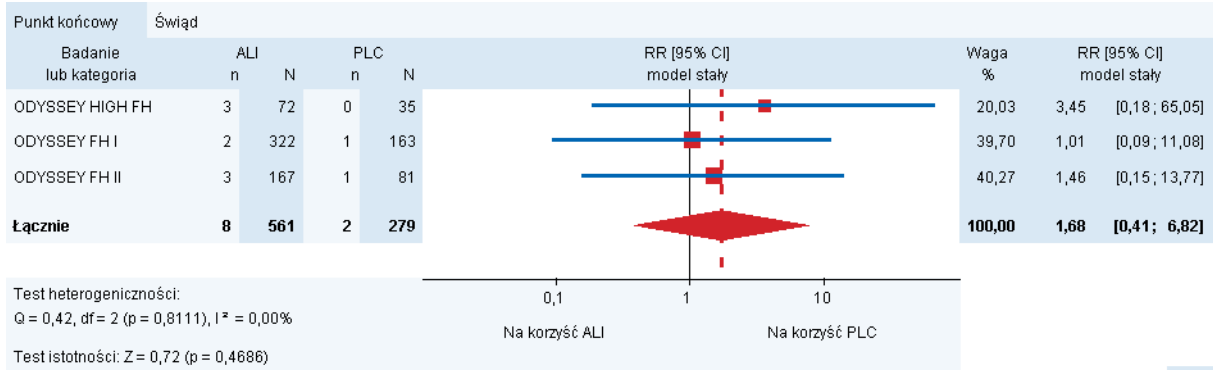
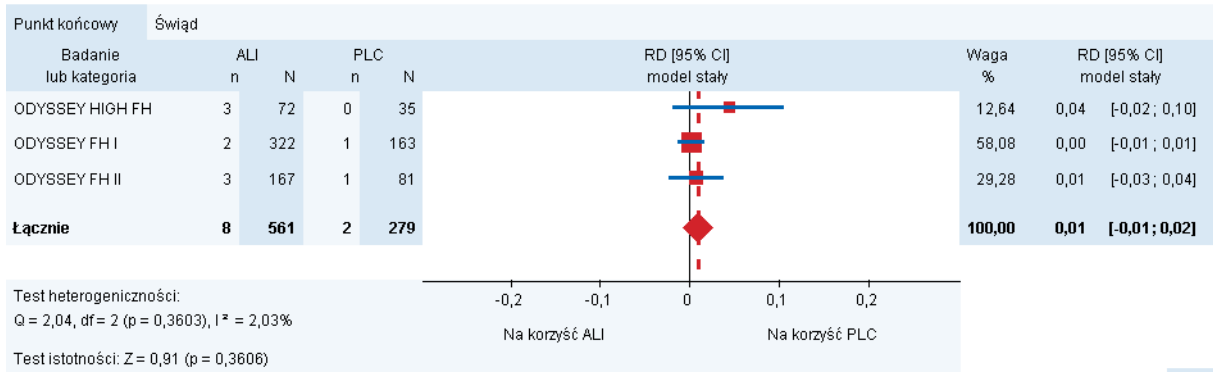


