

**Ewolokumab (Repatha®)
w leczeniu
heterozygotycznej
hipercholesterolemii rodzinnej**

Analiza kliniczna



Warszawa

2018

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

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

Cytowanie:

[REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza kliniczna. Warszawa, 2018.

Spis treści

Streszczenie	7
Słowa kluczowe	13
Skróty i akronimy	14
1 Cel przeglądu	17
2 Analiza problemu decyzyjnego	20
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy.....	20
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	20
2.3 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	21
2.3.1 Populacja docelowa.....	24
2.4 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania.....	25
3 Metody	28
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	28
3.1.1 Kryteria włączenia.....	28
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	30
3.2 Źródła danych.....	30
3.3 Strategia wyszukiwania badań.....	31
3.4 Selekcja informacji.....	34
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	34
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	35
3.7 Analiza statystyczna.....	35
4 Wyniki przeglądu systematycznego	36
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	36
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych.....	38
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	39
4.2.1 Porównanie z placebo.....	43
4.2.2 Porównanie z LDL-aferezą (komparator dodatkowy).....	57
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych.....	64
5 Analiza kliniczna - ocena skuteczności	65
5.1 Ew olokumab vs placebo.....	66

5.1.1	Zmiana poziomu LDL-C.....	66
5.1.2	Inne parametry lipidowe.....	72
5.2	Ewolokumab vs LDL-afereza.....	79
5.2.1	Uniknięcie zabiegu LDL-aferezy.....	79
5.2.2	Parametry lipidowe.....	81
6	Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa	83
6.1	Ewolokumab vs placebo.....	84
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	84
6.1.2	Zgony.....	86
6.1.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	88
6.1.4	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	90
6.1.5	Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia	92
6.1.6	Obecność przeciwciał	94
6.1.7	Inne zdarzenia niepożądane.....	96
6.2	Ewolokumab vs LDL-afereza.....	100
7	Analiza efektywności praktycznej	101
8	Dodatkowe dowody skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu	106
8.1	Wpływ ewolokumabu na zdarzenia sercowo-naczyniowe - badanie FOURIER 106	
8.1.1	Parametry lipidowe.....	108
8.1.2	Zdarzenia sercowo-naczyniowe.....	111
8.1.3	Analiza bezpieczeństwa.....	114
8.2	Przedłużone obserwacje OSLER	117
8.2.1	Analiza skuteczności.....	119
8.2.2	Analiza bezpieczeństwa.....	120
8.3	Okresowy raport dotyczący oceny korzyści i ryzyka oraz bezpieczeństwa .	122
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	124
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	124
9.2	Europejska Agencja Leków	124

9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	125
9.4	WHO Uppsala Monitoring Centre	126
10	Ograniczenia.....	128
11	Dyskusja.....	131
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	140
13	Wnioski	143
14	Aneks.....	145
14.1	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane.....	145
14.2	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	146
14.3	Skala oceny jakości badań obserwacyjnych <i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i>	151
14.3.1	Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	151
14.3.2	Wersja dla badań kohortowych.....	152
14.4	Spis badań włączonych do przeglądu	154
14.5	Spis badań wykluczonych z przeglądu	157
14.6	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych.....	162
14.7	Ocena skuteczności – wykresy <i>forest plot</i>	167
14.8	Ocena bezpieczeństwa – wykresy <i>forest plot</i>	170
14.8.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	170
14.8.2	Zgony.....	170
14.8.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	171
14.8.4	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	172
14.8.5	Obecność przeciwciał	172
14.8.6	Inne zdarzenia niepożądane.....	173
14.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	175
	Spis tabel.....	178
	Spis rycin	181
	Piśmiennictwo	183

Streszczenie

Cel analizy

Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia w 2008 r. ok. 40% osób powyżej 25 roku życia miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi $\geq 5,0$ mmol/l). Podwyższone stężenie cholesterolu LDL (lipoprotein niskiej gęstości, ang. *low density lipoprotein*) jest uznawane za główny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Choroby sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, stanowią poważny problem zdrowotny, powodują znaczny wzrost niepełnosprawności funkcjonalnej w momencie zdarzenia oraz w kolejnych latach i są najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie.

Choroby sercowo-naczyniowe stanowią duże obciążenie społeczne i finansowe. Według danych opublikowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny przygotowany przez analityków firmy konsultingowej KPMG, koszty diagnozy i leczenia chorób sercowo-naczyniowych w 2011 roku wyniosły 15,3 mld PLN, w tym hospitalizacje 7,5 mld PLN, opieka ambulatoryjna 3,7 mld PLN i lekarstwa w aptekach otwartych 4,1 mld PLN. Koszty pośrednie wynikające z chorób układu krążenia oszacowano na 26,6 mld PLN (przede wszystkim wcześniejsze emerytury i renty). Zgodnie z szacunkami przeprowadzonymi w 2007 r., liczba lat życia, skorygowana o zmianę jakości życia, która zostanie utracona z powodu chorób sercowo-naczyniowych, wzrośnie na całym świecie z 85 milionów w 1990 r. do około 150 milionów w 2020 r. i pozostanie główną przyczyną utraty produktywności.

Bez dostępu do skutecznych, nowych terapii nie będących statynami, takich jak ewolokumab, narażeni pacjenci pozostaną na bardzo wysokim poziomie ryzyka - i będą nadal doświadczać nadmiaru zdarzeń CV oraz zgonów, co stanowi znaczne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej i społeczeństwa.

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu (EVO, Repatha®, Amgen) w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH; tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowego programu lekowego).

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

Mając na uwadze praktykę kliniczną leczenia chorych z hipercholesterolemią w Polsce przyjęto, że placebo (PLA) w połączeniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem stanowi w analizie komparator podstawowy. Porównanie ewolokumabu z LDL-aferezą w analizie klinicznej przedstawiono jako dodatkową informację dotyczącą skuteczności leku. Jednak, biorąc pod uwagę niewielki odsetek wykonywanych zabiegów w Polsce (pojedyncze przypadki chorych) oraz brak wystarczających dowodów dotyczących porównania z PCSK9i, LDL-afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez EVO. Ponadto, należy podkreślić, iż bardziej właściwym podejściem do LDL-aferezy jest analiza częstości jej wykonywania, jako punktu końco-

wego, a nie bezpośrednio komparatora. W taki też sposób będzie analizowana w analizie ekonomicznej. LDL-afereza nie stanowi typowego komparatora, który miałby zostać zastąpiony ewolokumabem, ale raczej dodatkowy krok terapeutyczny, który można zaoferować pacjentom niezdolnym do kontrolowania poziomu LDL-C po dodaniu ewolokumabu do statyn i ezetymibu.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) ewolokumabu. Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego w postaci szczegółowych kryteriów refundacyjnych wynika z ograniczeń ekonomicznych i potrzeby wyboru populacji, która obecnie najbardziej potrzebuje leczenia. Stosowanie ewolokumabu jest związane z wysoką skutecznością we wskazaniu rejestracyjnym, co zostało potwierdzone oceną AOTMiT nr 114/2017 w sprawie skuteczności LDL-aferezy (LA), stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej, zgodnie z którą wyniki najnowszych badań klinicznych sugerują, że wprowadzone do użytku klinicznego nowe leki hipolipemizujące (inhibitory PCSK9) mogą ograniczać częstość wykonywania zabiegów LDL-aferezy, „a nawet prowadzić do odstąpienia od zabiegów (u części chorych). (...) Dla ograniczonej grupy chorych kwalifikowanych do leczenia LDL-aferezą uzasadnione wydaje się sformułowanie programu obejmującego stosowanie w terapii także inhibitorów PCSK9, po starannym określeniu populacji uczestników programu terapeutycznego oraz rozważeniu wpływu nowego typu interwencji na budżet płatnika publicznego”. Inny lek z grupy inhibitorów PCSK9, alirokumab, uzyskał ostatnio pozytywną opinię Rady Przejrzystości (Stanowisko nr 10/2018) i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 9/2018) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej, pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii.

Proponowane ograniczenie populacji wynika z Opinii Rady Przejrzystości i jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Finansowanie ewolokumabu w populacji najbardziej potrzebujących pacjentów przyniesie największe korzyści w systemie ochrony zdrowia.

Metody

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

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

Ze względu na bardzo zawężone kryteria włączenia do programu i spodziewany brak dedykowanych badań klinicznych, w przeglądzie systematycznym przyjęto mniej rygorystyczne kryteria włączenia. Skupiono się na populacji hipercholesterolemii rodzinnej (diagnoza HeFH u większości chorych w badaniu) bez ograniczeń dodatkowych, tj. bez ograniczania się do wyjściowych poziomów LDL-C lub do terapii dodanej do interwencji/komparatora albo konkretnej terapii początkowej (chorzy leczeni wcześniej terapią obniżającą stężenie lipidów).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 30/09/2018 r. zidentyfikowano 3 randomizowane badań klinicznych spełniające rozszerzone kryteria włączenia do przeglądu (choć należy zaznaczyć, że średni poziom LDL-C w badaniach RUTHERFORD-1, RUTHERFORD-2 i Baum 2017 wynosił ok. 4,0 mmol/l, a więc był bardzo zbliżony do wskazanego we wskazaniu refundacyjnym). Wyniki przedstawiano dla populacji zgodnych z protokołami badań oraz dla subpopulacji chorych z LDL \geq 160 mg/dl (dotyczy badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu włączono 3 randomizowane badania kliniczne umożliwiające bezpośrednio porównanie stosowania EVO z PLA lub z LA:¹

- 1) porównanie EVO vs PLA (badania dostępne w postaci pełnotekstowych publikacji):
 - RUTHERFORD-1 (badanie II fazy): porównanie EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z HeFH stosujących STA +/- EZE;
 - RUTHERFORD-2 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg QM z PLA u pacjentów z HeFH stosujących jednocześnie STA +/- EZE;
- 2) porównanie dodatkowe EVO vs LA (badanie dostępne w postaci plakatu konferencyjnego i wyników ze strony internetowej ClinicalTrials.gov):
 - Baum 2017 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W z kontynuacją stosowania LA u pacjentów stosujących LA \geq 3 mies. przed włączeniem do badania (82% chorych miało HeFH).

Ponadto do analizy włączono 3 badania wtórne, 1 badanie oceniające skuteczność praktyczną ewolokumabu, 3 dodatkowe dowody naukowe (badanie FOURIER i analiza badań OSLER-1 i OSLER-2 w HeFH) oraz dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę: [REDACTED]

Jakość badań została oceniona za pomocą metody Cochrane (patrz rozdz. 4.2.1.2 oraz 4.2.2.2). Siła dowodów płynących z badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 jest wysoka, natomiast w przypadku badania Baum 2017 umiarkowana, co wynika z niejednoznacznego ryzyka błędu związanego z brakiem wystraszającego opisu procesu randomizacji w aktualnie opublikowanym materiale (tj. plakat na kongresie ESC, Barcelona, 2017) i wysokiego ryzyka błędu wynikającego z braku zaślepienia.

SKUTECZNOŚĆ

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

Skuteczność EVO vs PLA (EVO 140 mg Q2W + STA +/- EZE vs PLA Q2W + STA +/- EZE) - porównanie bezpośrednie (RUTHERFORD-2):

¹ Przedstawiono jedynie porównania będące przedmiotem analizy, tj. spełniające następujące warunki: dawka zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego ewolokumabu, odpowiedni komparator i terapia towarzysząca STA +/-EZE

stosowanie EVO powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C (%) względem wartości początkowych w porównaniu do PLA:

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

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności ewolokumabu 140 mg Q2W w porównaniu z LDL-aferezą (LA).

Skuteczność EVO vs LA (EVO 140 mg vs LA) – porównanie bezpośrednie:

- Odsetek chorych, u których uniknięto LDL-aferezy po 5 lub 6 tyg. badania Baum 2017 na podstawie oceny był istotnie statystycznie większy w grupie EVO (84%) w porównaniu do grupy kontynuującej stosowanie LA (10%);
- stosowanie EVO powodowało istotnie statystycznie większą redukcję stężenia LDL-C (%) względem wartości początkowych w porównaniu do LA po 4 tygodniach obserwacji: WMD=-52,7% [95% CI: -63,8; -41,7], p < 0,00001;
- stosowanie EVO wiązało się ponadto z osiągnięciem istotnie statystycznie większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (53% pacjentów) i istotnie statystyczną redukcję stężeń nie-HDL-C i TC/HDL-C (po 4 tygodniach obserwacji);

W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie raportowano przewagi placebo lub LDL-aferezy nad ewolokumabem.

Dodatkowe dowody naukowe

Analiza skuteczności EVO w badaniu FOURIER obejmująca twarde punkty końcowe (chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l); N = 27 564; mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) wykazała również, że stosowanie ewolokumabu związane było z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych – pierwszorzędowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa (HR=0,85 [95% CI: 0,79; 0,92], p < 0,001) oraz drugorzędowego punktu końcowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar (HR=0,80 [95% CI: 0,73; 0,88], p < 0,001), a także niektórych pojedynczych zdarzeń niepożądanych (tj. udar, rewaskularyzacja wieńcowa) w porównaniu z placebo. Wielkość redukcji ryzyka dla obu złożonych punktów końcowych, pierwszo- i drugorzędowego, wzrosła z czasem do odpowiednio 19% i 25% po pierwszym roku badania.

BEZPIECZEŃSTWO

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane ogółem, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, oraz inne zdarzenia niepożądane.

Bezpieczeństwo EVO vs PLA:

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia.
- W żadnej z grup nie raportowano zgonów i przeciwciał neutralizujących oraz wiążących.

Bezpieczeństwo EVO vs LDL-afereza:

- W okresie randomizacji ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 0/19 (0,0%) pacjentów w grupie ewolokumabu i u 2/20 (10,0%) pacjentów w grupie LDL-aferezy (w tym niedokrwienie mięśnia sercowego i niewydolność oddechowa).
- Zdarzenia niepożądane łącznie w okresie randomizacji raportowano u 10/19 (52,6%) pacjentów w grupie ewolokumabu i u 8/20 (40,0%) pacjentów w grupie LDL-aferezy.

Wnioski

Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia w 2008 r. ok. 40% osób powyżej 25 roku życia miało podwyższony poziom cholesterolu ($\geq 5,0$ mmol/l). Podwyższone stężenie cholesterolu LDL jest uznawane za główny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Choroby sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, stanowią poważny problem zdrowotny, powodują znaczny wzrost niepełnosprawności funkcjonalnej w momencie zdarzenia oraz w kolejnych latach i są najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie.

Nowe terapie potrzebne są dla chorych, u których pomimo obecnego leczenia, utrzymuje się wysokie stężenie LDL-C. Ewolokumab to pierwsze, całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne, hamujące aktywność konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9), tj. hamujące aktywność białka ograniczającego zdolność wątroby do usuwania z krwi cholesterolu frakcji LDL.

Ewolokumab skutecznie redukuje poziom cholesterolu LDL u chorych, którzy nie mogą uzyskać odpowiedniego poziomu cholesterolu LDL pomimo intensywnej terapii statynami i ezetymibem. W ramach wykonanej analizy klinicznej udowodniono, że ewolokumab w populacji pacjentów z HeFH istotnie zmniejszyło stężenie LDL o około 60% w porównaniu z placebo i o 53% w porównaniu z kontynuacją stosowania LDL-aferezy. Stężenie LDL-C na poziomie docelowym dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (oraz LDL-C < 70 mg/dl) może być osiągnięte nawet u ok. 63-80% chorych leczonych ewolokumabem. [REDACTED]

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

Badanie FOURIER wykazało, że redukcja stężenia LDL-C ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. W odniesieniu do placebo, leczenie ewolokumabem istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zdefiniowanego jako zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa; RR=0,86 [95% CI: 0,80; 0,92], $p < 0,0001$) oraz drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zdefiniowanego jako zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar; RR=0,81 [95% CI: 0,74; 0,88], $p < 0,0001$). Wielkość redukcji ryzyka dla obu złożonych punktów końcowych, pierwszo- i drugorzędowego, wzrosła z czasem do odpowiednio 19% i 25% po pierwszym roku badania.

Ewolokumab był dobrze tolerowany przez chorych. Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego, uzupełnionego o dane z długoterminowych obserwacji, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą ewolokumabu są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku. Ponadto, zastosowanie ewolokumabu nie powoduje wystąpienia niekorzystnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w przypadku innych terapii hipolipemizujących (np. miopatii, podwyższenie enzymów wątrobowych) oraz zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z hamowaniem PCSK9 (np. zapalenie wątroby typu C). Nie wykryto żadnych przeciwciał neutralizujących, a przeciwciała wiążące obserwowano w pojedynczych przypadkach.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, ewolokumab w skojarzeniu ze statyną i ezetymibem może być uznany za terapię bezpieczną, oferującą znacznie większą korzyść kliniczną w stosunku do kontynuacji leczenia jedynie statynami i ezetymibem. Ewolokumab oferuje również istotnie większą korzyść kliniczną w stosunku do zabiegów LDL-aferezy oraz istotnie zmniejsza potrzebę wykonywania zabiegów LDL-aferezy.

Ograniczeniem analizy jest brak dedykowanych badań, które wprost odpowiadałyby bezpośrednio kryteriom refundacyjnym bardzo wysokiego LDL. Niemniej opublikowane dowody naukowe, w tym analizy subpopulacji (w tym z LDL ≥ 160 mg/dl) pozwalają wnioskować o stabilności i niezależności efektu hipolipemizującego od czynników ryzyka i wyjściowego poziomu LDL, co zostało wykazane w zweryfikowanej przez AOTMiT analizie dla ewolokumabu w 2015 roku.



Alirokumab, inny lek z grupy inhibitorów PCSK9, uzyskał ostatnio pozytywną opinię Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej, pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii. Należy zaznaczyć, że powyższą opinię i rekomendację wydano również na podstawie wyników badań przeprowadzonych w populacji szerszej niż wnioskowana.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby populacji docelowej. Dostęp do terapii ewolokumabem (jako terapii dodanej do statyn i ezetymibu) będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wysokim poziomem LDL-C (tj. ≥ 160 mg/dl) alternatywę dla kontynuacji suboptymalnej terapii, statynami i ezetymibem oraz dla obciążającej LDL-aferezy.

Słowa kluczowe

ewolokumab, hipercholesterolemia, analiza kliniczna

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AHA	<i>American heart association</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ApoA1	apolipoproteina A1 (ang. <i>apolipoprotein A1</i>)
ApoB	apolipoproteina B (ang. <i>apolipoprotein B</i>)
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>Coronary Artery Disease</i>)
CADTH	kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CETP	proteina przenosząca estry cholesterolu (ang. <i>cholesterylester transfer protein</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>)
CVD	choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DGN	dolna granica normy
EVO	ewolokumab (ang. <i>evolocumab</i>)
EZE	ezetymib
FAS	populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. <i>full analysis set</i>)
GGN	górną granicą normy
	
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HDL	lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoproteins</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
FH	hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>)

HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
hsCRP	wysoko czułe białko C-reaktywne (ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LA	LDL-afereza
LDL	lipoproteiny niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
Lp(a)	lipoproteina (a)
MACE	złożony punkt końcowy (post hoc): zgon, duże zdarzenia wieńcowe, duże zdarzenia mózgowo-naczyniowe
N	liczba chorych w grupie otrzymujących leczenie/placebo
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	brytyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIH	<i>National institute of health</i>
NNH _x	liczba chorych, którzy w wyniku otrzymanego leczenia przez określony czas uzyskują dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i>) ; w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego lub liczba chorych, u których zastosowanie danego leczenia w określonym czasie powoduje uniknięcie jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>) ; w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PCSK9	konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein-convertase subtilisin kexin 9</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, studies</i>)
PLA	placebo
Q2W	co 2 tygodnie

Q4W	co 4 tygodnie
QM	co miesiąc
QW	co tydzień
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SBU	szwedzka agencja oceny technologii medycznych (szw. <i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Lekowe (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>standardized mean difference</i>)
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
STA	statyna
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	triglicerydy
TSH	tyreotropina, hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>).
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (ang. <i>very low density lipoprotein cholesterol</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel przeglądu

Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia w 2008 r. ok. 40% osób powyżej 25 roku życia miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi $\geq 5,0$ mmol/l).¹ Podwyższone stężenie cholesterolu LDL (lipoproteina niskiej gęstości, ang. *low density lipoprotein*) jest uznawane za główny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Choroby sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, stanowią poważny problem zdrowotny, powodują znaczny wzrost niepełnosprawności funkcjonalnej w momencie zdarzenia oraz w kolejnych latach² i są najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie.³

Choroby sercowo-naczyniowe stanowią duże obciążenie społeczne i finansowe. Według danych opublikowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny przygotowany przez analityków firmy konsultingowej KPMG, koszty diagnozy i leczenia chorób sercowo-naczyniowych w 2011 roku wyniosły 15,3 mld PLN, w tym hospitalizacje 7,5 mld PLN, opieka ambulatoryjna 3,7 mld PLN i lekarstwa w aptekach otwartych 4,1 mld PLN. Koszty pośrednie wynikające z chorób układu krążenia oszacowano na 26,6 mld zł (przede wszystkim wcześniejsze emerytury i renty).⁴ Zgodnie z szacunkami przeprowadzonymi w 2007 r., liczba lat życia, skorygowana o zmianę jakości życia, która zostanie utracona z powodu chorób sercowo-naczyniowych, wzrośnie na całym świecie z 85 milionów w 1990 r. do około 150 milionów w 2020 r. i pozostanie główną przyczyną utraty produktywności.⁵

Bez dostępu do skutecznych, nowych terapii nie będących statynami, takich jak ewolokumab, narażeni pacjenci pozostaną na bardzo wysokim poziomie ryzyka - i będą nadal doświadczać nadmiaru zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular*, CV) oraz zgonów, co stanowi znaczne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej i społeczeństwa.