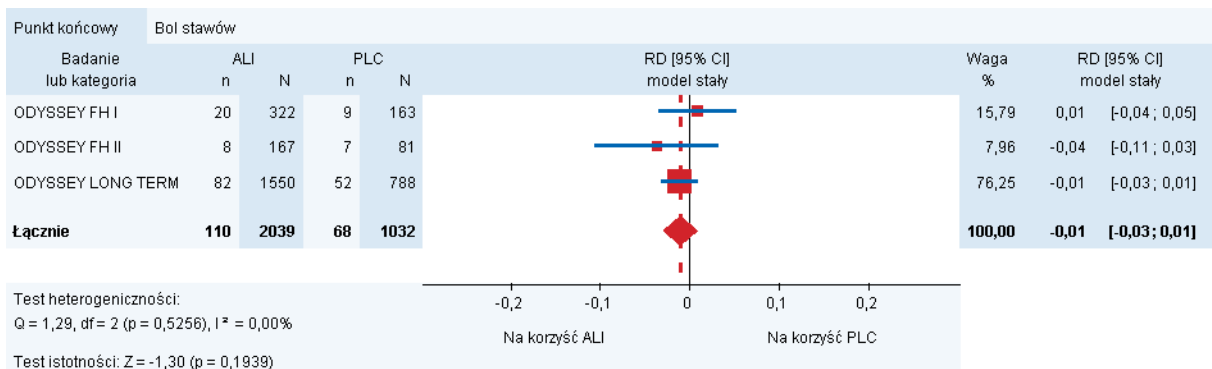
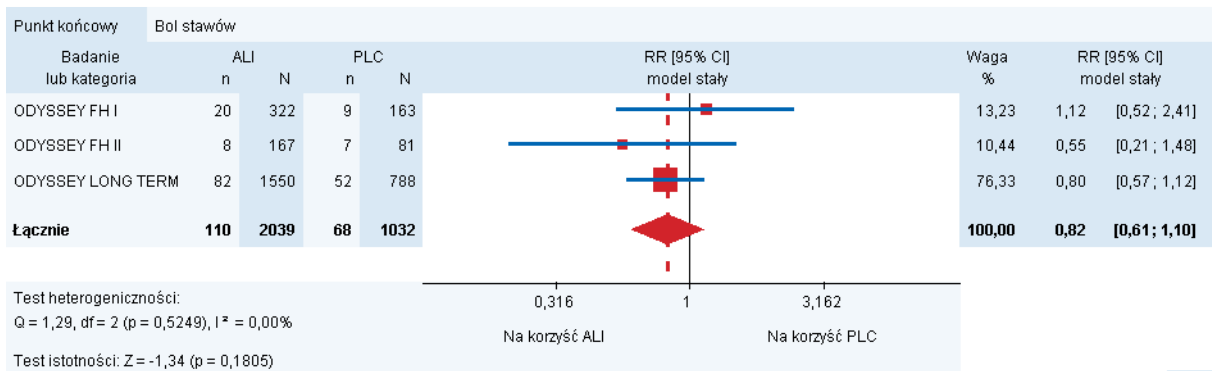
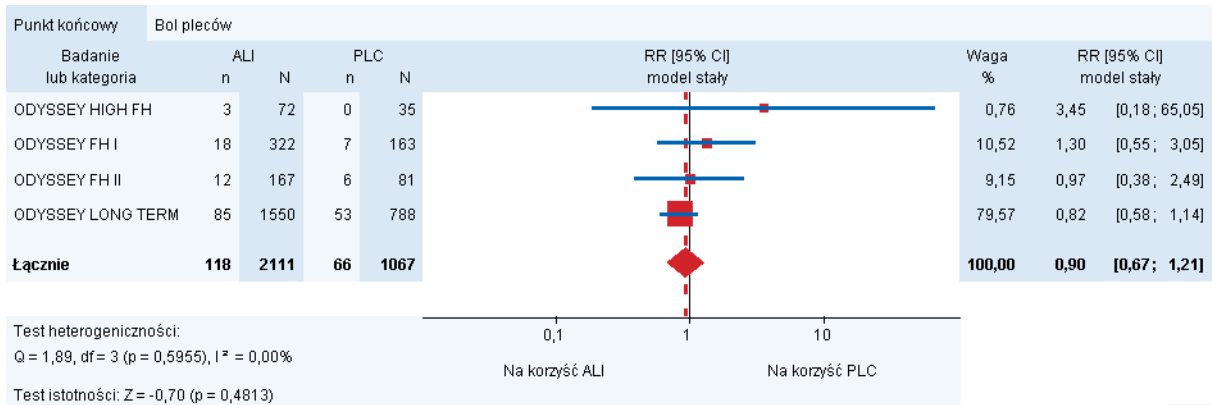
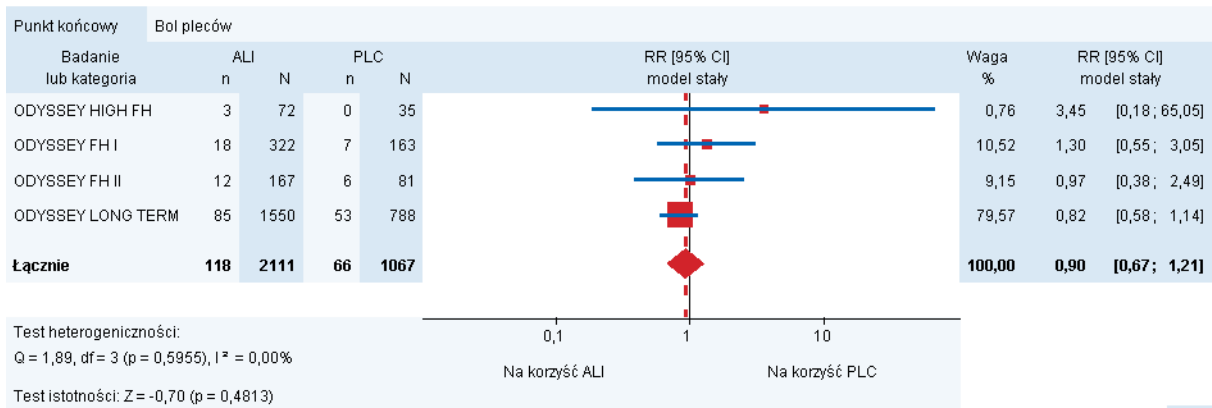