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu (EVO, Repatha®, Amgen) w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH; tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) ewolokumabu.⁶ Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego w postaci szczegółowych kryteriów refundacyjnych wynika z ograniczeń ekonomicznych i potrzeby wyboru populacji, która obecnie najbardziej potrzebuje leczenia. Zgodnie z Opinią Rady przejrzystości nr 114/2017 w sprawie skuteczności LDL-aferezy (LA), stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej wyniki najnowszych badań klinicznych sugerują, że wprowadzone do użytku klinicznego nowe leki hipolipemizujące (inhibitory

PCSK9) mogą ograniczać częstość wykonywania zabiegów LDL-aferezy, „a nawet prowadzić do odstąpienia od zabiegów (u części chorych). (...) Dla ograniczonej grupy chorych kwalifikowanych do leczenia LDL-aferezą uzasadnione wydaje się sformułowanie programu obejmującego stosowanie w terapii także inhibitorów PCSK9, po starannym określeniu populacji uczestników programu terapeutycznego oraz rozważeniu wpływu nowego typu interwencji na budżet płatnika publicznego”.⁷

Inny lek z grupy inhibitorów PCSK9, alirokumab, uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem zmiany tytułu programu na „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej” i zapewnienia użyteczności kosztowej terapii.^{8,9}

W Stanowisku Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie prowadzenia terapii pozaustrojowych oczyszczania krwi (aferezy) oraz zasad ich refundacji z 2017 r. „Grupa Robocza ds. Aferezy Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego zwraca uwagę, że dotychczas nie opracowano jednoznacznych kryteriów włączenia pacjentów do programu leczenia aferezą LDL”.¹⁰ Według Opinii Rady przejrzystości nr 114/2017 zasadne jest finansowanie LDL-aferezy „stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu”.⁷ We wnioskowanym programie lekowym dla ewolokumabu okres nieskutecznego stosowania leczenia hipolipemizującego jest nawet dłuższy. Pomimo iż docelowe stężenia LDL-C wynoszą: < 115 mg/dl w przypadku małego i umiarkowanego ryzyka, < 100 mg/dl w przypadku dużego ryzyka i < 70 mg/dl w przypadku bardzo dużego ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej, we wnioskowanym wskazaniu przyjęto wartość stężenia LDL-C > 160 mg/dl w związku z ograniczeniem dla stosowania inhibitorów PCSK9 wymienionym w polskich wytycznych postępowania w zaburzeniach lipidowych z 2016 r. oraz w celu ograniczenia wydatków budżetowych.^{7,11}

Proponowane ograniczenie populacji może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Finansowanie ewolokumabu w populacji najbardziej potrzebujących pacjentów przyniesie największe korzyści w systemie ochrony zdrowia.

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

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹²

Mając na uwadze praktykę kliniczną leczenia chorych z hipercholesterolemią w Polsce przyjęto, że placebo (PLA) w połączeniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem stanowi w analizie komparator podstawowy. Porównanie ewolokumabu z LDL-aferezą w analizie klinicznej przedstawiono jako dodatkową informację dotyczącą skuteczności leku. Jednak, biorąc pod uwagę niewielki odsetek wykonywanych zabiegów w Polsce (pojedyncze przypadki chorych) oraz brak wystarczających dowodów dotyczących porównania z PCSK9i, LDL-afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez EVO. Ponadto, należy podkreślić, iż bardziej właściwym podejściem do LDL-aferezy jest analiza częstości jej wykonywania, jako punktu końcowego, a nie bezpośrednio komparatora. W taki też sposób będzie analizowana w analizie ekonomicznej. LDL-afereza nie stanowi typowego komparatora, który miałby zostać zastąpiony ewolokumabem, ale raczej dodatkowy krok terapeutyczny, który można zaoferować pacjentom niezdolnym do kontrolowania poziomu LDL-C po dodaniu ewolokumabu do statyn i ezetymibu.

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO(S), przedstawiono w osobnym dokumencie.¹²

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{13,14} Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.¹²

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S)

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<p>Dorośli pacjenci (wiek 18 lat i powyżej) z pewną diagnozą HeFH (tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy.</p> <p>Kwalifikacja do zabiegów LDL-aferezy: LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80mg lub rosuwastatyna 40mg, a następnie atorwastatyną 40-80mg lub rosuwastatyną 20-40mg w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego przez łącznie 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc, <p>lub spełnienie w/w kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL-aferezą (dotyczy pacjentów już leczonych).</p>
interwencja (I)	<p>ewolokumab (Repatha®, Amgen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 140 mg co 2 tyg. • 420 mg co miesiąc* <p>jako leczenie dodane do terapii skojarzonej z wykorzystaniem statyn i ezetymibu</p>
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • placebo (dołączone do dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem)

Kryterium	Charakterystyka
efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> LDL-afereza (komparator do dawkowy) <p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych odsetek pacjentów osiągających stężenie LDL-C <70 mg/dl lub <100 mg/dl zmiana poziomu innych parametrów lipidowych (TC, HDL-C, nie-HDL-C, TC/HDL-C, VLDL-C, ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1, TG, Lp(a), wolny PCSK9, hsCRP) względem wartości początkowych uniknięcie LDL-aferezy <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem zgony ciężkie zdarzenia niepożądane zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia obecność przeciwciał** inne zdarzenia niepożądane
typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> badania randomizowane z grupą kontrolną badania wtórne badania oceniające efektywność praktyczną dodatkowe dowody naukowe

Apo - apolipoproteina; HDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*); hsCRP - wysoko czułe białko C-reaktywne (ang. *high-sensitivity C-reactive protein*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) - lipoproteina (a); PCSK9 - konwertaza proproteinu subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - triglicerydy; VLDL - lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*).
* Cele umocnienia dowodów naukowych w analizie klinicznej poza ewolokumabem w dawce wnioskowanej - 140 mg co 2 tygodnie - w analizie uwzględniono drugą dawkę EVO zgodną z ChPL - 420 mg raz w miesiącu (dawki klinicznie równoważne), która niemniej jednak nie jest przedmiotem niniejszego wniosku; obie dawki analizowano osobno; ** wiążących i neutralizujących, skierowanych przeciwko ewolokumabowi.

2.3 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Częstość występowania postaci heterozygotycznej **hipercholesterolemii rodzinnej** w populacji światowej^{15,16,17,18} i europejskiej¹⁹ ocenia się najczęściej na 1:500, a homozygotycznej 1:1 000 000 populacji. Wysokie rozpowszechnienie HeFH stwierdzono w specyficznych populacjach Kanadyjczyków pochodzenia francuskiego (1/270) oraz w RPA (1/72). Częstości występowania homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) w różnych populacjach wynoszą: 1/860 000 mieszkańców Niemczech,

1/640 000 mieszkańców Holandii, 1/275 000 mieszkańców Kanady, 1/100 000 chrześcijan w Libanie i 1/30 000 mieszkańców RPA.^{20,21} Oszacowania dotyczące częstości występowania FH w populacjach uwzględnionych w publikacji Austin 2004²² zestawiono w tabeli poniżej.

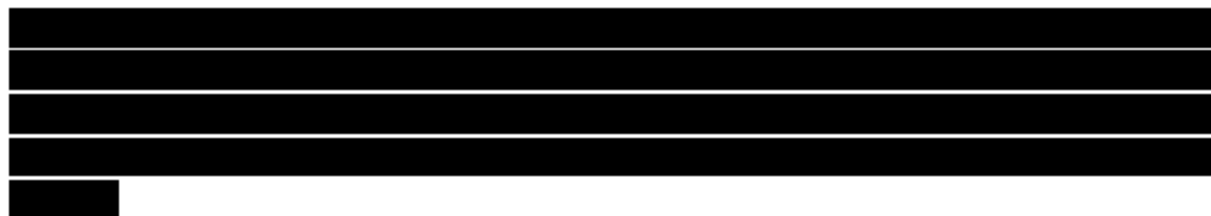
Tab. 2 Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych populacjach w g Austin 2004.²²

Kraj/ grupa etniczna	Estymowana częstość występowania HeFH w danej populacji, % [95% CI] (-)*
Afryka	
RPA/ Afrykańczycy (Johannesburg i okolice)	1,0 (~1/100)
RPA/ Afrykańczycy (społeczność wiejska)	1,4 [95%CI: 0,91; 2,1] (~1/72)
RPA/ Aszkenazyjscy Żydzi	1,5 [95%CI: 0,55; 3,2] (~1/67)
Tunezja/ Tunezyjczycy	0,61 (~1/165)
Azja	
Japonia/ Japończycy	0,11 [95%CI: 0,02; 0,32] (~1/900)
Ameryka Północna	
Kanada/ Kanadyjczycy pochodzenia francuskiego	0,37 (~1/270)
USA/ Populacja kaukaska	0,1-0,2 (~1/1000-~1/500)
Dania/ Duńczycy	0,11 [95%CI: 0,05; 0,19] (~1/950)
Finlandia/ Populacja północno-kareliańska	0,23 [95%CI: 0,20; 0,25] (~1/441)
Węgry/ Węgrzy	0,19 [95%CI: 0,13; 0,25] (~1/539)
UK/ Brytyjczycy i Walijszczy	0,16 (~1/623)
Bliski Wschód	
Liban	1,2 (~1/85)

*95-procentowy przedział ufności nie był raportowany, jeżeli częstość występowania heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej szacowano na podstawie obserwowanej częstości występowania homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Zgodnie z Analizą Weryfikacyjną dla alirokumabu „liczebności populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym OCD-10: E78.0 (Czysta hipercholesterolemia) w latach 2012-2017 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanym piśmie z dnia 07.12.2017 r., znak DGL.036.91.2017” wyniosły: 86 845 w 2012 r., 101 707 w 2013 r., 121 921 w 2014 r., 128 507 w 2015 r., 144 621 w 2016 r. i 126 498 w 2017 r. (dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień).²⁹

Zgodnie z wynikiem metaanalizy 6 dużych badań obserwacyjnych obejmujących polską populację (POL-MONICA Kraków, POL-MONICA Warszawa, WOBASZ, Pilot HAPIEE, HAPIEE, NATPOL 2011; analizowano łącznie populację 37 889 osób w wieku 20-79 lat) rozpowszechnienie „potencjalnej” rodzinnej hipercholesterolemii (tj. 6-8 oraz >8 pkt. wg DLCN) w Polsce oszacowano na 404/100 000 osób (95%CI: 277-531/100 000 osób),²³ co odpowiada ok. 130 tys. osób zgodnie z Analizą Weryfikacyjną dla alirokumabu.²⁹

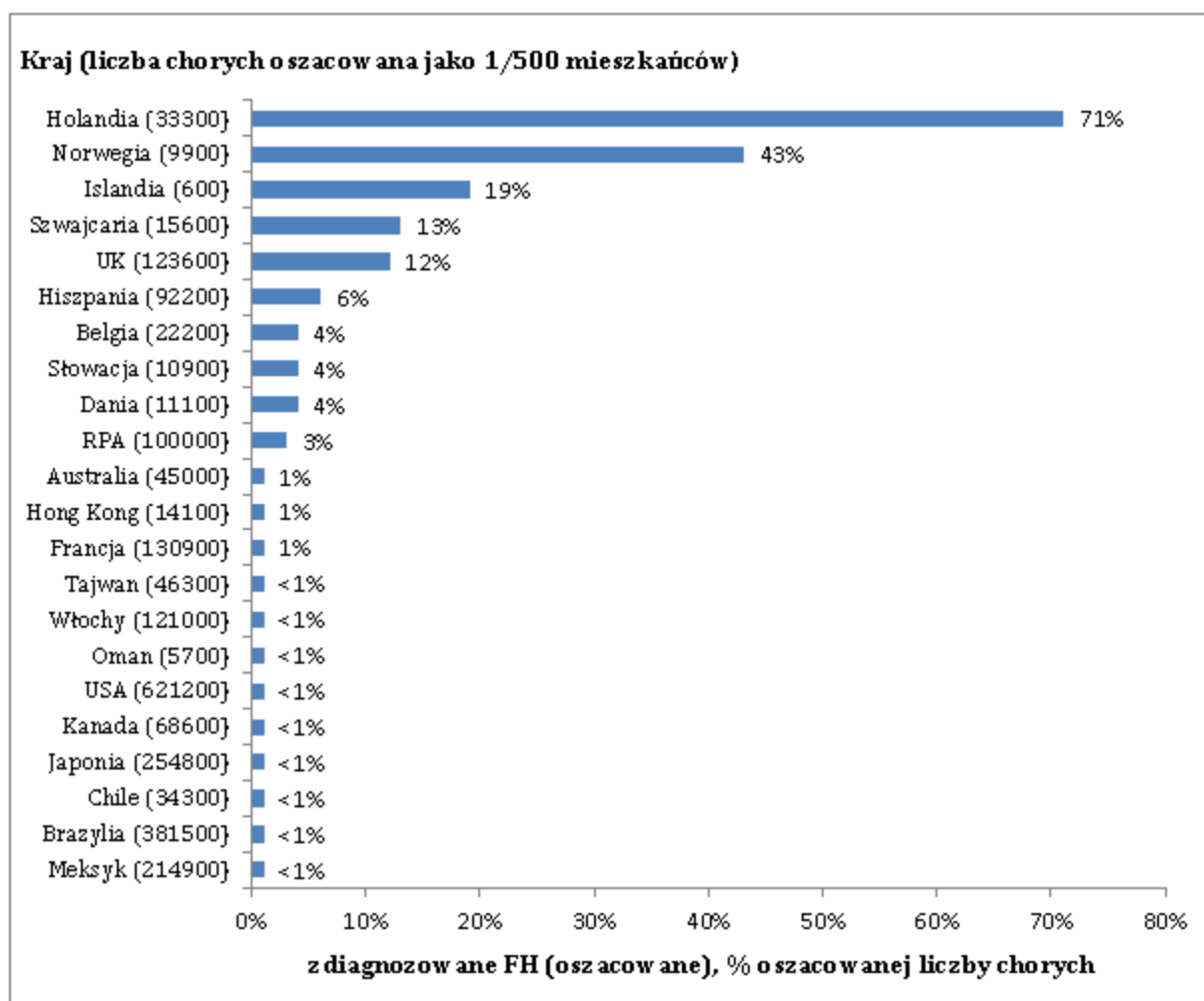


Należy pamiętać, że niewielka część chorych z hipercholesterolemią rodzinną jest zdiagnozowana. Na poniższym wykresie przedstawiono wykrywalność hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych państwach na podstawie badania Nordestgaard 2013, które stanowi aktualnie jedyne zidentyfikowane opracowanie dotyczące wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej.²⁴ W badaniu oszacowano liczby chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w różnych krajach/rejonach świata jako odsetek chorych przewidywanych w oparciu o częstość występowania hipercholesterolemii rodzinnej na poziomie 1/500 w populacji ogólnej. Zgodnie z wynikami badania wykrywalność jest najwyższa w Holandii (71%), lecz w wielu krajach, również europejskich, nie przekracza 1%. Wysoka rozpoznawalność hipercholesterolemii rodzinnej w Holandii jest spowodowana prowadzeniem narodowego programu dedykowanego do osób z hipercholesterolemią rodzinną.²⁵

Zgodnie z retrospektywnym badaniem obserwacyjnym dotyczącym leczenia heterozygotycznej hipercholesterolemii w Polsce wśród 222 analizowanych pacjentów z HeFH (6-8 lub >8 pkt. wg DLCN) pomimo intensywnej terapii znacznie podwyższone stężenie LDL-C po leczeniu (> 4,1 mmol / l) utrzymywało się u 14% wszystkich pacjentów. Spośród tych pacjentów 38,7% bezskutecznie leczono dużymi dawkami statyn (w monoterapii- 5 pacjentów - lub w skojarzeniu z ezetymibem - 7 pacjentów).²⁶

Rokowanie u chorych z HeFH patrz rozdz. 2.8 w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹²

Ryc. 1 Wykrywalność hipercholesterolemii na świecie (odsetek osób z rozpoznaniem w szacowanej liczbie chorych).¹⁷



2.3.1 Populacja docelowa

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego ewolokumabu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania ewolokumabu, co jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów i jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Szczegółowe wyliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.²⁷



Należy pamiętać, że niewielka część chorych z hipercholesterolemią rodzinną jest zdiagnozowana. Założono, że w kolejnych latach analizy liczba pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną będzie taka sama, zmianie ulegać będzie natomiast stopień wykrywalności.

W analizie podstawowej przyjęto stopniowy wzrost wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce na poziomie **43% w I roku i 71% w II roku** (jak dla Norwegii i Holandii, zgodnie z badaniem Nordestgaard 2013¹⁷ – patrz Ryc. 1 w rozdz.2.3).

Zgodnie z polskim rejestrem chorych z hipercholesterolemią rodzinną (publikacja z 2018 r.) pomimo intensywnej terapii znacząco podwyższony poziom LDL-C (tj. >160 mg/dl, czyli > 4,1 mmol / l) pozostaje po leczeniu u **14%** pacjentów (31 z 222 analizowanych w badaniu).²⁶ **22,6%** z chorych z LDL-C > 160 mg/dl pomimo leczenia leczonych było statynami (w wysokich dawkach) w skojarzeniu z ezetymibem (7 z 31 chorych).²⁶ Odsetki te uwzględniono w szacowaniu populacji docelowej.

Po uwzględnieniu oszacowanej liczby pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (██████████) oraz powyższych założeń, liczebności chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem oszacowano na ██████████ **odpowiednio w I i II roku analizy.**

2.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

W poniższej tabeli zestawiono substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia.³⁰ Dostępne są one w ramach sprzedaży aptecznej.