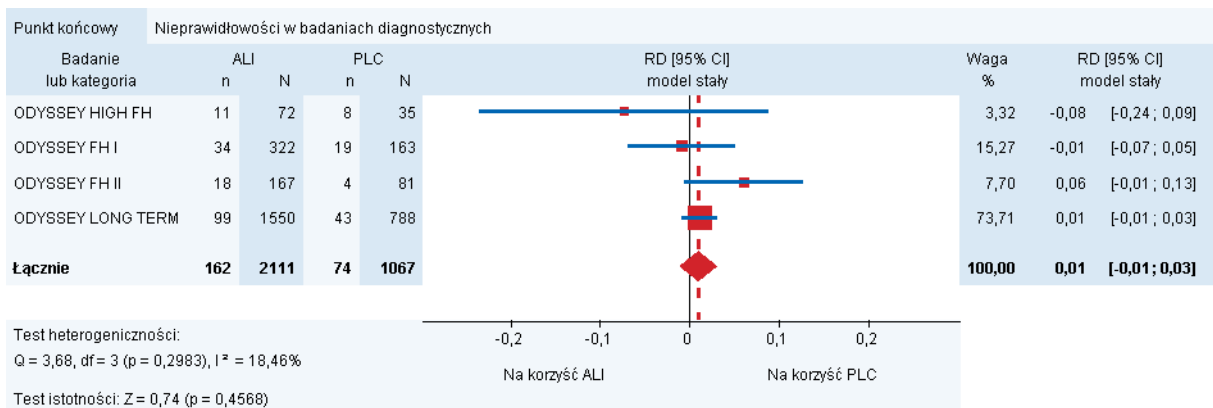
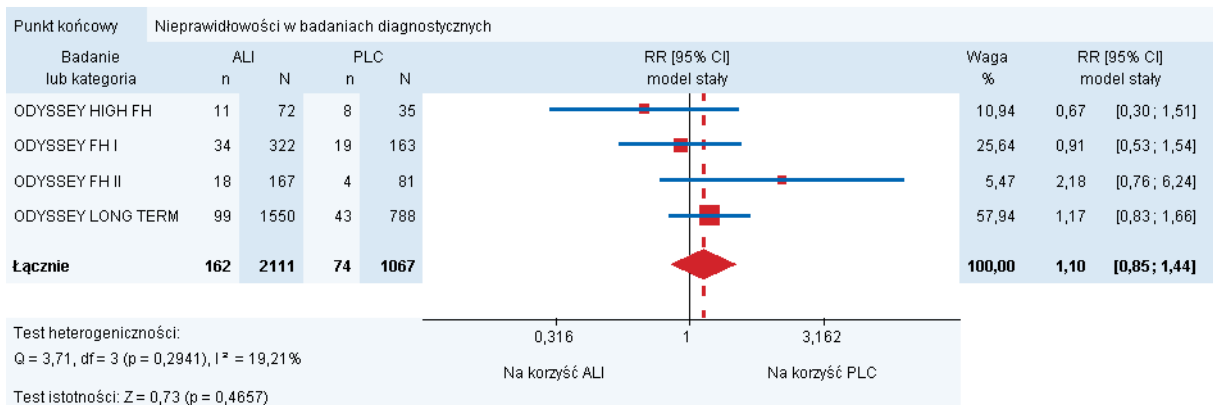
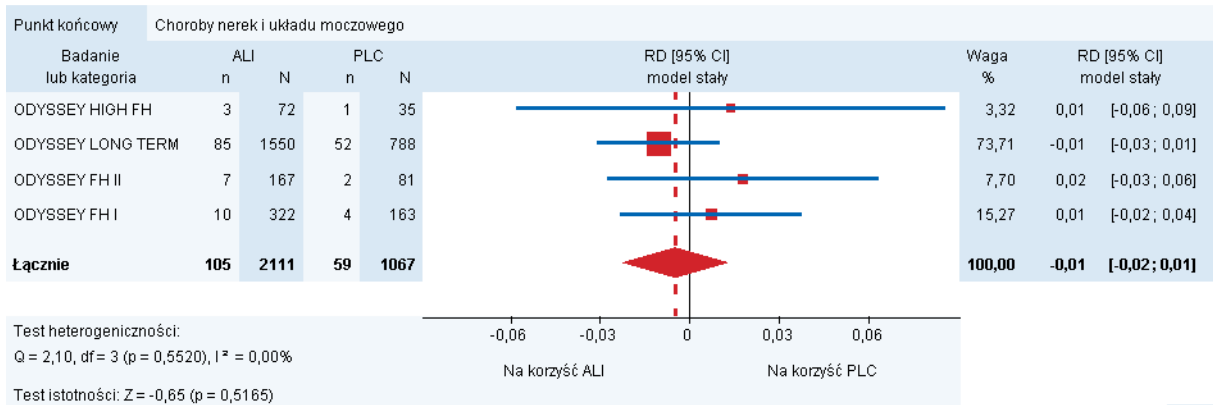
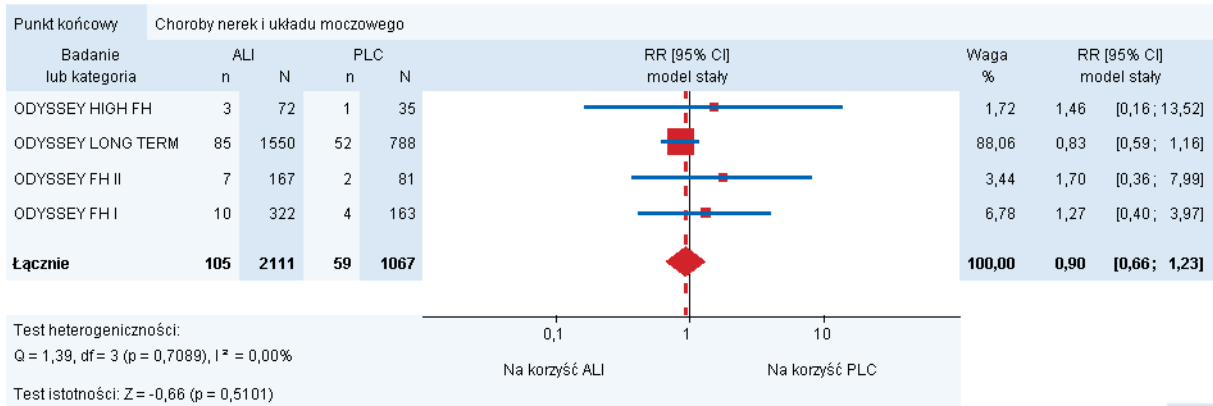