Ponadto finansowane są zabiegi LDL-aferezy wykonywane w ramach leczenia szpitalnego (katalog świadczeń odrębnych, świadczenie „Hospitalizacja związana z LDL-aferezą” oraz katalog produktów do sumowania, świadczenie „LDL-afereza”) – w 2017 r. wykonanych zostało 362 zabiegów LDL-aferezy u 34 pacjentów.²⁸ Zgodnie z analizą weryfikacyjną dla leku Praluent ze stycznia 2018 r. zabiegi te wykonywane były w trzech ośrodkach w Polsce.²⁹

Tab. 3. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r i charakterystyk produktów leczniczych ze strony URPL).^{30,31}

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność cho- rego
Statyny		
Atorwastatyna	hipercholesterolemia pierwotna (w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną) lub hiperlipidemia złożona (mieszana) u pacjentów dorosłych oraz młodzieży i dzieci w wieku powyżej 10 lat; zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%*
Lowastatyna	pierwotna hipercholesterolemia; miażdżycy tętnic wieńcowych; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%*
Rozuwastatyna	pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia; zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym	30%*
Symwastatyna	pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia; zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%*
Fibraty		

Substancja czynna	Wskaźanie	Odpłatność cho- rego
Ciprofibrat	ciężka hipertriglicydemia; mieszana hiperlipide- mia przy nietolerancji statyn lub przeciwwskazaniu do ich stosowania	30%*
Fenofibrat	ciężka hipertriglicydemia; mieszana hiperlipide- mia przy nietolerancji statyn lub przeciwwskazaniu do ich stosowania	30%*
Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach		
Ezetymib	hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przy- padku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputa- cji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hi- percholesterolemii rodzinnej	30%*
Ezetymib + atorwastatyna	hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przy- padku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputa- cji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hi- percholesterolemii rodzinnej	30%*

URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; * bez-
płatny dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świad-
czeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).

3 Metody

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

- **placebo** (kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem)
- **LDL-aferezą** (komparatorem dodatkowym).

Spodziewany jest brak dowodów naukowych dla dedykowanych subpopulacji chorych określonych w PICO. W przypadku braku badań w dedykowanej populacji poszukiwano badań w określonym wskazaniu (diagnoza HeFH u większości chorych w badaniu) bez ograniczeń dodatkowych, tj. bez ograniczania się do wyjściowych poziomów LDL-C lub do terapii dodanej do interwencji/komparatora albo konkretnej terapii początkowej (chorzy leczeni wcześniej terapią obniżającą stężenie lipidów).

W pierwszej kolejności poszukiwano dowodów naukowych dostępnych w postaci publikacji pełnotekstowych. Z powodu spodziewanego braku odnalezienia odpowiednich badań dla porównania ewolokumabu z LDL-aferezą protokół wyszukiwania badań zakładał, że w przypadku braku publikacji pełnotekstowych dla porównania z którymś z komparatorów, wyszukiwanie obejmie również doniesienia konferencyjne (patrz rozdz. 3.1.1).

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

Dorośli pacjenci (wiek 18 lat i powyżej) z pewną diagnozą HeFH (tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy.

Kwalifikacja do zabiegów LDL-aferezy: LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) pomimo stosowania diety i:

- intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80mg lub rosuwastatyna 40mg a następnie atorwastatyną 40-80mg lub rosuwastatyną 20-40mg w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc

lub

- intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego przez łącznie 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc,

lub spełnienie w/w kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL-aferezą (dotyczy pacjentów już leczonych).

Spodziewany jest brak badań dla tak ściśle zdefiniowanej populacji pod kątem refundacyjnym - w takim przypadku poszukiwano badań w populacji dorosłych pacjentów z HeFH (diagnoza HeFH u min 70% chorych w badaniu) leczonych wcześniej terapią obniżającą stężenie lipidów (bez ograniczeń dodatkowych jak ograniczanie się do wyjściowych poziomów LDL-C).

Interwencja (I):

- ewolokumab (Repatha®, Amgen) w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu² (dawki równoważne), zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego,¹² jako leczenie dodane do terapii skojarzonej z wykorzystaniem statyn i ezetymibu.

Komparatory (C):

- placebo (kontynuacja dotychczasowej terapii statynami i ezetymibemem);
- LDL-afereza (komparator dodatkowy).

W przypadku braku badań, w których 100% chorych dostawałoby statyny i ezetymib poza interwencją/komparatorem, poszukiwano badań bez ograniczania się do terapii dodanej do interwencji/komparatora.

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

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

Rodzaj badań (S):

- do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako prospektywne, z randomizacją i z grupą kontrolną o długości trwania badania ≥ 12 tyg.;

²* Celem umocnienia dowodów naukowych w analizie klinicznej poza ewolokumabem w dawce wnioskowanej - 140 mg co 2 tygodnie - w analizie uwzględniono drugą dawkę EVO zgodną z ChPL - 420 mg raz w miesiącu (dawki klinicznie równoważne). Obie dawki analizowano osobno.

- do przeglądu **badani wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*)/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ewolokumabu u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (na podstawie badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu) w porównaniu do zdefiniowanych wyżej komparatorów;
- w celu oceny **efektywności praktycznej** interwencji poszukiwano badań (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, **w tym również bez grupy kontrolnej**) przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ewolokumabu u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (diagnoza HeFH u min 70% chorych w badaniu).

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- mniej niż 20 pacjentów w badaniu przyjmujących ewolokumab lub w ramieniu komparatora a w przypadku badań oceniających efektywność praktyczną ewolokumabu mniej niż 20 pacjentów z HeFH leczonych EVO (lub nieznana ich ilość),
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki tego samego leku,
- badania przeprowadzone w subpopulacjach chorych (m.in. chorzy starsi),
- doniesienia opublikowane w językach innych niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 30.09.2018 r.,
- EMBASE (EMBASE.com) z datą odcięcia 30.09.2018 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 30.09.2018 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 30.09.2018 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów oceny technologii medycznych [ang. *Health Technology Assessment*, HTA]). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w Międzynarodowej Sieci

Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*, INAHTA), w tym:

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

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.janssen.com/clinical-trials>,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu; w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

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

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 30.09.2018 r. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane poniższe strategie.

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

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab [nm]	224
#2	evolocumab [tw]	432
#3	AMG 145 [tw] OR AMG-145 [tw] OR AMG145 [tw]	42
#4	Repatha [TW]	23
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	448
#6	familial [tw]	114 067
#7	heterozygous [tw]	6 331

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	#6 OR #7	168 876
#9	hypercholesterolemia [mh]	24 851
#10	hypercholesterolemia [tw]	39 266
#11	hypercholesterolemias [tw]	63
#12	hypercholesteremia [tw]	1 218
#13	hypercholesteremias [tw]	2
#14	hypercholesterolaemia [tw]	4 920
#15	hypercholesterolaemias [tw]	18
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	42 467
#17	#8 AND #16	6 773
#18	#5 AND #17	157

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolocumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 30.09.2018 r.

Identifier	Keywords	Number of outputs
#1	'evolocumab'/exp	1 227
#2	evolocumab	1 279
#3	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	207
#4	repatha	103
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 309
#6	familial	152 476
#7	heterozygous	83 324
#8	#6 OR #7	227 388
#9	'hypercholesterolemia'/exp	67 610
#10	hypercholesterolemia	74 237
#11	hypercholesterolemias	105
#12	hypercholesteremia	681
#13	hypercholesteremias	2
#14	hypercholesterolaemia	6 558
#15	hypercholesterolaemias	23
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	75 542
#17	#8 AND #16	12 550
#18	#5 AND #17	550

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 30.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab (Word variations have been searched)	157
#2	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145' (Word variations have been searched)	83
#3	repatha (Word variations have been searched)	1
#4	#1 OR #2 OR #3	196
#5	familial (Word variations have been searched)	2 632
#6	heterozygous (Word variations have been searched)	896
#7	#5 OR #6	3 257
#8	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	3 069
#9	hypercholesterolemia (Word variations have been searched)	6 057
#10	hypercholesterolemias (Word variations have been searched)	6 056
#11	hypercholesteremia (Word variations have been searched)	61
#12	hypercholesteremias (Word variations have been searched)	39
#13	hypercholesterolaemia (Word variations have been searched)	6 057
#14	hypercholesterolaemias (Word variations have been searched)	6 056
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	6 089
#16	#7 AND #15	689
#17	#4 AND #16	43
	#17 in Clinical Trials	40/31
	#17 in Cochrane Reviews	1/1
	#17 in Clinical Answers	1/0
	#17 in Cochrane Protocols	1/0

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 30.09.2018 r.

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

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Cochrane – opis skali – aneks 14.1.³²

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

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

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w **Tab. 12** w rozdziale 4.2.1.2, i **Tab. 21** w rozdziale 4.2.2.2.

W aneksie 14.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 Analiza statystyczna

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

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

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010 i Microsoft Excel 2016. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* dla metaanaliz wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.³³

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą 30.09.2018 r.

Do dnia 30.09.2018 r. zidentyfikowano 3 opracowania wtórne ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, dotyczącym analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w analizowanym wskazaniu, spełniające zdefiniowane uprzednio kryteria włączenia (patrz rozdz. 3.1).

Wyjściowa (pierwotna) charakterystyka chorych we włączonych badaniach obejmowała chorych z hipercholesterolemią rodzinną, przy czym nie odpowiadała bezpośrednio kryteriom LDL-C ≥ 160 mg/dl (oraz 100% leczeniu statynami i ezetymibem przed i w trakcie badania). Wyniki przedstawiano dla populacji zgodnych z protokołami badań.

Diagram wg QUOROM³⁴/PRISMA³⁵ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdz. 4.1 na Ryc. 2.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 14.2

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

McDonagh 2016

Celem przeglądu systematycznego McDonagh 2016 było porównania korzyści i ujemnych stron związanych ze stosowaniem dwóch inhibitorów PCSK9 – alirokumabu i ewolokumabu. Bazy Ovid MEDLINE, *Cochrane Library*, SCOPUS i ClinicalTrials.gov celem odnalezienia randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*) dla ewolokumabu lub alirokumabu z odpowiednimi komparatorami opublikowane do września 2015 r. Konsultowano się również z producentami leków. Do przeglądu włączono 17 badań.

Dwa z włączonych badań dotyczą ewolokumabu stosowanego w HeFH – RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2. Oba badania zostały włączone do niniejszego przeglądu. Wyniki raportowane w przeglądzie różnią się nieco od uzyskanych w niniejszej analizie ze względu na rozbitcie wszystkich wyników na poszczególne dawki i uwzględnienie wyników dotyczących skuteczności ewolokumabu dla dawki 350 mg Q2W niezgodnej z ChPL w przeglądzie McDonagh 2016.

Według autorów przeglądu, na podstawie dwóch 12-tyg. badań (N=499) ocenionych jako rzetelne i o dobrej jakości, można stwierdzić, że ewolokumab w porównaniu z placebo prowadzi do większej redukcji LDL-C u pacjentów z HeFH, którzy w większości stosowali intensywne leczenie statynami w połączeniu z ezetymibem. Stosowanie ewolokumabu skutkowało również większą poprawą w zakresie stężenia HDL-C i brakiem różnic w zakresie bezpieczeństwa (umiarkowana siła dowodów) w porównaniu z placebo – patrz tabela poniżej.

Tab. 8 Ocena skuteczności EVO vs PLA w HeFH – McDonagh 2016.

Liczba badań, liczba pacjentów, horyzont czasowy	Jednoczesna terapia hipolipemizująca (% wysokich dawek), wyjściowe LDL-C	Dawka ewolokumabu	Różnica w zmianie LDL-C	Różnica w zmianie HDL-C	Bezpieczeństwo
2 badania RCT, N=499, 12 tyg.	Statyny o wysokiej intensywności (89,7%) + ezetymib, 150-155 mg/dl	od 140 mg Q2W do 420 mg Q4W	of -44,1% do -61,3% ★★★★	od 6,8% (p<0,010) do 9,2% (95% CI=4,7%-13,7%) ★★★	Brak różnic dotyczących ZN łącznie (55,0%-66,1% vs 43,0%-58,9%; łącznie RR=1,12; 95%CI=0,94-1,33), ciężkich ZN (3,0%-4,0% vs 4,0%-5,0%; łącznie RR=0,81; 95%CI=0,28-2,33) i ZN w miejscu wstrzyknięcia (6,3% vs 3,6%; łącznie RR=0,76; 95%CI=0,76-5,21) ★

Siła dowodów: ★★★★★ = wysoka; ★★★ = umiarkowana; ★★ - niska; ★ - niewystarczająca.

RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); ZN - zdarzenia niepożądane.

W opinii autorów przeglądu, zarówno dla alirokumabu, jak i ewolokumabu istnieją dowody o wysokiej sile świadczące o ich dużym wpływie na poprawę parametrów lipidowych oraz ograniczone dowody dotyczące wpływu leków na zdarzenia sercowo-naczyniowe (data odcięcia wyszukiwania: wrzesień 2015 r.), a siła dowodów różni się dla poszczególnych leków. W przypadku HeFH siła dowodów była większa dla ewolokumabu niż alirokumabu.

Gouni-Berthold 2016

Celem przeglądu systematycznego Gouni-Berthold 2016 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch inhibitorów PCSK9 - alirokumabu i ewolokumabu w leczeniu hipercholesterolemii, na podstawie wyników badań 3 fazy oceniających te dwa leki. W tym celu przeszukano bazy Pubmed i EMBASE. Do przeglądu włączano badania III fazy prowadzone wśród pacjentów z podwyższonym poziomem LDL-C opublikowane pomiędzy 1 stycznia 2005 r. a 20 października 2015 r. Przeszukano również abstrakty konferencyjne opublikowane pomiędzy 16 listopada 2012 r. a 16 listopada 2015 r. z Międzynarodowego Sympozjum nt. Miażdżycy i corocznych kongresów następujących towarzystw: *American College of Cardiology, American Diabetes Association, American Heart Association, European Atherosclerosis Society, European Association for the Study of Diabetes, European Society of Cardiology* i *the National Lipid Association*. Do przeglądu włączono 39 publikacji

opisujących 12 badań klinicznych dotyczących alirokumabu i 9 badań dotyczących ewolokumabu, w których uczestniczyło ponad 10 000 pacjentów oraz 15 opracowań wtórnych.

Do przeglądu włączono 1 badanie dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w leczeniu HeFH, RUTHERFORD-2, którego wyniki przedstawiono w niniejszej analizie (rozdz. 5.2.1 i 6.1). W przeglądzie nie podano dodatkowych wyników nieuwzględnionych w publikacji z badania RUTHERFORD-2.

Li 2017

Celem przeglądu systematycznego Li 2017 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9 w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej. W tym celu przeszukano bazy MEDLINE via Pubmed, EMBASE, *the Cochrane Library*, ClinicalTrials.gov i *Clinical Trial Results* z datą odcięcia 30 listopada 2015 r. bez ograniczeń dotyczących języka. Odnaleziono 8 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PCSK9 (ewolokumabu oraz alirokumabu; N = 1 879) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej.

Dwa z włączonych badań dotyczą ewolokumabu stosowanego w HeFH – RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2. Oba badania zostały włączone do niniejszego przeglądu. W przeglądzie nie podano dodatkowych wyników nieuwzględnionych w publikacji z badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2 (patrz rozdz. 15.4). Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 9 Ocena jakości badań wtórnych w g skali AMSTAR 2.

Domeny	McDonagh 2016	Gouni-Berthold 2016	Li 2017
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Nie	Nie	Nie
Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?*	Nie	Nie	Tak
Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?*	Nie	Nie	Częściowo tak
Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak
Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?*	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Nie	Tak	Częściowo tak

Domeny	McDonagh 2016	Gouni-Berthold 2016	Li 2017
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?*	Częściowo tak	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie
Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?*	Nie	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak
Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syn-tezy dowodów?	Nie	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie
Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?*	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Nie	Nie	Tak
Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?*	Nie	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Nie	Nie	Tak
Ocena ogólna przeglądu:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

* domena krytyczna.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie wyszukiwania badań (30.09.2018 r.) korzystano z programu EndNote. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 41 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu.

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących ewolokumab z wybranym komparatorem, a w przypadku ich braku badań umożliwiających porównanie pośrednie (w przypadku badań dotyczących efektywności praktycznej ewolokumabu analizowano również badania bez grupy kontrolnej).

Ostatecznie zakwalifikowano do analizy 12 publikacji pełnotekstowych, 5 doniesień konferencyjnych, 2 wyniki z rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov i clinicaltrialsregister.eu) i 2 źródła danych nieopublikowanych dostarczone przez Wnioskodawcę, obejmujące:

- 3 randomizowane badania kliniczne (porównania bezpośrednie) włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa;
- 3 badania wtórne (patrz rozdz. 4.1);
- 1 badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej ewolokumabu (patrz rozdz. 7);
- 1 badanie dodatkowe (FOURIER- zostało włączone jak dowody dodatkowe, niezależnie od kryteriów włączenia i wykluczenia z przeglądu - patrz rozdz. 8), tj. badanie wpływ u stosowania ewolokumabu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) przyjmujących statyny;
- 2 dodatkowe dowody naukowe z przedłużonych obserwacji (badanie OSLER - włączone jak dowody dodatkowe, niezależnie od kryteriów włączenia i wykluczenia z przeglądu, patrz rozdz. 8).

Diagram wg QUOROM³⁴/PRISMA,³⁵ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 2.

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

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

Nie odnaleziono specyficznych badań dla bardzo precyzyjnie określonej populacji pod kątem refundacyjnym (z utrzymującym się poziomem LDL-C >160 mg/dl pomimo diety i stosowania maksymalnych [lub maksymalnych tolerowanych] dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem), dlatego do przeglądu włączono badania prowadzone bez ograniczeń, w pełnej populacji chorych z HeFH (lub badania, w których większość pacjentów miała HeFH, tj. ponad 70%) leczonych terapią obniżającą stężenie lipidów (bez ograniczania się do terapii dodanej w postaci statyn i ezetymibu do interwencji/komparatora). Wyodrębniono również wyniki dla subpopulacji odpowiadającej chorym z utrzymującym się poziomem LDL-C >160 mg/dl na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę przedstawionych we wcześniejszym zleceniu (Zlecenie 136/2015) i zweryfikowanym przez AOTM (dotyczy zmiany poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w badaniu RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 – patrz rozdz. 5.1.1.1).³⁶

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu w porównaniu z placebo i/lub z LDL-aferezą (2 badania III fazy i jedno badanie II fazy) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej;³

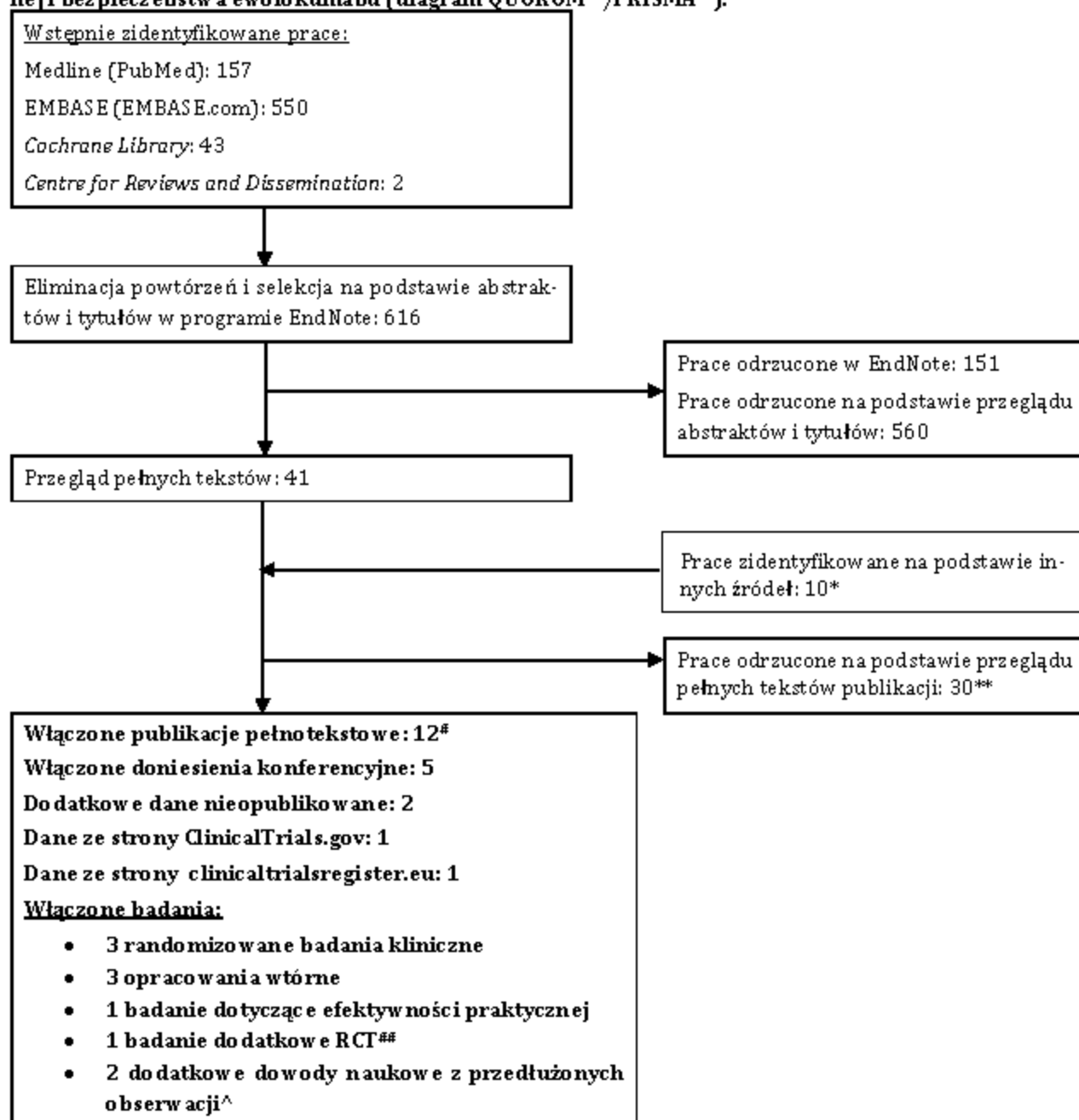
- 1) porównanie EVO vs PLA (badania dostępne w postaci pełnotekstowych publikacji):
 - RUTHERFORD-1 (badanie II fazy): porównanie EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z HeFH stosujących STA (statyna) +/- EZE (ezetymib)⁴;
 - RUTHERFORD-2 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg QM z PLA u pacjentów z HeFH stosujących jednocześnie STA +/- EZE;
- 2) porównanie dodatkowe EVO vs LA (badanie dostępne w postaci plakatu konferencyjnego oraz wyników ze strony internetowej ClinicalTrials.gov i clinicaltrialsregister.eu):
 - Baum 2017 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W u pacjentów stosujących LDL-aferezę ≥ 3 mies. przed włączeniem do badania (82% chorych miało HeFH) z kontynuacją LDL-aferezy.