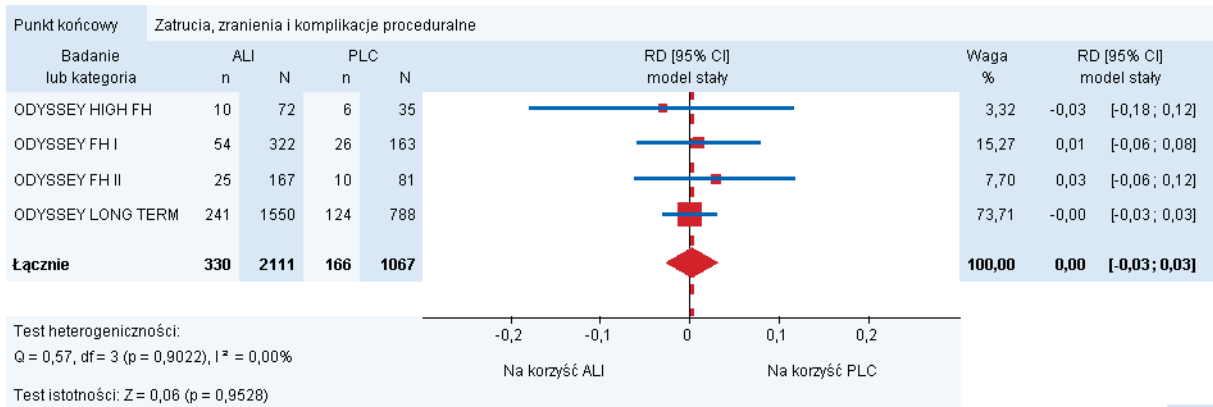
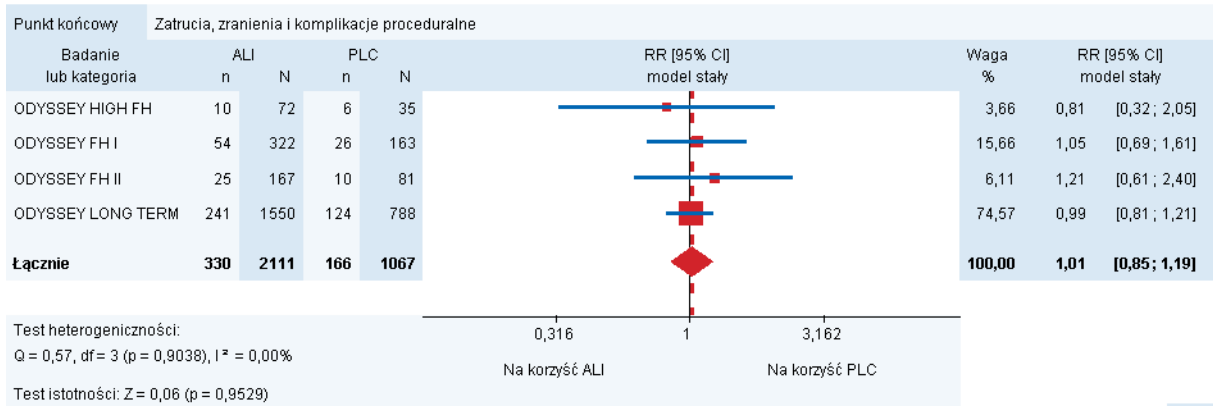












## ANEKS H. BADANIA I PUBLIKACJE WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ

**Tabela 53.**  
Badania pierwotne wykluczone z analizy klinicznej na etapie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie [Ref.]	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Colhoun 2015 [54]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
2.	Dufour 2014 [55]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
3.	Gaudet 2014 [56]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z HeFH i LDL-C>160 mg/dl
4.	Hopkins 2013 [57]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
5.	Hopkins 2015 [58]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
6.	Kereiakes 2015 [59]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
7.	Krauss 2014 [60]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
8.	McKenney 2012 [61]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
9.	Moriarty 2013 [62]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z HeFH i LDL-C>160 mg/dl
10.	Roth 2012 [63]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
11.	Roth 2012 [64]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
12.	Roth 2016 [65]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
13.	Stein 2012 [66]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z HeFH i LDL-C>160 mg/dl
14.	Stein 2012 [67]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
15.	Stein 2014 [68]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
16.	Stroes 2015 [69]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z HeFH i LDL-C>160 mg/dl
17.	Stroes 2016 [70]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z HeFH i LDL-C>160 mg/dl
18.	Swergold 2011 [71]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
19.	Teramoto 2014 [72]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
20.	Teramoto 2016 [73]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z HeFH i LDL-C>160 mg/dl
21.	Teramoto 2016 [74]	POPULACJA	Brak analizy dla pacjentów z heFH i LDL-C>160 mg/dl
22.	Bays 2015 [75]	INTERWENCJA	Porównanie ALI vs EZE
23.	Cannon 2015 [76]	INTERWENCJA	Porównanie ALI vs EZE
24.	Farnier 2016a [77]	INTERWENCJA	Porównanie ALI vs EZE
25.	Moriarty 2015 [78]	INTERWENCJA	Porównanie ALI vs EZE
26.	Rey 2016 [79]	INTERWENCJA	Porównanie skuteczności terapii dodanych do ALI
27.	Farnier 2016b [80]	METODYKA	Opracowanie zbiorcze badań ODYSSEY

Lp.	Badanie [Ref.]	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
28.	Gaudet 2016 [81]	METODYKA	Analiza zbiorcza wyników badań ODYSSEY. Brak nowych danych.
29.	Koren 2015 [82]	METODYKA	Analiza zbiorcza. Brak dodatkowych danych
30.	Sahebkar 2016 [83]	PUNKTY KOŃCOWE	Praca pogładowa oceniająca wpływ PCSK9Ab na poziom białka CRP.
31.	Vlachopoulos 2016 [84]	PUNKTY KOŃCOWE	Praca pogładowa oceniająca zależność między poziomem PCSK9 a wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych.
32.	Colhoun 2014 [85]	TYP PUBLIKACJI	Protokół do badań COMBO I i COMBO II wykluczonych z analizy klinicznej.
33.	Farnier 2016 [86]	TYP PUBLIKACJI	Praca pogładowa
34.	Kołodziejczak 2016 [87]	TYP PUBLIKACJI	Praca pogładowa
35.	Ling 2014 [88]	TYP PUBLIKACJI	Opracowanie wtórne, niesystematyczne
36.	Lipinski 2015 [89]	TYP PUBLIKACJI	Praca dodatkowa do Lipinski 2016. Brak dodatkowych punktów końcowych.
37.	Milioni 2016 [90]	TYP PUBLIKACJI	Praca pogładowa, opracowanie wtórne niesystematyczne
38.	Moriarty 2014 [91]	TYP PUBLIKACJI	Protokół do badania ODYSSEY ALTERNATIVE wykluczonego z analizy klinicznej.
39.	Moriarty 2016 [92]	TYP PUBLIKACJI	Publikacja dodatkowa, Brak dodatkowych danych
40.	Okere 2015 [93]	TYP PUBLIKACJI	Opracowanie wtórne, niesystematyczne
41.	Petrides 2013 [94]	TYP PUBLIKACJI	Praca pogładowa, opracowanie wtórne niesystematyczne
42.	Sanofi 2012 [95]	TYP PUBLIKACJI	Publikacja dodatkowa do Robinson 2015, Brak dodatkowych punktów końcowych.
43.	Schwartz 2014 [96]	TYP PUBLIKACJI	Protokół do badania w toku ODYSSEY OUTCOMES
44.	White 2015 [97]	TYP PUBLIKACJI	Analiza zbiorcza danych z dwóch innych przeglądów systematycznych.
45.	Yadav 2016 [98]	TYP PUBLIKACJI	Praca pogładowa, opracowanie wtórne niesystematyczne