Ponadto do analizy włączono 3 badania wtórne, 1 badanie oceniające skuteczność praktyczną ewolokumabu, 3 dodatkowe dowody naukowe (badanie FOURIER i analiza badań OSLER-1 i OSLER-2 w HeFH) oraz dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę: [REDACTED]

³ Przedstawiono jedynie porównania będące przedmiotem analizy, tj. spełniające następujące warunki: dawka zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego ewolokumabu, odpowiedni komparator i odpowiednia terapia towarzysząca.

⁴ ezetymib w obu badaniach stosowany był w dawce 10 mg QD.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ewolokumabu (diagram QUOROM³⁴/PRISMA³⁵).



* dodatkowe dowody naukowe (5 publikacji), dane z ClinicalTrials.gov, dane z clinicaltrialsregister.eu, abstrakt Baum 2017 [redacted] dostarczone przez Wnioskodawcę.

** 1 - abstrakt konferencyjny bez dodatkowych istotnych wyników, 1 - badanie interwencyjne nierandomizowane, 2 - niewłaściwa populacja, 1 - dostępny jedynie protokół (brak wyników), 4 - brak cech przeglądu systematycznego; 17 - brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla EVO/EVO w leczeniu HeFH; 4 <20 pacjentów leczonych EVO/EVO w FH;

[#] w tym 6 publikacji dotyczy dowodów naukowych włączonych jak dowody dodatkowe, niezależnie od kryteriów włączenia i wykluczenia z przeglądu (patrz rozdz. 8);

^{**} badanie FOURIER - włączone jak dowody dodatkowe, niezależnie od kryteriów włączenia i wykluczenia z przeglądu (patrz rozdz. 8);

^ badania OSLER - włączone jak dowody dodatkowe, niezależnie od kryteriów włączenia i wykluczenia z przeglądu (patrz rozdz. 8).

4.2.1 Porównanie z placebo

Do przeglądu włączono 2 randomizowane badania kliniczne pozwalające ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej po nieskuteczności dotychczasowego leczenia w porównaniu z placebo:

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

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

4.2.1.1 Metodyka badań pierwotnych

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

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

Chorych podzielono w zależności od stosowania ezetymibu i randomizowano warstwowo do grupy STA + EVO +/- EZE lub STA + PLA +/-EZE. Ponad 85% chorych w badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 przyjmowała przez cały okres trwania badań dawki statyn o wysokiej intensywności działania, a 64% chorych otrzymywała ezetymib.

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

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

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

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

Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.

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

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

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

Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania (porównanie z placebo) – c.d.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
RUTHERFORD-1	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen Inc.	nie, (FAS*)	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak
RUTHERFORD-2	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen Inc.	nie, (FAS*)	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>)	tak

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

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

4.2.1.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 została oceniona za pomocą metody Cochrane.³²

Metodyka badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych we wszystkich domenach skali Cochrane.

Zestawienie oceny jakości badań wg skali Cochrane przedstawia poniższa tabela.

Arkusze oceny badania wg skali Cochrane (na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.) przedstawiono w rozdz. 14.1.

Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane – badanie RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
RUTHERFORD-1	niskie*	niskie*	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RUTHERFORD-2	niskie**	niskie**	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

* Randomizacja warstwowa przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej – stratyfikacja względem stężenia LDL-C (poniżej lub powyżej 3,4 mmol/l [130 mg/dl] vs. \geq 3,4 mmol/l) i przyjmowania bądź nie przyjmowania ezetymibu podczas włączania do badania; ** randomizacja warstwowa za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej – stratyfikacja względem stężenia LDL-C (poniżej lub powyżej 4,1 mmol/l) i przyjmowania lub nieprzyjmowania ezetymibu podczas włączania do badania.

4.2.1.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

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

Tab. 13. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne (porównanie z placebo).

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

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none">• cukrzyca typu 1 lub nowo zdiagnozowana lub nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina A1c >8,5%)• niekontrolowane nadciśnienie zdefiniowane jako ciśnienie skurczowe >160 mm Hg lub rozkurczowe >100 mmHg; poziom hormonu tyreotropowego <1× dolnego limitu normy lub >1,5× górnej granicy normy• poziom hormonu tyreotropowego <1× dolnego limitu normy lub >1,5× górnej granicy normy• średnie do ciężkich zaburzenie czynności nerek - współczynnik przesączania kłębuszkowego <30 mL/min/1,73 m²• czynna choroba wątroby - aktywność aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej > 2× górnej granicy normy• aktywność kinazy kreatynowej >3× górnej granicy normy• wcześniejszy udział w badaniu z inhibitorami PCSK9

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

4.2.1.4 Charakterystyka populacji

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

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

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

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

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

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (porównanie z placebo), cz. 1.

Badanie, grupa	Liczba- ność popula- cji, N	Wiek, śred- nia (SD), lata	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna/ Afroame- rykanie, n (%)	Rasa azja- tycka, n (%)	Inna rasa, n (%)	Choroba niedo- krwienna serca, n (%)	Palenie pa- pirosów, n (%)	Choroba niedo- krwienna serca w ro- dzinie, n (%)	Rozpozna- nie HeFH defini- tywne
RUTHERFORD-1								*		**	***
STA +/-EZE +EVO 420 mg Q4W	56	51,8 (13,0)	35 (62,5)	52 (92,9)	1 (1,8)	3 (5,4)	0 (0,0)	14 (25,0)	11 (19,6)	36 (64,3)	45 (80,4)
STA +/-EZE +PLA Q4W	56	49,3 (11,3)	24 (42,9)	48 (85,7)	0 (0,0)	3 (5,4)	5 (8,9)	10 (17,9)	8 (14,3)	33 (58,9)	41 (73,2)
RUTHERFORD-2				†							††
STA +/-EZE +EVO 140 mg Q2W	110	52,6 (12,3)	66 (60,0)	bd	bd	bd	bd	38 (34,5)	bd	bd	bd
STA +/-EZE +EVO 420 mg QM	110	51,9 (12,0)	64 (58,2)	bd	bd	bd	bd	39 (35,4)	bd	bd	bd
STA +/-EZE +PLA Q2W	54	51,1 (14,2)	29 (53,7)	bd	bd	bd	bd	16 (29,6)	bd	bd	bd
STA +/-EZE +PLA QM	55	46,8 (12,1)	31 (56,4)	bd	bd	bd	bd	10 (18,2)	bd	bd	bd

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

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

Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (porównanie z placebo) – cz. 2.

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

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy w danym wskazaniu.

* zdefiniowane jako symwastatyna 80 mg raz dziennie (6,6%), atorwastatyna ≥ 40 mg raz dziennie (31,1%), rozuwastatyna ≥ 20 mg raz dziennie (40,7%) lub jakakolwiek inna statyna lub niższa dawka statyny w połączeniu z ezetymibem; ** czynnik stratyfikacyjny podczas randomizacji; *** obliczone według wzoru Friedewalda; † wszyscy pacjenci przyjmowali statyny, a 289 z 331 (87%) przyjmowało dawki o wysokiej aktywności – symwastatyna 80 mg raz dziennie, atorwastatyna ≥ 40 mg raz dziennie, rozuwastatyna ≥ 20 mg raz dziennie lub niższe dawki statyn w połączeniu z ezetymibem; †† 204 z 331 pacjentów (62%) przyjmowało ezetymib; § LDL-C $\geq 4,1$ mmol/l; §§ wyznaczone metodą złożoną – ustalone z wzoru Friedewalda lub z użyciem ultrawirowania, jeśli obliczony poziom LDL-C był $\leq 1,0$ mmol/l albo stężenie triglicerydów było $\geq 4,5$ mmol/l; ‡ przedstawione jako mediana (rozstęp kw artylony).

4.2.1.5 Zestawienie punktów końcowych

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

W badaniach RUTHERFORD pierwszorzędowym punktem końcowym była % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych.

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych (porównanie z placebo).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
RUTHERFORD-1	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu* 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana bezwzględna stężenia LDL-C zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 12 tygodniu stężenie ApoB w 12 tygodniu zmiana stosunku całkowitego cholesterolu do nie-HDL-C w 12 tygodniu zmiana stosunku ApoB/Apo1 w 12 tygodniu ocena bezpieczeństwa i tolerancji na leczenie (występowanie zdarzeń niepożądanych, ocena czynności życiowych, wyniki badań laboratoryjnych i występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi) częstotliwość zweryfikowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych zmiany bezwzględne i procentowe uzyskane na wszystkich wizytach dla wszystkich parametrów lipidowych (LDL-C, cholesterol całkowity, nie-HDL-C, ApoB, stosunek całkowity cholesterol/HDL-C, stosunek ApoB/Apo1, triglicerydy, Lp(a) i hsCRP)**
RUTHERFORD-2	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu** średnia zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w tygodniach 10 i 12** 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana bezwzględna stężenia LDL-C odsetek pacjentów osiagających LDL-C <1,8 mmol/l zmiana stężeń innych lipidów, alipoprotein i wysoko czułego białka C-reaktywnego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane wzrost aktywności kinazy kreatynowej i enzymów wątrobowych obecność przeciwciał skierowanych przeciw ewolokumabowi ustalone zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

4.2.1.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

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

Odsetek chorych, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgónów przedstawiono w rozdziale 6.1. Przyczyny wykluczenia chorych z badań zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Chorzy, którzy nie ukończyli badania (porównanie z placebo), n (%).

Badanie, grupa	N*	Wycofanie zgody po rozpoczęciu leczenia	Nieprze- strzeżenie protokołu, n (%)	Utrata z ob- serwacji, n (%)	Zdarzenia niepożą- dane, n (%)	Inne przy- czyny	Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie
RUTHERFORD-1							
STA +/-EZE +EVO 420 mg Q4W	56	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	56 (100,00)
STA +/-EZE +PLA Q4W	56	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	56 (100,00)
RUTHERFORD-2							
STA +/-EZE +EVO 140 mg Q2W	110	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	110 (100,00)
STA +/-EZE +EVO 420 mg QM	110	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	108 (98,2)
STA +/-EZE +PLA Q2W	54	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	53 (98,1)
STA +/-EZE +PLA QM	55	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	54 (98,2)

Przedstawiono jedynie ramiona włączone do analizy w danym wskazaniu.

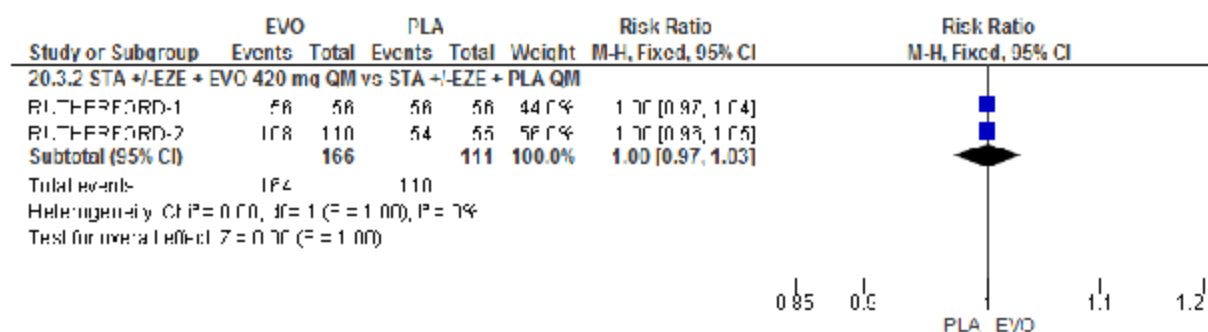
* liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; ** 4 pacjentów z grupy PLA Q2W (7% całej grupy) i 9 pacjentów z grupy EVO Q2W (8% całej grupy) zbyt wcześnie przeszło do przedłużonego badania otwarte go (przed skompletowaniem wszystkich wyników z badania RUTHERFORD-2), ale dane od tych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

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

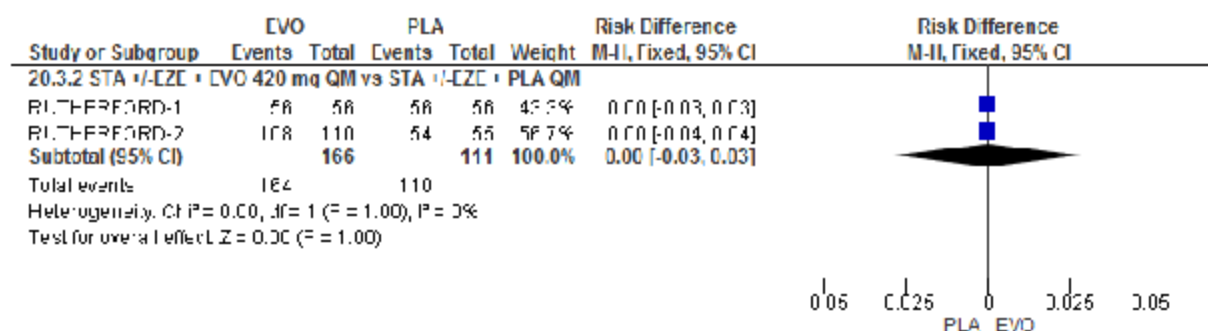
Tab. 18. EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (porównanie z placebo).

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

Ryc. 3. STA +/-EZE + EVO vs STA +/-EZE + PLA – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (porównanie z placebo; RR).



Ryc. 4. STA +/-EZE + EVO vs STA +/-EZE + PLA – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (porównanie z placebo); RD).



4.2.2 Porównanie z LDL-aferezą (komparator dodatkowy)

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne pozwalające ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej po nieskuteczności dotychczasowego leczenia w porównaniu z LDL-aferezą - Baum 2017 - dostępne w postaci plakatu konferencyjnego. Dodatkowo do analizy włączono wyniki z badania Baum 2017 dostępne na stronie internetowej ClinicalTrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu.^{37,38}

Do badania włączono pacjentów stosujących LDL-aferezę i badano skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu (po przerwanej terapii z zastosowaniem LDL-aferezy) w porównaniu z kontynuacją leczenia LDL-aferezą (EVO vs LDL-afereza). **Większość pacjentów włączonych do badania miała heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną** (zgodnie z charakterystyką chorych podaną na plakacie konferencyjnym Baum 2017 82% pacjentów miało hipercholesterolemię rodzinną, przy czym stwierdzenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej stanowiło kryterium wykluczenia z badania).

4.2.2.1 Metodyka badania

Badanie Baum 2017, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w porównaniu z kontynuacją LDL-aferezy, było badaniem randomizowanym. Miało ono charakter wielośrodkowy i międzynarodowy. Do badania włączano pacjentów stosujących regularnie aferezę od ≥ 3 mies. w celu obniżenia poziomu LDL-C. Okres obserwacji w fazie randomizacji, podczas której pacjenci przyjmowali ewolokumab w dawce 140 mg Q2W lub kontynuowali leczenia LDL-aferezą wynosił 6 tyg. Od 6. do 24. tyg. wszyscy pacjenci przyjmowali EVO 140 mg Q2W.

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

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich chorych włączonych do badania.

Charakterystykę badania Baum 2017 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 19. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – Baum 2017.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
Baum 2017	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją otwartą	równoległe	17 ośrodków w Ameryce Płn., Europie i Australii*	39	4 tyg. (faza główna)* + 20 tyg. (faza jednoramienna)**	chorzy stosujący LDL-aferezę ≥ 3 mies. przed włączeniem do badania	<ul style="list-style-type: none"> EVO 140 mg Q2W → EVO 140 mg Q2W LA → EVO 140 mg Q2W

*okres randomizacji EVO vs LDL-afereza; **w szyscy pacjenci otrzymywali EVO 140 mg Q2W

STA - statyna; PLA - placebo; EVO - ewolokumab; Q2W - co 2 tygodnie.

Tab. 20. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – Baum 2017 c.d.

Badanie	Szczegó- łowy protokół	Metody staty- styczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Baum 2017	nie	nieopi- sane	badanie sponsorowane przez Amgen	tak*	H: <i>superiority</i> lub inna**	nie

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

* skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji wszystkich chorych włączonych do badania; ** uniknięcie LDL-aferezy, metoda: Cochran-Mantel-Haenszel; p-value<0,0001.

4.2.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania Baum 2017 została oceniona za pomocą metody Cochrane.³²

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodą Cochrane, w zakresie większości domen metodyka badania Baum 2017 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych lub niejednoznacznych (ze względu na brak wystarczającego opisu procesu randomizacji w aktualnie opublikowanym materiale - tj. plakat na kongresie ESC, Barcelona, 2017). Metodyka badania Baum 2017 charakteryzuje się wysokim ryzykiem błędów systematycznych jedynie w domenach związanych z zaślepieniem (brak zaślepienia w badaniu). Nie zidentyfikowano innych czynników wysokiego lub niejednoznacznego ryzyka błędów systematycznego.

Zestawienie oceny jakości badań wg Cochrane w przedstawia poniższa tabela.

Arkusze oceny badania wg skali Cochrane (na podstawie *Cochrane Handbook*, rozdział 8.) przedstawiono w rozdz. 14.1.

Tab. 21. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane – badanie Baum 2017.

Badanie	Rando- mizacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czyi pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selek- tywne ra- portowa- nie	Inne czynniki
RUTHERFO RD-1	niejed- no- znaczne	niejed- no- znaczne	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie

4.2.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu Baum 2017.