## ANEKS I. BADANIA KLINICZNE W TOKU

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
<b>Clinicaltrials.gov</b>					
<b>NCT02938949/ Alirocumab in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Double-Blinded Study</b>	Typ: RCT Etap: przed rekrutacją	Dorośli $\geq 21$ r. z zawałem serca, LDL $\geq 70$ mg/dL leczeni maksymalnymi dawkami statyn	20	ALI vs PLC	10.2016/03.2018 Virginia Commonwealth University
<b>NCT01663402/ A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome (ODYSSEY OUTCOMES)</b>	Typ: RCT Etap: przed rekrutacją	Dorośli $\geq 40$ r. hospitalizowani (ostatni rok) z powodu ostrego zespołu wieńcowego	18 600	ALI vs PLC	10.2012/02.2018 Sanofi
<b>NCT01954394/ Open-Label Extension Study of EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 and LTS11717 Studies to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY OLE)</b>	Typ: Badanie jednoramienne Etap: w trakcie, po rekrutacji	Pacjenci z heFH, którzy ukończyli wcześniejsze badania ODYSSEY: FH I, FH II, HIGH i LONG TERM	1 000	ALI	12.2013/06.2017 Sanofi
<b>NCT02476006/ A Multi-country, Multicenter, Single-arm, Open-label Study to Document the Safety, Tolerability and Effect of Alirocumab on Atherogenic Lipoproteins in High Cardio-vascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-modifying Therapies (ODYSSEY APPRISE)</b>	Typ: badanie jednoramienne Etap: rekrutacja pacjentów	Dorośli $\geq 18$ r. z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym i niekontrolowaną hipercholesterolemią (w tym heFH)	1 300	ALI vs PLC	06.2015/01.2018 Sanofi
<b>NCT02715726/ A Randomized, Double-blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Ezetimibe in Asia in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy (ODYSSEY EAST)</b>	Typ: RCT Etap: rekrutacja pacjentów	Dorośli $\geq 18$ r. z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym i niekontrolowaną hipercholesterolemią (w tym heFH)	600	ALI vs EZE	07.2016/06.2018 Sanofi
<b>NCT02289963/ A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients With</b>	TYP: RCT Etap: zakończone, brak	Dorośli $\geq 18$ r. z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym i niekontrolowaną	199	ALI vs PLC	01.2015/04.2016 Sanofi

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy in South Korea and Taiwan	publikacji wyników	hipercholesterolemią (w tym heFH)			
<b>NCT02642159/ A Randomized, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia at High Cardiovascular Risk With Non-HDL-C Not Adequately Controlled With Maximally Tolerated Statin Therapy (ODYSSEY DM-Dyslipidemia)</b>	Typ: RCT Etap: rekrutacja pacjentów	Dorośli $\geq 18$ r. z dyslipidemią mieszaną i T2DM z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym i niekontrolowanym stężeniem nie-HDL-C	420	ALI vs PLC	03.2016/05.2017 Sanofi
<b>NCT02890992/ An 8-Week Open-Label, Sequential, Repeated Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Followed by an Extension Phase</b>	Typ: nRCT Etap: rekrutacja pacjentów	Dzieci (8–17 r.) z heFH i LDL $\geq 130$ mg/dl	30	ALI w różnych dawkach	09.2016/12.2018 Sanofi
<b>NCT02585778/ A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin Treated Patients With Type 1 or Type 2 Diabetes and With Hypercholesterolemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled on Maximally Tolerated LDL-C Lowering Therapy (ODYSSEY DM – Insulin)</b>	Typ: RCT Etap: w trakcie, po rekrutacji	Dorośli $\geq 18$ r. z hipercholesterolemią i T1/T2DM leczeni insuliną z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym i niekontrolowanym stężeniem LDL-C	500	ALI vs PLC	11.2015/03.2017 Sanofi
<b>NCT02584504/ A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Non-statin Lipid Modifying Therapy or the Lowest Strength of Statin (ODYSSEY-NIPPON)</b>	Typ: RCT Etap: Rekrutacja pacjentów	Dorośli $\geq 20$ r. z niekontrolowaną hipercholesterolemią leczeni minimalnymi dawkami statyn lub dietą	159	ALI vs PLC	11.2015/04.2018 Sanofi
<b>NCT02941016/ Vascular Inflammation and Cholesterol Lowering Therapy</b>	Typ: Badanie jednoramienne Etap: rekrutacja pacjentów	Dorośli $\geq 18$ r. z. leczeni ALI lub EVC	10	ALI lub EVC	10.2016/10.2020 Rigshospitalet, Denmark
<b>EU Clinical Trials Register</b>					
Nie odnaleziono nowych danych					

EVC-evolocumab

## ANEKS J. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ

### J.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test <sup>a</sup>
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test <sup>b</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim

b) badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## J.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
<b>PROCES RANDOMIZACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela liczb losowych (random number table);</li> <li>• System komputerowy (computer random number generator);</li> <li>• Rzut monetą (coin tossing);</li> <li>• Tasowanie kart lub kopert (shuffling cards or envelopes);</li> <li>• Rzut kośćmi (throwing dice);</li> <li>• Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (drawing of lots);</li> <li>• Minimalizacja*.</li> </ul> <p>a.</p> <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:

**Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.**

- Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;
  - Selekcji na podstawie daty rejestracji;
  - Selekcji na podstawie numeru kartoteki.
- b. Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:
- Selekcja na podstawie oceny lekarza;
  - Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;
  - Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;
  - Selekcja na podstawie dostępności interwencji.