Tab. 22. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badanie Baum 2017.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Baum 2017	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat regularne stosowanie aferezy w celu obniżenia poziomu LDL-C przez co najmniej 3 mies. bezpośrednio przed badaniem poziomu lipidów z celem leczenia LDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) oraz stosowanie LDL-C aferezy przez ≥ 4 tyg. przed wstępnym badaniem poziomu lipidów w regularnym harmonogramie QW lub Q2W i bez zmian typu aferezy stosowanie terapii hipolipemizującej, w tym statyn o wysokiej intensywności (statyny o umiarkowanej intensywności u pacjentów, u których wyższa dawka była nieodpowiednia), chyba że u pacjenta stwierdzono nietolerancję statyn brak zmiany terapii hipolipemizującej (tzn. każdej terapii obniżającej poziom lipidów, w tym rodzaju i częstości aferezy) przez co najmniej 4 tyg. przed badaniem wstępnym; poziom LDL-C przed aferezą wynosił ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) i ≤ 190 mg/dl ($\leq 4,9$ mmol/l) podczas badania wstępnego stężenie triglicerydów na czczo ≤ 400 mg / dL (4,5 mmol / L) podczas badań wstępnych 	<ul style="list-style-type: none"> homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej pominięcie aferezy byłoby medycznie przeciw wskazane lub nieodpowiednie zaprzestanie stosowania aferezy byłoby nieodpowiednie w opinii badacza, nawet jeśli poziom LDL-C jest utrzymywany < 100 mg/dl z zastosowaniem innych terapii zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przeszłone interwencje wieńcowe, pomostowanie tętnic wieńcowych lub udar w ciągu 3 mies. przed randomizacją niekontrolowane nadciśnienie tętnicze

Q2W – co 2 tygodnie; QW – co tydzień.

4.2.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych randomizowanych do badania Baum 2017.

Większość pacjentów włączonych do badania miała heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną (zgodnie z charakterystyką chorych podaną na plakacie konferencyjnym Baum 2017 82% pacjentów miało hipercholesterolemię rodzinną, przy czym stwierdzenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej stanowiło kryterium wykluczenia z badania).

Średni wiek chorych w badaniu Baum 2017 wynosił 62 lata. Mężczyźni stanowili 59% włączonych chorych. 97% populacji stanowili przedstawiciele rasy białej. Początkowa wartość stężenia LDL-C u chorych włączonych do badania Baum 2017 wynosiła średnio 3,9 mmol/l.

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

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 23. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Baum 2017, cz. 1.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Hipercholesterolemia rodzinna (FH), n (%)*	Wiek, średnia (SD), lata	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna/ Afroamerykanie, n (%)	LDL-C \geq 160 mg/dl, n (%)
Baum 2017							
EVO \rightarrow EVO	19	16 (84,2)	65 (8)	10 (52,6)	18 (94,7)	1 (5,3)	8 (42,1)
LA \rightarrow EVO	20	16 (80,0)	60 (10)	13 (65,0)	20 (100,0)	0 (0,0)	9 (45,0)

*Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna stanowiła kryterium wykluczenia z badania.

Tab. 24. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Baum 2017 – cz. 2.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	LDL-C, mmol/l, średnia (SD)	nie-HDL-C, mmol/l, średnia (SD)	współczynnik TC/HDL-C, średnia (SD)	Intensywność terapii statynami*				
					Liczebność, N	wysoka, n (%)	umiarkowana, n (%)	niska, n (%)	brak, n (%)
Baum 2017									
EVO \rightarrow EVO	19	3,9 (0,7)	4,8 (0,7)	5,3 (1,3)	11 (57,9)	10 (52,6)	1 (5,3)	0 (0,0)	8 (42,1)
LA \rightarrow EVO	20	3,9 (0,6)	4,7 (0,8)	5,1 (1,2)	13 (65,0)	7 (35,0)	4 (20,0)	2 (10,0)	7 (35,0)

4.2.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla badania Baum 2017.

W badaniu Baum 2017 pierwszorzędowym punktem końcowym było uniknięcie LDL-aferezy na koniec fazy randomizowanej zdefiniowane jako brak LDL-aferezy w tygodniu 5. lub 6. Kwalifikacja do aferezy w tygodniu 5. lub 6. opierała się na poziomie LDL-C 4 tygodniu.

Jeśli poziom LDL-C wynosił ≥ 100 mg/dl w 4. tyg. pacjent otrzymywał aferezę w tygodniu 5 (pacjenci stosujący aferezę QW przed rozpoczęciem badania) lub 6 (pacjenci stosujący aferezę Q2W przed rozpoczęciem badania). Jeśli poziom LDL-C wynosił < 100 mg/dl w tyg. 4., nie stosowano aferezy w tygodniu 5 i 6, niezależnie od badanej grupy.

Jeśli pacjent ukończył badanie przed 6. tyg. uważano, że nie osiągnął uniknięcia aferezy.

Tab. 25. Zestawienie punktów końcowych badania Baum 2017.³⁷

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Baum 2017	<ul style="list-style-type: none"> uniknięcie LA na koniec fazy randomizacji (tydzień 5 lub 6)* na podstawie osiągnięcia stężenia LDL-C $< 2,6$ mmol/l w tygodniu 4 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa stężenia LDL-C w 4 tygodniu zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 4 tygodniu zmiana stosunku całkowitego cholesterolu do nie-HDL-C w 4 tygodniu <p>Poza tym w badaniu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo leczenia stężenie LDL-C w tyg. 4 i 22 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom LDL-C $< 1,8$ mmol/l (tygodnie 4 i 22) uniknięcie LA na koniec fazy jednoramiennej, w której wszyscy pacjenci przyjmowali ew olokumab (tydz. 23 lub 24)** na podstawie osiągnięcia stężenia LDL-C $< 2,6$ mmol/l w tygodniu 22

* tydzień 5. dla pacjentów stosujących cotygodniowy schemat aferezy i tydzień 6 dla pacjentów stosujących aferezę co 2 tygodnie; ** tydzień 23. dla pacjentów stosujących cotygodniowy schemat aferezy i tydzień 24 dla pacjentów stosujących aferezę co 2 tygodnie.

4.2.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Zgodnie z informacjami podanymi na stronie clinicaltrialsregister.eu wszyscy chorzy ukończyli badanie.

Tab. 26. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%) – zestawienie w wyników.

Badanie	Grupa	N	Przerwanie badania łącznie
Baum 2017	EVO → EVO	19	0 (0)
	LA → EVO	20	0 (0)

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które włączono w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu (dostęp 16.10.2018 r.) przeprowadzonego w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w porównaniu do placebo lub LDL-aferezy w populacji dorosłych chorych z HeFH. Podczas przeszukiwania korzystano ze słowa kluczowego „evolocumab”, a wyniki ograniczono poprzez użycie filtra dla badań zakończonych — otrzymano 33 wyniki w bazie ClinicalTrials.gov i 12 wyników w bazie Clinicaltrialsregister.eu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno nieopublikowane badanie Baum 2017, spełniające kryteria włączenia do analizy (patrz rozdz. 3.1; badanie włączone do analizy na podstawie plakatu konferencyjnego i wyników ze strony internetowej ClinicalTrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu).

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę skuteczności ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg QM/Q4W w leczeniu dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w porównaniu z:

- placebo (kontynuacja dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem) na podstawie badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2;
- LDL-aferezą na podstawie badania Baum 2017⁵.

Zgodnie z polskimi warunkami kontynuacja dalszego leczenia statynami i ezetymibem stanowi główny komparator, a LDL-afereza komparator dodatkowy (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*¹²).

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

W analizie skuteczności uwzględniono:

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

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

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

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach (rozdz. 5) i na wykresach *forest plot* (rozdz.14.7). Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

⁵ 82% pacjentów włączonych do badania Baum 2017 miało heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

5.1 Ewolokumab vs placebo

5.1.1 Zmiana poziomu LDL-C

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

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

Tab. 27. Ocena skuteczności EVO vs PLA – % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.

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

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

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

Tab. 28. Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu LDL-C względem w wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] Publikacja	p Publikacja
Zmiana poziomu LDL-C względem w wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2*	140 mg Q2W	-61,3 (18,7)/110	-2,0 (18,4)/54	-59,30 [-65,32; -53,28]	<0,00001	-59,2 [-65,1; -53,4]	<0,0001
RUTHERFORD-1**	420 mg Q4W	-55,2 (21,7)/56	1,1 (21,7)/56	-56,30 [-64,34; -48,26]	<0,00001	-56,4 [-64,0; -48,8]	<0,001
RUTHERFORD-2*	420 mg QM	-55,7 (23,5)/110	5,5 (24,6)/55	-61,20 [-69,05; -53,35]	<0,00001	-61,3 [-69,0; -53,6]	<0,0001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM/Q4W	na/166	na/111	-58,81 [-64,42; -53,19]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu LDL-C względem w wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, mmol/l							
RUTHERFORD-2*	140 mg Q2W	-2,6 (0,5)/110	-0,2 (0,7)/54	-2,40 [-2,61; -2,19]	<0,00001	-2,4 [-2,7; -2,1]	<0,0001
RUTHERFORD-1**	420 mg Q4W	-2,1 (0,7)/56	0,1 (0,7)/56	-2,20 [-2,46; -1,94]	<0,00001	-2,2 [-2,6; -1,8]	<0,001
RUTHERFORD-2*	420 mg QM	-2,3 (1,1)/110	0,1 (1,1)/55	-2,40 [-2,76; -2,04]	<0,00001	-2,4 [-2,7; -2,0]	<0,0001
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM/Q4W	na/166	na/111	-2,27 [-2,48; -2,06]	<0,00001	na	na

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

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

5.1.1.1 Subpopulacja chorych z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl

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

Tab. 29. Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w zależności od rodzaju terapii do danej w badaniu RUTHERFORD-1.

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

* stężenie LDL-C mierzone przy użyciu techniki ultrawiwrowania.

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

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

[REDACTED]

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

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

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

5.1.1.2 Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C

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

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

Tab. 31. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <1,8 mmol/l (~70 mg/dl) po 10-12 tygodniach obserwacji.

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

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

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

Tab. 32. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (~70 mg/dl) po 12 tygodniach obserwacji								
RUTHERFORD-2*	140 mg Q2W	75/110 (68)	1/54 (2)*	36,82 [5,26; 257,74]	0,0003	0,66 [0,57; 0,76]	<0,00001	2 [2; 2]
RUTHERFORD-1**	420 mg Q4W	36/56 (65)*	0/56 (0)*	73,00 [4,59; 1160,88]	0,002	0,64 [0,52; 0,77]	<0,00001	2 [2; 2]
RUTHERFORD-2*	420 mg QM	69/110 (63)	1/55 (2)*	34,50 [4,92; 241,87]	0,0004	0,61 [0,51; 0,71]	<0,00001	2 [2; 2]
ŁĄCZNIE (I ² =0%)	420 mg QM/Q4W	105/166 (63)	1/111 (1)	45,00 [9,37; 216,05]	<0,00001	0,62 [0,55; 0,70]	<0,00001	2 [2; 2]
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 2,6 mmol/l (~100 mg/dl) po 12 tygodniach obserwacji								
RUTHERFORD-1**	420 mg Q4W	50/56 (89)*	1/56 (2)*	50,00 [7,15; 349,51]	<0,0001	0,88 [0,79; 0,96]	<0,00001	2 [2; 2]

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

**założono liczebność populacji ITT;

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

5.1.2 Inne parametry lipidowe

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

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

Tab. 33. Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu parametrów w lipidowych względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.

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

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

Tab. 34. Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu parametrów w lipidowych względem w wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.

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

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
Zmiana poziomu VLDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-18,6 (53,1)/56	17,0 (53,1)/56	-35,60 [-55,27; -15,93]	0,0004	-35,5 [-54,5; -16,5]	<0,001
Zmiana poziomu ApoB względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-49,8 (17,7)/110	-0,7 (17,2)/54	-49,10 [-54,76; -43,44]	<0,00001	-49,1 [-54,6; -43,6]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-43,3 (19,5)/56	2,9 (19,5)/56	-46,20 [-53,42; -38,98]	<0,00001	-46,2 [-53,1; -39,3]	<0,001
RUTHERFORD-2	420 mg QM	-44,8 (19,3)/110	4,6 (20,1)/55	-49,40 [-55,82; -42,98]	<0,00001	-49,4 [-55,7; -43,1]	<0,0001
ŁĄCZNIK (I ² =0%)	420 mg QM/Q4W	na/166	na/111	-47,99 [-52,79; -43,19]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu ApoA1 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	7,3 (14,4)/110	-1,4 (14,2)/54	8,70 [4,05; 13,35]	0,0002	8,7 [4,1; 13,2]	0,0012
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	10,3 (12,0)/56	8,6 (12,0)/56	1,70 [-2,74; 6,14]	ns	1,7 [-2,6; 6,0]	ns
RUTHERFORD-2	420 mg QM	5,7 (16,6)/110	1,8 (17,4)/55	3,90 [-1,65; 9,45]	ns	3,9 [-1,6; 9,4]	0,0335
ŁĄCZNIK (I ² =0%)	420 mg QM/Q4W	na/166	na/111	2,56 [-0,91; 6,03]	ns	na	na
Zmiana poziomu ApoB/ApoA1 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-52,7 (18,2)/110	1,5 (18,7)/54	-54,20 [-60,24; -48,16]	<0,00001	-54,3 [-60,2; -48,4]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-48,7 (18,7)/56	-4,1 (18,7)/56	-44,60 [-51,53; -37,67]	<0,00001	-44,6 [-51,3; -37,9]	<0,001
RUTHERFORD-2	420 mg QM	-45,3 (25,7)/110	4,2 (27,6)/55	-49,50 [-58,23; -40,77]	<0,00001	-49,6 [-58,1; -41,0]	<0,0001
ŁĄCZNIK (I ² =0%)	420 mg QM/Q4W	na/166	na/111	-46,49 [-51,92; -41,07]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu TG względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-16,1 (26,2)/110	3,5 (25,9)/54	-19,60 [-28,07; -11,13]	<0,00001	-19,6 [-27,9; -11,3]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-10,5 (30,7)/56	9,4 (30,7)/56	-19,90 [-31,27; -8,53]	0,0006	-19,9 [-30,7; -9,1]	<0,001
RUTHERFORD-2	420 mg QM	-5,1 (30,0)/110	6,4 (31,0)/55	-11,50 [-21,43; -1,57]	0,02	-11,6 [-21,4; -1,7]	0,0214
ŁĄCZNIĘ (I ² =16%)	420 mg QM/Q4W	na/166	na/111	-15,13 [-22,61; -7,65]	<0,0001	na	na
Zmiana poziomu Lp(a) względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-22,9 (24,6)/110	8,7 (24,0)/54	-31,60 [-39,48; -23,72]	<0,00001	-31,6 [-39,3; -23,9]	<0,0001
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-27,4 (23,2)/56	4,1 (23,2)/56	-31,50 [-40,09; -22,91]	<0,00001	-31,5 [-39,5; -23,5]	<0,001
RUTHERFORD-2	420 mg QM	-21,6 (23,0)/110	6,7 (23,5)/55	-28,30 [-35,85; -20,75]	<0,00001	-28,2 [-35,6; -20,9]	<0,0001
ŁĄCZNIĘ (I ² =0%)	420 mg QM/Q4W	na/166	na/111	-29,69 [-35,37; -24,02]	<0,00001	na	na
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, %							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-47,3 (31,5)/110	1,7 (27,9)/54	-49,00 [-58,49; -39,51]	<0,00001	bd	bd
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	-37,5 (21,7)/56	5,9 (21,7)/56	-43,40 [-51,44; -35,36]	<0,00001	bd	bd
RUTHERFORD-2	420 mg QM	-13,5 (44,0)/110	2,6 (38,6)/55	-16,10 [-29,20; -3,00]	0,02	bd	bd
ŁĄCZNIĘ (I ² =92%)	420 mg QM/Q4W	na/166	na/111	na	na	na	na
Zmiana poziomu wolnego PCSK9 względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, nmol/l							
RUTHERFORD-2	140 mg Q2W	-2,9 (2,1)/110	-0,1 (1,5)/54	-2,80 [-3,36; -2,24]	<0,00001	bd	bd
RUTHERFORD-1	420 mg Q4W	5,0 (1,5)/56	8,6 (1,5)/56	-3,60 [-4,16; -3,04]	<0,00001	bd	bd

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	PLA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman	WMD [95% CI] publikacja	p publikacja
RUTHERFORD-2	420 mg QM	-1,0 (2,1)/110	0,0 (2,2)/55	-1,0 [-1,70; -0,30]	0,005	bd	bd
ŁĄCZNIK (I ² =97%)	420 mg QM/Q4W	na/166	na/111	na	na	na	na

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

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

Tab. 35. Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.

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

5.2 Ewolokumab vs LDL-afereza

5.2.1 Uniknięcie zabiegu LDL-aferezy

Odsetek chorych, u których uniknięto zabiegu LDL-aferezy po 5 lub 6 tyg. badania Baum 2017 na podstawie oceny po 4 tyg. fazy randomizowanej (patrz rozdz. 4.2.2.5), był istotnie statystycznie większy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W w porównaniu do grupy kontynuującej stosowanie LDL-aferezy — 84% (16/19) vs 10% (2/20).

Tab. 36. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy uniknęli LDL-aferezy po 5 lub 6 tygodniach.*

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)*	LA, n/N (%)*	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Baum 2017	140 mg Q2W	16/19 (84)	2/20 (10)	8,42 [2,23; 31,81]	0,002	0,74 [0,53; 0,95]	<0,00001	2 [2; 2]

* na podstawie oceny po 5-6 tygodniach badania; tydzień 5. dla pacjentów stosujących cotygodniowy schemat aferezy i tydzień 6 dla pacjentów stosujących aferezę co 2 tygodnie.

Odsetek pacjentów, którzy uniknęli LDL-aferezy po ukończeniu fazy jednoramiennej badania Baum 2017 (23 lub 24 tyg.) utrzymywał się na wysokim poziomie i wynosił 79% (15/19) u pacjentów przyjmujących przez 4 tyg. ewolokumab i kontynuujących leczenie przez dalszą część badania i 75% (15/20) u pacjentów stosujących przez 4 tyg. LDL-aferezę, a następnie ewolokumab.

5.2.2 Parametry lipidowe

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C, nie-HDL-C i TC/HDL-C względem wartości początkowych po 4 tygodniach fazy randomizowanej w porównaniu do kontynuacji stosowania LDL-aferezy - patrz tabela poniżej.

Tab. 37. Ocena skuteczności EVO vs LA – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 4 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, średnia (SD)/N	LA, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman
Zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) względem wartości początkowej po 4 tygodniach obserwacji					
Baum 2017	140 mg Q2W	-50,13 (17,6)/19	2,61 (17,5)/20	-52,74 [-63,83; -41,65]	<0,00001
Zmiana poziomu nie-HDL-C względem wartości początkowych po 4 tygodniach obserwacji, %					
Baum 2017	140 mg Q2W	-44,58 (14,6)/19	1,80 (14,7)/20	-46,38 [-55,57; -37,19]	<0,00001
Zmiana poziomu TC/HDL-C względem wartości początkowych po 4 tygodniach obserwacji, %					
Baum 2017	140 mg Q2W	-35,65 (11,6)/19	0,15 (11,9)/20	-35,80 [-43,17; -28,43]	<0,00001

Zmiana poziomu LDL-C po 22 tyg. badania Baum 2017 utrzymywała się na wysokim poziomie i wyniosła średnio -53% u pacjentów przyjmujących przez 4 tyg. ewolokumab i kontynuujących leczenie przez dalszą część badania oraz u pacjentów stosujących przez 4 tyg. LDL-aferezę, a następnie ewolokumab.

5.2.2.1 Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C

Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (~70 mg/dl) po 4 tygodniach fazy randomizowanej był istotnie statystycznie większy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W w porównaniu do grupy LDL-aferezy — 53% (10/19) vs 0% (0/20).

Tab. 38. Ocena skuteczności EVO vs LA – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <1,8 mmol/l (~70 mg/dl) po 4 tygodniach obserwacji.

Badanie	Dawkowanie EVO	EVO, n/N (%)	LA, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Baum 2017	140 mg Q2W	10/19 (53)	0/20 (0)	22,05 [1,38; 351,96]	0,03	0,53 [0,30; 0,75]	<0,0001	2 [2;4]

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 22 tyg. badania Baum 2017 utrzymywał się na wysokim poziomie i wynosił 63% (12/19) u pacjentów przyjmujących przez 4 tyg. ewolokumab i kontynuujących leczenie przez dalszą część badania i 50% (10/20) u pacjentów stosujących przez 4 tyg. LDL-aferezę, a następnie ewolokumab.

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę bezpieczeństwa ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg QM/Q4W w leczeniu dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w porównaniu z:

- placebo (kontynuacja dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem) na podstawie badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2;
- LDL-aferezą na podstawie badania Baum 2017.

Zgodnie z polskimi warunkami kontynuacja dalszego leczenia statynami i ezetymibem stanowi główny komparator, a LDL-afereza komparator dodatkowy (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*¹²).

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

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹²

Wszystkie włączone do analizy badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu chorych z hipercholesterolemią były badaniami randomizowanymi, a badania RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zgony,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia,
- inne zdarzenia niepożądane.

W ramach niniejszej analizy bezpieczeństwa, wykonanej na podstawie badań RCT porównujących ewolokumab z placebo i ewolokumab z LDL-aferezą, istotność statystyczną oceniano na podstawie parametru RR. Należy pamiętać, że w każdej analizie statystycznej niektóre punkty końcowe będą występować częściej w jednym z ramion niż w pozostałych. Większa częstość występowania zdarzenia bez uzyskania różnicy na poziomie istotności statystycznej w jednym z badań nie stanowi sygnału o różnicy w profilu bezpieczeństwa, dlatego zdarzenia takie nie zostały przedstawione w części opisowej.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach (patrz rozdz. 6.1 i 6.2) oraz na wykresach *forest plot* (patrz rozdz. 14.8.). Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

6.1 Ewolokumab vs placebo

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa, zidentyfikowano 2 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z HeFH. Metodologię (patrz rozdz. 4.2 oraz wyniki (patrz poniżej) badań przedstawiono w oparciu o publikacje oraz odnalezione abstrakty konferencyjne (patrz rozdz. 14.2). Do metaanaliz włączano wyniki uzyskane w najdłuższych horyzontach czasowych analizowanych w badaniach.

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

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

Tab. 39. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	37/56 (66,1%)	33/56 (58,9%)	1,12 [0,84; 1,50]	0,07 [-0,11; 0,25]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	124/220 (56,4%)	53/109 (48,6%)	1,16 [0,93; 1,45]	0,08 [-0,04; 0,19]	na
ŁĄCZNIK (I²=0%)		161/276 (58,3%)	86/165 (52,1%)	1,15 [0,96; 1,37]	0,01 [-0,02; 0,04]	na
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	8/56 (14,3%)	6/56 (10,7%)	1,33 [0,49; 3,59]	0,04 [-0,09; 0,16]	na

6.1.2 Zgony

W grupach ewolokumabu i placebo nie raportowano występowania zgonów w czasie trwania badań.

Tab. 40. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zgony.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zgony						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	0/56 (0,0%)	0/56 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	0/109 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
ŁĄCZNIK (I²=na/0%*)		0/276 (0,0%)	0/165 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na

*I² dla odpowiednio RR/RD

6.1.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ew olokumabu i placebo w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie.

Tab. 41. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	0/56 (0,0%)	5,00 [0,25; 101,85]	0,04 [-0,02; 0,09]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	7/220 (3,2%)	5/109 (4,6%)	0,69 [0,23; 2,14]	-0,01 [-0,06; 0,03]	na
ŁĄCZNIK (I ² =33%/45%*)		9/276 (3,3%)	5/165 (3,0%)	0,99 [0,37; 2,68]	0,008 [-0,04; 0,04]	na

*I² dla odpowiednio RR/RD.

6.1.4 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ew olokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Tab. 42. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	1/56 (1,8%)	1,00 [0,06; 15,59]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	0/109 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
ŁĄCZNIE (I²=na/0%*)		1/276 (0,4%)	1/165 (0,6%)	1,00 [0,06; 15,59]	0,00 [-0,02; 0,02]	na

*I² dla odpowiednio RR/RD

6.1.5 Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ew olokumabu i placebo w częstości występowania potencjalnych zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia i bólu w miejscu wstrzyknięcia.

Tab. 43. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Potencjalne zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia						
RUTHERFORD-2	12 tyg.	13/220 (5,9%)	4/109 (3,7%)	1,61 [0,54; 4,82]	0,02 [-0,02; 0,07]	na
Ból w miejscu wstrzyknięcia						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	1/56 (1,8%)	2,00 [0,19; 21,43]	0,02 [-0,04; 0,08]	na

6.1.6 Obecność przeciwciał

W żadnej z grup nie raportowano występowania przeciwciał neutralizujących ani przeciwciał wiążących.

Tab. 44. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – obecność przeciwciał.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Obecność przeciwciał neutralizujących						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	0/56 (0,0%)	0/56 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
ŁĄCZNIK (I²=na/0%#)		0/276 (0,0%)	0/165 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
Obecność przeciwciał wiążących						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	0/56 (0,0%)	0/56 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
ŁĄCZNIK (I²=na/0%#)		0/276 (0,0%)	0/165 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na

#I² dla odpowiednio RR/RD.

6.1.7 Inne zdarzenia niepożądane

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania grypy, zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, biegunki, bólu głowy, bólu pleców, kaszlu, nudności, zapalenia zatok, bólu kończyn, podwyższonego stężenia kinazy kreatynowej ($> 5 \times \text{GGN}$ i $> 10 \times \text{GGN}$) oraz podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych ($> 3 \times \text{GGN}$ i $> 10 \times \text{GGN}$). [REDACTED]

[REDACTED] i nie zostały tak określone w ChPL ewolokumabu.

Wyniki badania RUTHERFORD-2 wskazują na większą częstość występowania stłuczeń w grupie ewolokumabu w porównaniu do grupy placebo, wynik RD osiągnął poziom istotności statystycznej (RR=4,46 [95% CI: 0,57; 34,75], RD=-0,03 [95% CI: ,00003; 0,06], NNH_{12 tyg.}=31 [95% CI: 15; 39 677]). Choć częstość występowania stłuczeń była podwyższona w badaniu RUTHERFORD-2, [REDACTED]

[REDACTED] i nie zostały tak określone w ChPL ewolokumabu.

Tab. 45. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – inne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Grypa						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	4/56 (7,1%)	6/56 (10,7%)	0,67 [0,20; 2,24]	-0,04 [-0,14; 0,07]	na
Zakażenia górnych dróg oddechowych						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	0/56 (0,0%)	5,00 [0,25; 101,85]	0,04 [-0,02; 0,09]	na
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	7/56 (12,5%)	6/56 (10,7%)	1,17 [0,42; 3,25]	0,02 [-0,10; 0,14]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	19/220 (8,6%)	5/109 (4,6%)	1,88 [0,72; 4,91]	0,04 [-0,01; 0,09]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)		26/276 (7,9%)	11/165 (6,6%)	1,54 [0,77; 3,11]	0,03 [-0,02; 0,09]	na
Biegunka						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	3/56 (5,4%)	0,67 [0,12; 3,84]	-0,02 [-0,09; 0,06]	na
Ból głowy						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	3/56 (5,4%)	5/56 (8,9%)	0,60 [0,15; 2,39]	-0,04 [-0,13; 0,06]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	9/220 (4,1%)	4/109 (3,7%)	1,11 [0,35; 3,54]	0,004 [-0,04; 0,05]	na
ŁĄCZNIE (I²=0%)		12/276 (4,3%)	9/165 (5,5%)	0,87 [0,36; 2,08]	-0,01 [-0,05; 0,03]	na
Ból pleców						
RUTHERFORD-2	12 tyg.	8/220 (3,6%)	1/109 (0,9%)	3,96 [0,50; 31,29]	0,03 [-0,003; 0,06]	na
Kaszel						
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/56 (0,0%)	3/56 (5,4%)	0,14 [0,01; 2,70]	-0,05 [-0,12; 0,01]	na
Nudności*						

Badanie	Horyzont	EVO, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	3/56 (5,4%)	0,33 [0,04; 3,11]	-0,04 [-0,10; 0,03]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	8/220 (3,6%)	1/109 (0,9%)	3,96 [0,50; 31,29]	0,03 [-0,003; 0,06]	na
ŁĄCZNIK (I ² =61%/66%#)		9/276 (3,3%)	4/165 (2,4%)	1,19 [0,10; 13,69]	0,003 [-0,006; 0,07]	na
Stłuczenie						
RUTHERFORD-2	12 tyg.	9/220 (4,1%)	1/109 (0,9%)	4,46 [0,57; 34,75]	0,03 [0,00003; 0,06]	31 [15; 39677]
Zapalenie zatok						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	1/56 (1,8%)	1,00 [0,06; 15,59]	0,00 [-0,05; 0,05]	na
Ból kończyn						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	0/56 (0,0%)	3/56 (5,4%)	0,14 [0,01; 2,70]	-0,05 [-0,12; 0,01]	na
Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej > 10 x GGN						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	0/56 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,10]	0,02 [-0,03; 0,07]	na
Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej > 5 x GGN						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	0/56 (0,0%)	5,00 [0,25; 101,85]	0,04 [-0,02; 0,09]	na
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych > 3 x GGN						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	0/56 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,10]	0,02 [-0,03; 0,07]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	0/109 (0,0%)	na	0,00 [-0,01; 0,01]	na
ŁĄCZNIK (I ² =na/0%#)		1/276 (0,4%)	0/165 (0,0%)	3,00 [0,12; 72,10]	-0,001 [-0,01; 0,02]	na
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych > 5 x GGN						
RUTHERFORD-1	12 tyg.	0/56 (0,0%)	0/56 (0,0%)	na	0,00 [-0,03; 0,03]	na
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	2/109 (1,8%)	0,10 [0,00; 2,06]	-0,02 [-0,05; 0,01]	na

ŁĄCZNIE (I ² = na/0%#)	0/276 (0,0%)	2/165 (1,2%)	0,10 [0,00; 2,06]	-0,01 [-0,04; 0,01]	na
-----------------------------------	--------------	--------------	-------------------	---------------------	----

GGN - górna granica normy.

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

6.2 Ewolokumab vs LDL-afereza

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa, zidentyfikowano 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w porównaniu z LDL-aferezą. Metodologię (patrz rozdz. 4.2) oraz wyniki (patrz poniżej) badania przedstawiono w oparciu o odnalezione doniesienie konferencyjne oraz dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov i clinicaltrialsregister.eu (patrz rozdz. 14.4).

W okresie randomizacji, tj. w pierwszym okresie badania (6 tyg.; chorzy leczeni LDL-aferezą lub EVO), **ciężkie zdarzenia niepożądane** raportowano u 0/19 (0,0%) pacjentów w grupie ewolokumabu i u 2/20 (10,0%) pacjentów w grupie LDL-aferezy (w tym niedokrwienie mięśnia sercowego i niewydolność oddechowa).

Zdarzenia niepożądane łącznie w okresie randomizacji raportowano u 10/19 (52,6%) pacjentów w grupie ewolokumabu i u 8/20 (40,0%) pacjentów w grupie LDL-aferezy.

Odsetki pacjentów, u których raportowano zdarzenie niepożądane w fazie jednoramiennej wynosiły 42% (8/19) u pacjentów przyjmujących przez 4 tyg. ewolokumab i kontynuujących leczenie przez dalszą część badania (w tym 2 przypadki ciężkie: zakrzepica żyły środkowej siatkówki i łagodny przerost prostaty) i 30% (6/20) u pacjentów stosujących przez 4 tyg. LDL-aferezę, a następnie ewolokumab.

Tab. 46. Ocena bezpieczeństwa EVO vs LA – zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenia niepożądane	EVO, n/N (%)	LA, n/N (%)	łącznie
Zdarzenia niepożądane w fazie randomizacji			
Łącznie	10/19 (52,6%)	8/20 (40,0%)	na
Ciężkie	0/19 (0,0%)	2/20 (10,0%)*	na
Zdarzenia niepożądane w fazie jednoramiennej			
Łącznie	8/19 (42,1%)	6/20 (30,0%)	14/39 (40,0%)
Ciężkie	2/19 (10,5%)*	0/20 (0,0%)	2/39 (10,0%)

* w tym niedokrwienie mięśnia sercowego i niewydolność oddechowa; ** w tym zakrzepica żyły środkowej siatkówki i łagodny przerost prostaty.

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ewolokumabu u dorosłych chorych z heterogeniczną hipercholesterolemią rodzinną.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia oraz w językach innych niż polski, angielski, niemiecki i francuski, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 11 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM³⁴/PRISMA³⁵, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz.4.2. (spis badań włączonych i wykluczonych z analizy patrz aneks 14.2 i 14.5). Do analizy oceny efektywności praktycznej ewolokumabu włączono 1 badanie — Shah 2017.

Shah 2017

W badaniu Shah 2017 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alirokumabu i ewolokumabu w leczeniu pacjentów z jednego regionalnego ośrodka w Stanach Zjednoczonych z potwierdzoną HeFH i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroby tętnic szyjnych, udar mózgu lub epizod niedokrwienności w wywiadzie, choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca oraz choroba naczyń obwodowych), z suboptymalnym stężeniem LDL-C pomimo stosowania terapii LLT w maksymalnych tolerowanych dawkach po wprowadzeniu inhibitorów PCSK9 do obrotu. W ośrodku tym 72 pacjentów rozpoczęło leczenie alirokumabem lub ewolokumabem (w dawce 140 mg Q2W) na podstawie diagnozy HeFH i/lub choroby układu sercowo-naczyniowego w połączeniu z dotychczas stosowanymi maksymalnymi tolerowanymi dawkami leków hipolipemizujących. Ewolokumabem było leczonych 32 pacjentów, a 24 z nich miało dodatkowo HeFH. Mediana czasu obserwacji chorych wyniosła 24 tyg od rozpoczęcia leczenia. Prospektywnie zbierano dane historyczne i demograficzne, wyniki badań oraz informacje o zdarzeniach niepożądanych.

Tab. 47. Charakterystyka badania Shah 2017.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji*	Populacja i czas obserwacji	Interwencje (N)
Shah 2017	badanie obserwacyjne	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	72 (w tym 32 pacjentów przyjmowało EVO)*	pacjenci przyjmujący EVO lub ALI** (z HeFH i/lub CVD); 24 tyg. (mediana)	<ul style="list-style-type: none"> EVO 140 mg Q4W + SoC ALI 75 mg Q2W + SoC ALI 150 mg Q2W + SoC

Kursywą zaznaczono interwencje, które nie wchodzi w skład analizy z powodu niezgodności komparatora.

*24 pacjentów z HeFH przyjmowało EVO; **Po wprowadzeniu ewolokumabui ALI do obrotu.

ALI - alirokumab; CVD - choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*).

Średnia wieku osób w badaniu Shah 2017 (dla chorych rozpoczynających leczenie alirokumabem lub ewolokumabem) wyniosła 64 lata. Przed rozpoczęciem badania 41 (56,9%) pacjentów było leczonych statynami, ezetymibem i/lub kolesewelamem, a 42 (58,3%) pacjentów nie tolerowało statyn - patrz tabele poniżej.

Tab. 48. Charakterystyka populacji chorych przed rozpoczęciem leczenia alirokumabem lub ewolokumabem w badaniu Shah 2017.

Liczebność populacji, N	Wiek, średnia (SD), lata	Mężczyźni, n (%)	BMI, kg/m ²	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inne rasy, n (%)	HeFH, n (%)	Nietolerancja STA, n (%)
72	64,1 (10)	27 (38)	29,3 (5)	62 (86)	8 (11)	2 (3)	47 (65)	42 (58)

CVD - choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); STA - statyny.

Tab. 49. Leczenie hipolipemizujące pacjentów przed rozpoczęciem leczenia alirokumabem lub ewolokumabem w badaniu Shah 2017.

Liczebność populacji, N	STA (mono), n (%)	STA + EZE, n (%)	STA + COL, n (%)	STA + EZE + COL, n (%)	EZE (mono), n (%)	COL (mono), n (%)	EZE + COL, n (%)	Brak leczenia, n (%)
72	64,1 (10)	27 (38)	29,3 (5)	62 (86)	8 (11)	1 (1)	1 (1)	31(43)

COL - kolesewelam (ang. *colesevelam*); EZE - ezetymib; mono - monoterapia; STA - statyny.

Poniżej zaprezentowano wyniki badania Shah 2017 dla grupy 32 pacjentów leczonych ewolokumabem - 24 (75%) pacjentów leczonych ewolokumabem miało HeFH.

Mediana stężenia LDL-C w grupie pacjentów leczonych ewolokumabem zmniejszyła się ze 165 do 69 mg/dl po 24 tyg. badania ($p < 0,0001$), co wiązało się z redukcją 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego obliczaną kalkulatorem *National institute of health (NIH)*³⁹ o medianę 56% ($p < 0,0001$) i redukcją 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego

obliczaną kalkulatorem *American heart association (AHA)*⁴⁰ o medianę 29% (p <0,0001). Uzyskano również istotne zmiany stężeń TC i TG względem wartości wyjściowych oraz wzrost stężenia HDL-C. Ponadto spośród 32 pacjentów leczonych ewolokumabem u 18 (56%) chorych co najmniej raz w ciągu okresu obserwacji osiągnięto docelowe stężenie LDL-C na poziomie <70 mg/dl – patrz tabele poniżej.

Tab. 50 Zmiany stężeń LDL-C, TC, TG i HDL-C po 24 tyg badania Shah 2017 w grupie osób badanych ewolokumabem.

Parametr	Początkowe, mg/dl	Po okresie obserwacji, mg/dl	Zmiana względna, mg/dl bez-	Zmiana procentowa, %
LDL-C - mediana [Q1; Q3]	165 [143; 211]	69 [46; 109]	-89 [-65; -131] p <0,0001	-63 [-40; -71] p <0,0001
TC - mediana [Q1; Q3]	252 [222; 299]	157 [117; 203]	-86 [-65; -139] p <0,0001	-39 [-26; -52] p <0,0001
TG - mediana [Q1; Q3]	145 [101; 167]	106 [80; 142]	-25 [+4; -52] p = 0,007	-23 [+4; -35] p = 0,009
HDL-C - mediana [Q1; Q3]	56 [45; 68]	58 [47; 75]	+4 [0; +14] p = 0,003	+8 [0; +21] p = 0,003

Tab. 51 Zmiany stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego po 24 tyg badania Shah 2017 w grupie osób badanych ewolokumabem.^{39,40}

Kalkulator	Początkowe, %	Po okresie obserwacji, %	Zmiana względna, % bez-	Zmiana procentowa, %
AHA, mediana [Q1; Q3]	11,5 [4,3; 18,6]	6,7 [2,9; 20,2]	-2,4 [-0,6; -5,7] p <0,0001	-28,7 [-9,1; -52,3] p <0,0001
NIH, mediana [Q1; Q3]	9,6 [17,4; 26,4]	5,3 [8,0; 12,0]	-3,0 [-7,1; -14,7] p <0,0001	-55,5 [-27,9; -66,2] p <0,0001

AHA - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *American heart association*³⁹, NIH - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *National institute of health*.⁴⁰

Tab. 52 Odstetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl wśród chorych leczonych ewolokumabem w ciągu 24 tyg badania Shah 2017.

Grupa	Tylko HeFH n/N (%)	Tylko CVD, n/N (%)	HeFH i CVD, n/N (%)	Łącznie, n/N (%)
Ewolokumab 140 mg Q2W	8/16 (50)	7/8 (88)	3/8 (38)	18/32 (56)

CVD - choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*).

U 10 (31%)/32 pacjentów leczonych ewolokumabem w badaniu Shah 2017 występowały zdarzenia niepożądane – patrz tabela poniżej.

Tab. 53 Występowanie zdarzeń niepożądanych w badaniu Shah 2017 w grupie osób badanych ewolokumabem.

	Ewolokumab 140 mg Q2W, n/N (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie*	10/32 (31%)
Brak zdarzeń niepożądanych	22/32 (69%)

* w tym grypopodobne zapalenie mięśni, infekcje/objawy ze strony układu oddechowego, zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból głowy/zmniejszona zmniejszona sprawność umysłowa/nastroj, pokrzywka/swędzenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, przybranie na wadze i wypadanie włosów.

Aktualizacje badania Shah 2017 w formie abstraktów konferencyjnych (Min 2017, Min 2017b i Schlam 2017) potwierdzają wyniki dotyczące redukcji stężenia LDL-C i ryzyka sercowo-naczyniowego – patrz tabele poniżej. Analizowano w nich wyniki uzyskane przez 107 pacjentów z tego samego ośrodka. 44 pacjentów przyjmowało ewolokumab 140 mg Q2W, z czego 32 (73%) pacjentów miało zdiagnozowany HeFH.