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.**

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.

### UKRYCIE KODU ALOKACJI

Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.

Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:

**Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.**

- centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);
- Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;
- Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.

Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:

**Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.**

- Otwarty system alokacji (np. listy kodów);
- Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste);
- System oparty na dacie urodzenia;
- System oparty na numerze kartoteki;
- Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.**

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).

### ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU

Błędy wykonania wyników kładące ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.**

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.**

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.**

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

**Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB****ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI**

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.**

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.**

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.**

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

**NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY**

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.**

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.**

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyn utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.**

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

**RAPORTOWANIE WYNIKÓW**

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.**

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

- |   |  |
|---|--|
| <b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;</li> <li>• Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;</li> <li>• Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.</li> </ul> |
|---|--|

<b>Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów raportowania.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.
---	---

### INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów.**

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.**

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
- Potencjalne ryzyko sfałszowania badań;
- Inne.

**Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.**

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
- Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

### J.3. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali zaproponowanej przez NICE

Tabela 54.  
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	

### J.4. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną w skali NOS

Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

#### Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
  - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wpisać) w danej społeczności,\*
  - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności,\*
  - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze),
  - d. nie określono metody doboru kohorty.
2. Dobór kohorty bez narażenia
  - a. z tej samej społeczności co narażona kohorta,\*
  - b. z innego środowiska (z innej populacji),
  - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia.
3. Stwierdzenie narażenia
  - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego),\*



- b. ustrukturyzowany wywiad,\*
  - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej,
  - d. nie określono.
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
- a. tak,\*
  - b. nie.

### Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
- a. w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik),\*
  - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika).\*

### Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego
- a. niezależna ocena z zaślepieniem,\*
  - b. odwołanie do dokumentacji,\*
  - c. raportowane przez pacjenta,
  - d. nie określono.
7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
- a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego),\*
  - b. nie.
8. Poprawność obserwacji kohort
- a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów\*,
  - b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych\*,
  - c. < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych,
  - d. nie określono.

## J.5. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

Tabela 55.  
Kryteria oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

Kryteria oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	Odpowiedź
<p><b>46. Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?</b></p> <p>Pytanie badawcze i kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu. Ważne: Aby zaznaczyć „tak” w dokumencie musi znaleźć się odwołanie do protokołu, zatwierdzenie poprawności etycznej lub wcześniej opisane/opublikowane cele badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>