Tab. 54 Zmiany stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego po 24 tyg. badania Shah 2017 w grupie osób badanych ewolokumabem – aktualizacja (abstrakt konferencyjny Schlam 2017⁴¹).^{39,40}

Parametr	Początkowe,	Po okresie obserwacji	Zmiana procentowa
LDL-C - mediana	163 mg/dl	65	-63%; p <0,0001*
ryzyko wg AHA	13,5%	8,4%	-32%; p <0,0001
ryzyko wg NIH, mediana	19,9%	8,5%	-54%; p <0,0001

Ryzyko wg AHA - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *American heart association*³⁹, ryzyko wg NIH - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *National institute of health*.⁴⁰

*. 59% według Min 2017b⁴².

Tab. 55 Odstetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl wśród chorych leczonych ewolokumabem w ciągu 24 tyg. badania Shah 2017 – aktualizacja (abstrakt konferencyjny Min 2017⁴³).

Grupa	Tylko HeFH n/N (%)	Tylko CVD, n/N (%)	HeFH i CVD, n/N (%)	Łącznie, n/N (%)
Ewolokumab 140 mg Q2W	12/22 (55)	11/12 (92)	5/10 (50)	18/32 (64)

Ocena jakości badania włączonego do analizy efektywności praktycznej

Badanie Shah 2017 oceniano w skali NOS (patrz aneks 14.3). Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 9. Badanie odznaczało się umiarkowanie wysoką jakością (7 punktów).

Tab. 56. Ocena jakości badania Shah 2017 wg skali NOS.

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)
Shah 2017	pacjenci z CVD lub HeFH leczeni ewolokumabem lub alirokumabem w 1 ośrodku w Stanach Zjednoczonych (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	dane z ośrodka klinicznego gromadzone prospektywnie (a*)	tak (a*)	brak wystarczających danych	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak, mediana okresu obserwacji 24 tyg. (HC) (a*)	tak (a*)

CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*).

8 Dodatkowe dowody skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu

8.1 Wpływ ewolokumabu na zdarzenia sercowo-naczyniowe – badanie FOURIER

Badanie FOURIER było międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, którego głównym celem było zbadanie wpływu stosowania ewolokumabu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Do badania włączono 27 561 pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) przyjmujących statyny. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej ewolokumab (140 mg Q2W lub 420 mg QM) lub odpowiadające placebo. Do głównego pierwszorzędowego punktu końcowego zaliczało się wystąpienie: zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacji wieńcowej. Do głównego drugorzędowego punktu końcowego zaliczało się wystąpienie: zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2,2 lata.

Danych z badań FOURIER nie uwzględniono w głównej części analizy bezpieczeństwa ze względu na odmienną populację chorych (do badania FOURIER włączano chorych z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl).

Tab. 57. Charakterystyka badania FOURIER.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba lokalizacji ośrodków	Liczba populacji*	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
FOURIER	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	1242 ośrodki w 49 krajach	27 564	2,2 lata (mediana)	chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • STA + EVO 140 mg Q2W lub 420 mg QM • STA + PLA

EVO - ewolokumab; STA - statyna; PLA - placebo; Q2W - co 2 tygodnie; QM - co miesiąc.

Tab. 58. Charakterystyka badania FOURIER – c.d.

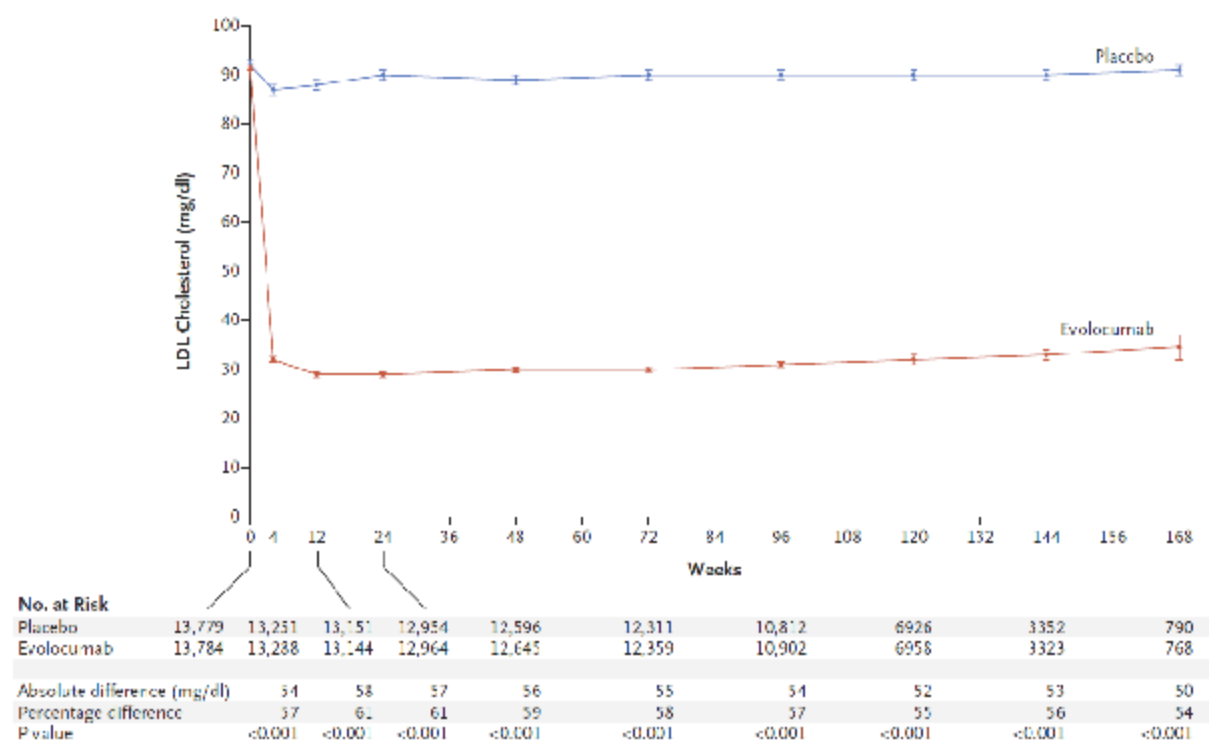
Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
FOURIER	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Amgen	tak	H: brak opisu (domyślnie <i>superiority*</i>)	nie

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); * EVO + STA vs PLA + STA.

8.1.1 Parametry lipidowe

Mediana stężenia LDL-C na początku badania wynosiła 92 mg/dl [IQR: 80; 109]. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Sabatine 2017⁴⁴ po 48 tyg. badania FOURIER średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C w grupie ew olokumabu w porównaniu z placebo wyniosła 59% [95%CI: 58; 60; p<0,001], średnia bezwzględna redukcji wynosiła 56 mg/dl [95%CI: 55; 57; p<0,001], a mediana stężenia LDL-C 30 mg/dl [IQR: 19; 46]. Redukcja stężenia LDL-C utrzymywała się w czasie trwania badania – patrz wykres poniżej.

Ryc. 5 Zmiana stężenia LDL-C w czasie trwania badania FOURIER.

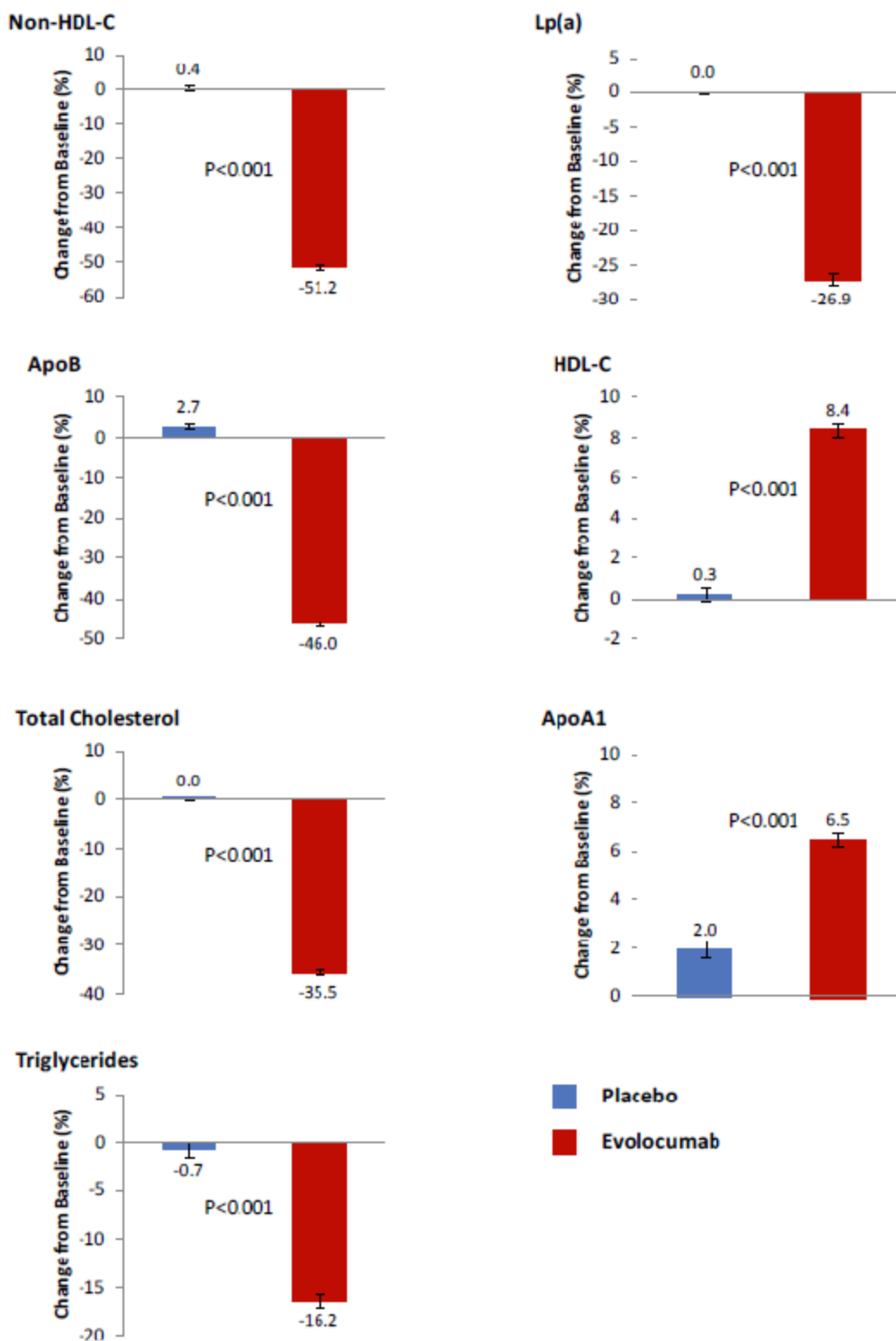


Pokazano mediany dla obu grup w badaniu. Słupki błędów wskazują 95% przedziały ufności. Pod wykresem znajdują się bezwzględne i procentowe redukcje stężenia LDL-C dla grupy ew olokumabu w porównaniu z grupą placebo średnie lub obliczone metodą najmniejszych kwadratów (szczegóły w sekcji *Methods* w dodatku do publikacji Sabatine 2017).

Po 48 tyg. badania FOURIER stężenie LDL-C zostało obniżone do ≤ 70 mg/dl u 87% pacjentów z grupy pacjentów przyjmujących ewolokumab w porównaniu z 18% w grupie placebo. Stężenie LDL-C ≤ 40 mg/dl osiągnięto u 67% vs 0,5%, a stężenie LDL-C ≤ 25 mg/dl u 42% vs 0,1% dla porównania ewolokumabu vs placebo.

Ewolokumab podobnie obniżał stężenia innych aterogennych lipidów (nie-HDL-C, ApoB, Lp(a), TG i TC oraz podwyższał stężenia HDL-C i ApoA1 ($P < 0,001$ dla każdego parametru w porównaniu z placebo - patrz wykresy poniżej).

Ryc. 6 Zmiana stężeń pozostałych parametrów lipidowych po 48 tyg. badania FOURIER.



Na wykresach znajdują się średnie zmiany po 48 tyg. badania FOURIER, za wyjątkiem triglicerydów i LP(a), dla których wskazano mediany zmian. Słupki błędów wskazują 95% przedziały ufności.

8.1.2 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W lub 420 mg QM w porównaniu do grupy placebo.

Stosowanie ewolokumabu wiązało się również z istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono główny drugorzędowy punkt końcowy (zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar) w porównaniu z placebo.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki w postaci HR (hazard względny, ang. *hazard ratio*) w oparciu o publikację Sabatine 2017⁴⁴.

Tab. 59. Ocena skuteczności EVO vs PLA. Pierwszorzędowy i drugorzędowy PK (badanie FOURIER).

Punkt końcowy	HR [95% CI]	p
Pierwszorzędowy złożony PK	0,85 [0,79; 0,92]	<0,001
Drugorzędowy złożony PK	0,80 [0,73; 0,88]	<0,001

Pojedyncze zdarzenia niepożądane stanowiły eksploracyjne punkty końcowe. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, i zgonów z innych powodów, a także hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej i zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca w grupie ewolokumabu i placebo. Stosowanie ewolokumabu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których raportowano udar, rewaskularyzację wieńcową, udar niedokrwienny lub przejściowy napad niedokrwienny oraz złożony punkt końcowy *The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (CTTC; zgon związany z chorobą wieńcową, zawał mięśnia sercowego, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa) w porównaniu z placebo.

Tab. 60. Ocena skuteczności EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane ogółem (badania FOURIER).

Punkt końcowy	EVO, N=13 784, n (%)	PLA, N=1 489, n (%)	RR [95% CI]	p*	RD [95% CI]	p*	NNT [95% CI]
Główne punkty końcowe							
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa)	1344 (9,8%)	1563 (11,3%)	0,86 (0,80; 0,92)	<0,0001	-0,02 (-0,02; -0,01)	<0,0001	63 [44; 116]
Główny drugorzędowy złożony punkt końcowy (zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar)	816 (5,9%)	1013 (7,4%)	0,81 (0,74; 0,88)	<0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01)	<0,0001	70 [50; 119]
Inne punkty końcowe							
Zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych	251 (1,8%)	240 (1,7%)	1,05 (0,88; 1,25)	na	0,001 (-0,002; 0,004)	na	na
z powodu zawału mięśnia sercowego	25 (0,2%)	30 (0,2%)	0,83 (0,49; 1,42)	na	-0,0004 (-0,001; 0,0007)	na	na
z powodu udaru	31 (0,2%)	33 (0,2%)	0,94 (0,58; 1,53)	na	-0,0001 (-0,001; 0,001)	na	na
inne zgony z powodów sercowo-naczyniowych	195 (1,4%)	177 (1,3%)	1,10 (0,90; 1,35)	na	0,001 (-0,001; 0,004)	na	na
Zgon z innych powodów	444 (3,2%)	426 (3,1%)	1,04 (0,91; 1,19)	na	0,001 (-0,003; 0,005)	na	na
Zawał mięśnia sercowego	468 (3,4%)	639 (4,6%)	0,73 (0,65; 0,82)	<0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01)	<0,0001	81 [59; 129]
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	236 (1,7%)	239 (1,7%)	0,99 (0,83; 1,18)	na	-0,0002 (-0,003; 0,003)	na	na

Punkt końcowy	EVO, N=13 784, n (%)	PLA, N=1 489, n (%)	RR [95% CI]	p*	RD [95% CI]	p*	NNT [95% CI]
Udar	207 (1,5%)	262 (1,9%)	0,79 (0,66; 0,95)	0,01	-0,004 (-0,007; -0,0009)	0,01	251 [142; 1061]
nie dokrwienny	171 (1,2%)	226 (1,6%)	0,76 (0,62; 0,92)	0,006	-0,004 (-0,007; -0,001)	0,005	251 [147; 846]
krwotoczny	29 (0,2%)	25 (0,2%)	1,16 (0,68; 1,98)	na	0,0003 (-0,0008; 0,001)	na	na
nieznany	13 (0,1%)	14 (0,1%)	0,93 (0,44; 1,97)	na	-0,0001 (-0,0008; 0,0007)	na	na
Rewaskularyzacja wieńcowa	759 (5,5%)	965 (7%)	0,79 (0,72; 0,86)	<0,0001	-0,02 (-0,02; -0,009)	<0,0001	67 [49; 109]
pilna	403 (2,9%)	547 (4%)	0,74 (0,65; 0,84)	<0,0001	-0,01 (-0,01; -0,01)	<0,0001	96 [68; 163]
planowa	420 (3%)	504 (3,7%)	0,83 (0,73; 0,95)	0,0049	-0,006 (-0,01; -0,002)	na	na
Zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca	402 (2,9%)	408 (3%)	0,99 (0,86; 1,13)	na	-0,0004 (-0,004; 0,004)	na	na
Udar nie dokrwienny lub przejściowy na pad nie dokrwienny	229 (1,7%)	295 (2,1%)	0,78 (0,65; 0,92)	0,004	-0,005 (-0,008; -0,002)	0,004	209 [125; 637]
Złożony punkt końcowy CTTC**	1271 (9,2%)	1512 (11%)	0,84 (0,78; 0,90)	<0,0001	-0,02 (-0,02; -0,01)	<0,0001	58 [41; 97]

CTTC - *the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (zgon związany z chorobą wieńcową, zawał mięśnia sercowego, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa);

* Biorąc pod uwagę hierarchiczny charakter badań statystycznych, wartości P dla pierwotnych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należy uznać za znaczące, a wszystkie pozostałe wartości P należy uznać za eksploracyjne.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Sabatine 2017⁴⁴ wielkość redukcji ryzyka w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego rosła z czasem od 12% [95%CI: 3;20] w pierwszym roku do 19% [95% CI: 11;27] po pierwszym roku badania.

Podobnie w przypadku głównego drugorzędowego punktu końcowego redukcja ryzyka wzrosła z 16% [95%CI: 4;26] w pierwszym roku do 25% [95% CI: 15;34] po pierwszym roku badania.

8.1.3 Analiza bezpieczeństwa

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych uważanych za związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia, reakcji alergicznych, zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami, rhabdomyolizy, katarakty, rozpoznania nowych przypadków cukrzycy, zdarzeń neurokognitywnych, oraz podwyższonego poziomu aminotransferaz >3 GGN i podwyższonego poziomu kinazy kreatynowej >5 GGN.

Wyniki badania FOURIER wskazują na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia w grupie ewolokumabu w porównaniu do grupy placebo (RR=1,35 [95% CI: 1,14; 1,61], RD=0,01 [95% CI: ,002; 0,01], NNH=179 [95% CI: 113; 420]). Zgodnie z danymi z publikacji Sabatine 2017 większość z tych zdarzeń (ok. 90%) w każdej z grup została sklasyfikowana jako łagodne, a tylko 0,1% pacjentów w każdej z grup przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia.

Tab. 61. Ocena skuteczności EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane o gótem (badania FOURIER).