Kryteria oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	Odpowiedź
<p><b>47. Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?</b></p> <p>Wyniki badań powinny być ekstrahowane przez co najmniej 2 niezależnych analityków, a wszystkie niezgodności powinny być ustalane za pomocą konsensusu.</p> <p>Ważne: 2 osoby powinny przeprowadzać selekcję badań, 2 osoby powinny przeprowadzać ekstrakcję wyników, ostateczny wynik powinien być ustalony na drodze konsensusu lub na zasadzie sprawdzenia poprawności przez drugiego analityka</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>
<p><b>48. Czy przeprowadzono obszerne przeszukanie literatury?</b></p> <p>Przeszukanie co najmniej dwóch elektronicznych źródeł danych. W treści przeglądu powinny być zawarte nazwy użytych baz danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) oraz daty przeszukań (rok). Należy też podać słowa kluczowe / definicje MESH oraz, jeśli to możliwe, pełną strategię wyszukiwania. Przeszukanie powinno być uzupełnione o aktualne dane, przeglądy, podręczniki, specjalistyczne rejestry, stanowiska ekspertów w danej dziedzinie, oraz poprzez przegląd referencji w odnalezionych badaniach.</p> <p>Ważne: Jeśli co najmniej 2 bazy danych zostały użyte do wyszukiwania, plus jedno źródło dodatkowe, zaznacz „tak” (Cochrane register/Central liczą się jako 2 bazy, „szara literatura” liczy się jako źródło dodatkowe).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>
<p><b>49. Czy status publikacji był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?</b></p> <p>Autorzy powinni określić, czy przeszukanie było przeprowadzone niezależnie od statusu publikacji i czy jakiegokolwiek prace były wykluczane z powodu statusu lub języka w jakim była pisana.</p> <p>Ważne: Jeżeli w przeglądzie podkreślono, że przeszukiwano także „szarą” lub niepublikowaną literaturę, zaznacz „tak”</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>
<p><b>50. Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</b></p> <p>Autorzy powinni przedstawić listę wszystkich badań włączonych i wykluczonych.</p> <p>Ważne: Akceptowalne jest umieszczenie badań wykluczonych w referencjach. Jeżeli dostęp do listy badań przedstawiono w formie linku do strony internetowej, ale odnośnik nie działa – zaznacz „nie”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>
<p><b>51. Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?</b></p> <p>Charakterystyki powinny być przedstawione w formie zbiorczej (np. w tabeli) i zawierać informacje na temat uczestników badania, interwencji i wyników. Charakterystyki wszystkich włączonych badań powinny zawierać zakres istotnych informacji np. wiek pacjenta, rasę, płeć, istotne dane społeczno-ekonomiczne, stan choroby, jej czas trwania i nasilenie, a także informacje o chorobach współistniejących.</p> <p>Ważne: Format charakterystyk inny niż tabela jest akceptowalny, o ile wszystkie istotne informacje są zawarte.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> <li>•</li> </ul>
<p><b>52. Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?</b></p> <p>Metody oceny badań powinny być przedstawione „a priori”.</p> <p>Ważne: Do oceny badań można użyć narzędzi oceny jakości takich jak skala Jadad, oszacowanie ryzyka błędów, analiza wrażliwości itd. lub opisu jakości poszczególnych elementów badania. Rezultat należy podać dla każdego badania osobno (opisanie jako „wysoka” lub „niska” jakość jest akceptowalne).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>
<p><b>53. Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?</b></p> <p>We wnioskach należy wziąć pod uwagę jakość metodologiczną badań; ocena jakości powinna też być wyraźnie podkreślona przy formułowaniu zaleceń.</p> <p>Ważne: Akceptowalne jest zdanie „Należy ostrożnie interpretować uzyskanie wyników w związku z niską jakością włączonych badań”. Nie można zaznaczyć „tak”, jeżeli w pytaniu 7 zaznaczono „nie”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>
<p><b>54. Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?</b></p> <p>Dla wyników skumulowanych należy wykonać test, w celu oszacowania homogeniczności badań (np. test zgodności Chi-kwadrat dla homogeniczności, I<sup>2</sup>). Jeżeli istnieje heterogeniczność, należy użyć modelu z efektem zmiennym (<i>random-effect model</i>) i/lub rozważyć kliniczną stosowność kumulacji wyników.</p> <p>Ważne: Zaznacz „tak” jeśli heterogeniczność jest wspomniana lub opisana (np. jeśli znajduje się informacja że, wyniki nie mogą być kumulowane ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>
<p><b>55. Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędów?</b></p> <p>Ocena błędów publikacji powinna być przedstawiona zarówno w formie graficznej (np. wykres lejkowy; <i>funnel plot</i>) i/lub wynik testu statystycznego (np. test regresji Eggera, Hedgesa-Olkena).</p> <p>Ważne: Jeżeli w przeglądzie nie zawarto testu statystycznego lub wykresu lejkowego, zaznacz „nie”. Jeśli autorzy podkreślili, że błąd publikacji nie może być oceniony z powodu małej liczby włączonych badań (&lt;10), zaznacz „tak”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>

Kryteria oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	Odpowiedź
<p><b>56. Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?</b></p> <p>Autorzy powinni jasno określić potencjalne źródła finansowania, zarówno odnoszące się do ocenianego przeglądu jak i do poszczególnych badań włączonych do przeglądu.</p> <p>Ważne: Jeżeli autorzy wskazują źródło finansowania / wsparcia dla przeglądu systematycznego oraz dla wszystkich włączonych badań, zaznacz „tak”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak</li> <li>• Nie</li> <li>• Trudno powiedzieć</li> <li>• Nie dotyczy</li> </ul>

## J.6. Formularze do ekstrakcji danych

### J.6.1. Charakterystyki badań

Nazwa badania	
Skrócony opis badania	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1.	1.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK:	
Pozostałe PK:	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	
Liczba pacjentów	
Wiek, średnia (SD) [lata]	
Płeć [M] (%)	
BMI średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	
Potwierdzenie diagnozy heFH n (%)	Wszystkie
	genotypowanie
	WHO/kryteria Simon Broome
Choroba niedokrwienna serca n (%)	
Nadciśnienie n (%)	
T2DM n(%)	
Leczenie n (%)	Statyny
	• Statyny w wysokiej dawce <sup>b</sup>
	Inna terapia LLT
• Ezetymib	
Wyjściowe	LDL-C

Nazwa badania	
stężenie parametrów lipidowych [mg/dl]/[mmol/l] Średnia (SD)	nie-HDL-C
	ApoB
	HDL-C
	Lp(a)
	Trójglicerydy na czczo
Interwencja i komparator	
Schemat badania	
Interwencje	
Kointerwencje	
Okres interwencji	
Okres obserwacji (miesiące)	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	
Kierunek badania	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	
Utrata z badania n (%)	
Przyczyny utraty z badania (n)	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Metoda analizy wyników	•
Ocena ryzyka błędu systematycznego	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

**J.6.2. Ekstrakcja danych z badań**

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		OR/RR/RD	p-value <sup>a</sup>
		X	Y		

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Różnica	p-value <sup>a</sup>
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.