Badanie	EVO, N= 13 784, n (%)	PLA, N=1 489, n (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane					
Łącznie	10664 (77,4%)/13769	10644 (77,4%)/13756	1,00 (0,99; 1,01)	0,001 (-0,01; 0,01)	na
Ciężkie	3410 (24,8%)/13769	3404 (24,7%)/13756	1,00 (0,96; 1,04)	0,0002 (-0,01; 0,01)	na
Uważane za związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia	226 (1,6%)/13769	201 (1,5%)/13756	1,12 (0,93; 1,36)	0,002 (-0,001; 0,005)	na
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	296 (2,1%)/13769	219 (1,6%)/13756	1,35 (1,14; 1,61)	0,01 (0,002; 0,01)	179 [113; 420]
Reakcje alergiczne	420 (3,1%)/13769	393 (2,9%)/13756	1,07 (0,93; 1,22)	0,002 (-0,002; 0,01)	na
Zdarzenia związane z mięśniami	682 (5%)/13769	656 (4,8%)/13756	1,04 (0,94; 1,15)	0,002 (-0,003; 0,01)	na
Rabdomioliza	8 (0,1%)/13769	11 (0,1%)/13756	0,73 (0,29; 1,81)	-0,0002 (-0,0008; 0,0004)	na
Katarakta	228 (1,7%)/13769	242 (1,8%)/13756	0,94 (0,79; 1,13)	-0,0001 (-0,004; 0,0002)	na
Rozpoznanie nowego przypadku cukrzycy	677 (8,1%)/8337	644 (7,7%)/8339	1,05 (0,95; 1,17)	0,004 (-0,004; 0,01)	na
Zdarzenie neurokognitywne	217 (1,6%)/13769	202 (1,5%)/13756	1,07 (0,89; 1,30)	0,001 (-0,002; 0,004)	na
Wyniki badań laboratoryjnych					
Podwyższony poziom aminotransferaz >3 GGN	240 (1,8%)/13543	242 (1,8%)/13523	0,99 (0,83; 1,18)	-0,0002 (-0,003; 0,003)	na
Podwyższony poziom kinazy kreatynowej >5 GGN	95 (0,7%)/13543	99 (0,7%)/13523	0,96 (0,72; 1,27)	-0,0003 (-0,002; 0,002)	na
Obecność przeciwciał					

Badanie	EVO, N= 13 784, n (%)	PLA, N=1 489, n (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Obecność przeciwciał neutralizujących	0 (0,0%)/13543	na	na	na	na
Obecność przeciwciał wiążących	43 (0,3%)/13543	na	na	na	na

8.2 Przedłużone obserwacje OSLER

Badania OSLER były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, kontrolowanymi, otwartymi badaniami klinicznymi z randomizacją obejmującymi chorych, którzy ukończyli 5 badań II fazy (OSLER-1: MENDEL-1, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, RUTHERFORD-1, YUKAWA-1) oraz 7 badań III fazy (OSLER-2: MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2, RUTHERFORD-2, DESCARTES, THOMAS-1, THOMAS-2). Badania OSLER-1 i OSLER-2 były sponsorowane przez firmę Amgen.

W niniejszym podrozdziale przedstawiono zbiorczą analizę pacjentów, którzy ukończyli badania RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 (a więc dotyczące analizowanej populacji chorych z HeFH) przedstawioną w publikacji Hovingh 2017,⁴⁵ a więc chorych z HeFH oraz dodatkowo analizę bezpieczeństwa w całkowitej populacji badania OSLER. Nie przedstawiono wyników dotyczących parametrów skuteczności z badania OSLER dla całkowitych populacji. Należy pamiętać, że badanie OSLER zostało nakierowane na wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

W badaniu OSLER-1 pacjenci przyjmowali ewolokumab w dawce 420 mg QM w skojarzeniu z opieką standardową, natomiast w badaniu OSLER-2 – ewolokumab w dawce 140 mg Q2W lub 420 mg QM w skojarzeniu z opieką standardową. W obu badaniach grupę kontrolną stanowiła opieka standardowa (nie podawano placebo). Skład opieki standardowej był różny w zależności od lokalnych wytycznych dotyczących leczenia podwyższonego poziomu LDL-C. Po upływie okresu randomizowanego, tj. 56 tygodni w badaniu OSLER-1 i 48 tygodni w badaniu OSLER-2, pacjenci przyjmowali ewolokumab w otwartym i nierandomizowanym badaniu klinicznym.

Analiza zbiorcza badań OSLER-1 i OSLER-2 obejmuje 440 pacjentów: 293 pacjentów w grupie ewolokumabu i 151 pacjentów w grupie opieki standardowej, w tym 147 pacjentów w badaniu OSLER-1 i 293 pacjentów w badaniu OSLER-2 (79,8% pacjentów z badań rejestracyjnych w HeFH). Długość trwania badania OSLER-1 wynosiła 52 tyg., a badania OSLER-2 48 tyg.

Danych z badań OSLER nie uwzględniono w głównej części analizy bezpieczeństwa ze względu na odmienną grupę kontrolną (opieka standardowa zamiast placebo lub LDL-aferezy).

Tab. 62. Charakterystyka badań OSLER-1 i OSLER-2 (przedłużone obserwacje badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji*	Czas i schemat obserwacji	Chorzy z badań*	Porównywane interwencje (N)
OSLER-1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	190 ośrodków na całym świecie	1324 (w tym 147 po badaniu RUTHERFORD-1)	52 tyg.	MENDEL-1 LAPLACE(TIMI)-1 GAUSS-1 RUTHERFORD-1 YUKAWA-1	<ul style="list-style-type: none"> EVO 420 mg QM + SoC SoC
OSLER-2	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	305 ośrodków na całym świecie	3141 (w tym 293 po badaniu RUTHERFORD-2)	48 tyg.	MENDEL-2 LAPLACE-2 GAUSS-2 RUTHERFORD-2 DESCARTES THOMAS-1 THOMAS-2	<ul style="list-style-type: none"> EVO 140 mg Q2W + SoC lub EVO 420 mg QM + SoC SoC

Pogrubienia odnoszą się do subpopulacji chorych z badań włączonych do niniejszej analizy.

SoC - opieka standardowa (ang. *standard of care*).

Tab. 63. Charakterystyka badań OSLER-1 i OSLER-2 (przedłużone obserwacje badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2) – c.d.

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

ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); * EVO + SoC vs SoC.

8.2.1 Analiza skuteczności

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg QM powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C, ApoB, nie-HDL-C, TG i Lp(a) oraz istotnie statystycznie większy wzrost HDL-C względem wartości początkowych z badań pierwotnych, po 48 tyg. badań OSLER-1 i OSLER-2 w porównaniu do placebo – patrz tabela poniżej.

Tab. 64. Ocena skuteczności EVO vs SoC – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 48 tygodniach obserwacji (badania OSLER 1 i OSLER 2 w HeFH).

Punkt końcowy	EVO+SoC, średnia (SD)/N	SoC, średnia (SD)/N	WMD [95% CI] Revman	p Revman
LDL-C obliczone, %	-53,6 (26,7)/279	2,1 (24,8)/139	-55,70 [-60,87; -50,53]	<0,0001
LDL-C obliczone, mmol/l	-2,1 (0,07)/279	0,03 (0,09)/139	-2,13 [-2,35; -1,91]	
ApoB, %	-41 (1)/280	5 (2)/145	-46,00 [-50,38; -41,62]	<0,0001
nie-HDL-C, %	-47 (1)/279	3 (2)/143	-50,00 [-54,38; -45,62]	<0,00001
TG	-4 (2)/279	11 (4)/143	-15,00 [-23,77; -6,23]	<0,00001
HDL-C	10 (2)/279	2 (2)/143	8,00 [2,46; 13,54]	0,0049
Lp(a)	-24 (2)/280	0 (2)/145	-24,00 [-29,54; -18,46]	<0,00001

Wartości SD obliczono z SE. Poza analizą stężenia LDL-C wszystkie inne wartości SE odczytano z wykresu.

8.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Nie raportowano różnic pomiędzy grupami ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową oraz opieki standardowej w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami, poziomu ALT/AST $> 3 \times$ GGN oraz obecności przeciwciał wiążących. W badaniach nie zidentyfikowano obecności przeciwciał neutralizujących.

Zdarzenia niepożądane łącznie występowały częściej w grupie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu do grupy opieki standardowej (RR=1,07 [95% CI: 1,02; 1,12], RD=0,04 [95% CI: 0,01; 0,07], NNH_{11,1 mies.}=22 [95% CI: 13; 67]). Należy zaznaczyć, że zgodnie z protokołem badania pacjenci z grupy przyjmującej ewolokumab w skojarzeniu z opieką standardową mieli wizyty kontrolne częściej niż chorzy z grupy standardowej opieki.

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia ewolokumabem oraz zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej w grupie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu do grupy opieki standardowej (przy czym pacjenci z grupy standardowej opieki nie otrzymywali żadnych wstrzyknięć).

Zdarzenia niepożądane neuropoznawcze były raportowane częściej w grupie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu do grupy opieki standardowej (RR=3,38 [95% CI: 1,18; 9,63], RD=0,01 [95% CI: 0,002; 0,01], NNH_{11,1 mies.}=156 [95% CI: 93; 480]). Ponadto, wydarzenia te odznaczały się bardzo niską częstotliwością występowania i nie podano informacji związanych z ich rodzajem, czasem do wystąpienia lub ustępowaniem. Należy również zauważyć, że wizyty pacjentów z grupy standardowej opieki były rzadsze niż pacjentów z grupy przyjmującej dodatkowo ewolokumab. Co więcej, w początkowych kontrolowanych badaniach prowadzonych z zaślepieniem nie stwierdzono różnic w zakresie występowania neuropoznawczych zdarzeń niepożądanych. Nie uważa się, że stosowanie ewolokumabu wiąże się z ryzykiem w tym zakresie, lecz jest to analizowane w trwającym obecnie badaniu EBBINGHAUS (~2000 pacjentów).

W badaniach raportowano częstsze występowania poziomu kinazy kreatynowej $> 5 \times$ GGN w grupie opieki standardowej w porównaniu do grupy ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową (RR=0,50 [95% CI: 0,26; 0,98], RD=-0,01 [95% CI: -0,01; 0,0003], NNT=na).

Tab. 65. Ocena bezpieczeństwa EVO + SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane ogółem (badania OSLER 1 i OSLER 2 w HeFH).

Punkt końcowy	EVO+SoC, N=2 976, n (%)	SoC, N=1 489, n (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
ZN łącznie	2060 (69,2)	965 (64,8)	1,07 [1,02; 1,12]	0,04 [0,01; 0,07]	22 [13; 67]
Ciężkie ZN	222 (7,5)	111 (7,5)	1,00 [0,80; 1,25]	0,0001 [-0,02; 0,02]	na
ZN prowadzące do przerw. EVO	71 (2,4)	0 (0,0)	71,57 [4,44; 1154,58]	0,02 [0,02; 0,03]	41 [33; 54]
ZN związane z mięśniami	190 (6,4)	90 (6,0)	1,06 [0,83; 1,35]	0,003 [-0,01; 0,02]	na
ZN w miejscu wstrzyknięcia	129 (4,3)	0 (0,0)	129,63 [8,07; 2082,13]	0,04 [0,04; 0,05]	23 [19; 27]
ZN w miejscu wstrzyknięcia pow. przerw. leczenia	6 (0,2)	0 (0,0)	6,51 [0,37; 115,42]	0,002 [0,0001; 0,004]	496 [254; 10124]
ZN neurorozpoznawcze	27 (0,9)	4 (0,3)	3,38 [1,18; 9,63]	0,01 [0,002; 0,01]	156 [93; 480]
ALT/AST > 3 x GGN	31 (1,0)	18 (1,2)	0,86 [0,48; 1,54]	-0,002 [-0,01; 0,005]	na
Kinaza kreatynowa > 5 x GGN	17 (0,6)	17 (1,1)	0,50 [0,26; 0,98]	-0,01 [-0,01; 0,0003]	na
Obecność przeciwciał wiążących	9 (0,3)	4 (0,3)	1,13 [0,35; 3,65]	0,0003 [-0,003; 0,004]	na
Obecność przeciwciał neutralizujących	0 (0,0)	0 (0,0)	na	0,00 [-0,001; 0,001]	na

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacji dotyczących bezpieczeństwa ewolokumabu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* — dostęp 16.10.2018 r.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych⁴⁶ nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania ewolokumabu.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków⁴⁷ nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ewolokumabu. W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab. Nie analizowano doniesień sprzed ostatniej daty aktualizacji charakterystyki na stronie FDA, tj. 01 grudnia 2017 r., w której w ostrzeżeniach wymieniano następujące reakcje alergiczne: wysypkę i pokrzywkę. W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab.

Tab. 66. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab.⁴⁸

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	35	2	37
Zaburzenia serca	263	15	278
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	6	0	6
Zaburzenia ucha i błędnika	62	10	72
Zaburzenia endokrynologiczne	8	0	8
Zaburzenia oka	102	11	113
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	429	42	471

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1030	101	1131
Zaburzenia wątroby	40	1	41
Zaburzenia układu immunologicznego	112	7	119
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	336	33	369
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	315	32	347
Nieprawidłowe wyniki badań	404	36	440
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	112	11	123
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	761	85	846
Choroby nowotworowe	72	3	75
Zaburzenia układu nerwowego	536	70	606
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2	0	2
Problemy związane z produktem	10	1	11
Zaburzenia psychiczne	175	16	191
Zaburzenia nerek i układu moczowego	98	13	111
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	27	2	29
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	348	51	399
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	410	50	460
Sytuacje społeczne	27	2	29
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	188	19	207
Zaburzenia naczyniowe	142	21	163
Łącznie	6050	634	6684

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Zgodnie z potencjalnymi sygnałami na temat poważnego ryzyka / nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu kwiecień-czerwiec 2018 r. pojawiło się doniesienie o obrzęku naczynioruchowym dla ewolokumabu - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych.⁴⁹

9.4 WHO Uppsala Monitoring Centre

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab odnalezione w bazie zdarzeń niepożądanych *WHO Uppsala Monitoring Centre*.

Tab. 67. WHO Uppsala Monitoring Centre – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab.⁵⁰

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	218
Zaburzenia serca	868
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	15
Zaburzenia ucha i błędnika	578
Zaburzenia endokrynologiczne	77
Zaburzenia oka	815
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4144
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	17192
Zaburzenia wątroby	190
Zaburzenia układu immunologicznego	829
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3811
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	11559
Nieprawidłowe wyniki badań	4343
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	768
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	9382
Choroby nowotworowe	287
Zaburzenia układu nerwowego	4895
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1
Problemy związane z produktem	469
Zaburzenia psychiczne	1877
Zaburzenia nerek i układu moczowego	540
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	177
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5201
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3241
Sytuacje społeczne	242
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	831
Zaburzenia naczyniowe	955

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Łącznie	73505

10 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Analizę kliniczną przeprowadzono w zasadniczej części w oparciu o opublikowane dane z randomizowanych badań klinicznych, które obejmowały populację szerszą niż w wnioskowana (choć należy zaznaczyć, że średni poziom LDL-C w badaniach RUTHERFORD-1, RUTHERFORD-2 i Baum 2017 wynosił ok. 4,0 mmol/l, a więc był bardzo zbliżony do wskazanego we wskazaniu refundacyjnym). Z powodu braku badań w dedykowanej populacji refundacyjnej do analizy włączono badania w określonym wskazaniu (diagnoza HeFH u większości chorych w badaniu) bez ograniczeń dodatkowych, tj. bez ograniczania się do wyjściowych poziomów LDL-C lub do terapii dodanej do interwencji/komparatora albo konkretnej terapii początkowej (chorzy leczeni wcześniej terapią obniżającą stężenie lipidów). Przedstawiono również wyniki dla subpopulacji odpowiadającej chorym z utrzymującym się poziomem LDL-C >160 mg/dl na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę przedstawionych we wcześniejszym zleceniu (Zlecenie 136/2015) i zweryfikowanym przez AOTM (dotyczy zmiany poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w badaniu RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 – patrz rozdz. 5.1.1.1).³⁶ Skuteczność obniżania stężenia LDL-C przez ewolokumab w populacjach z bardzo wysokim początkowym stężeniem LDL-C wykazano we wcześniejszej Analizie klinicznej dla ewolokumabu i w Dyskusji (patrz rozdz. 8).

Ponadto poziom stężenia LDL-C w badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 badano trzema różnymi metodami: obliczeniową (z formuły Friedewalda), metodą złożoną/refleksyjną (poziom LDL-C był obliczony albo uzyskany metodą ultrawierowania, jeśli obliczone stężenie LDL-C wynosiło <40 mg/dl lub poziom triglicerydów wynosił >400 mg/dl) lub przy pomocy ultrawierowania. Oznaczanie LDL-C poprzez ultrawierowanie surowicy jest metodą najdokładniejszą, ale bardzo rzadko stosowaną w praktyce klinicznej, dlatego preferowana jest analiza danych z zakresu zmiany poziomu LDL-C uzyskanego przy pomocy metody obliczeniowej. W przypadku braku takiej możliwości porównywano ze sobą wyniki uzyskane różnymi metodami. Wyniki uzyskane metodą obliczeniową, ultrawierowania i złożoną są spójne i bardzo do siebie zbliżone, zatem ich łączenie w metaanalizach i porównywanie nie stanowi dużego ograniczenia analizy.

W badaniach nie oceniano twardych punktów końcowych. Należy jednak podkreślić, że obniżenie stężenia LDL z użyciem statyn i leków innych niż statyny ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu

z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewerskularyzacji wieńcowej lub udaru. Według danych pochodzących z metaanalizy 26 badań randomizowanych (90 056 chorych) obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Stąd, LDL jako zastępczy punkt końcowy jest dobrym surogatem ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego i nie może być interpretowany jako parametr laboratoryjny bez istotnego znaczenia klinicznego (patrz rozdz. 11).

Dodatkowo, zgodnie z wynikami badania FOURIER (N=27 564; mediana okresu obserwacji: 2,2 lata), w którym oceniano wpływ ewolokumabu na zdarzenia sercowo-naczyniowe (patrz rozdz. 8.1) stosowanie ewolokumabu w połączeniu ze statynami wiązało się z redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych (pierwszorzędowy: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewerskularyzacja wieńcowa oraz drugorzędowy: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar), a także niektórych pojedynczych zdarzeń niepożądanych (tj. udar, rewerskularyzacja wieńcowa). Z powodu niezgodności populacji włączonych do badania (chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl -1,8 mmol/l), badanie analizowano jako dodatkowy dowód.

Ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ewolokumab z LDL-aferezą w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną (komparatorem dodatkowym). Odnaleziono jednak badanie Baum 2017 dostępne w formie plakatu konferencyjnego oraz dodatkowych wyników dostępnych na stronach internetowych ClinicalTrials.gov i clinicaltrialsregister.eu.^{37,38}

Badania pierwotne włączone do analizy prowadzone są w krótkich horyzontach czasowych. Należy jednak podkreślić, że dodatkowe dowody naukowe wskazują, że efekt stosowania ewolokumabu jest stabilny w dłuższym horyzoncie czasowym.

W głównej części analizy nie uwzględniono danych z badań randomizowanych OSLER-1 i OSLER-2 ze względu na odmienną grupę kontrolną (opieka standardowa zamiast placebo lub ezetymib). Po upływie okresu randomizowanego, tj. 56 tygodni w badaniu OSLER-1 i 48 tygodni w badaniu OSLER-2, pacjenci przyjmowali ewolokumab w otwartym i nierandomizowanym badaniu klinicznym.

Ograniczeniem w przypadku większości badań włączonych do analizy jest krótki czas ich trwania. Wyniki przedłużonych obserwacji (OSLER-1 i OSLER-2; patrz rozdz. 8.1) oraz badania FOURIER (patrz rozdz. 8.1) wskazują jednak na stały efekt ewolokumabu w zakresie redukcji LDL-C oraz w zakresie poprawy innych parametrów lipidowych. Krótki horyzont czasowy obserwacji nie powinien w płynąć w istotny sposób na wyniki porównań.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa, w przypadku, gdy badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 w zakresie 50-90%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku $I^2 > 90\%$ wyniki analizowano w podgrupach (nie metaanalizowano).

11 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Cochrane. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 30 września 2018 r. zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne (2 badania III fazy i jedno badanie II fazy) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu w porównaniu z placebo i/lub z kontynuacją stosowania LDL-aferezy w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej:

- 3) porównanie EVO vs PLA (badania dostępne w postaci pełnotekstowych publikacji):
 - RUTHERFORD-1 (badanie II fazy): porównanie EVO 420 mg Q4W z PLA u pacjentów z HeFH stosujących STA (statyna) +/- EZE (ezetymib);
 - RUTHERFORD-2 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W i EVO 420 mg QM z PLA u pacjentów z HeFH stosujących jednocześnie STA +/- EZE;
- 3) dodatkowe porównanie EVO vs LA (badanie dostępne w postaci plakatu konferencyjnego i wyników ze strony internetowej ClinicalTrials.gov):
 - Baum 2017 (badanie III fazy): porównanie EVO 140 mg Q2W z kontynuacją stosowania LDL-aferezy u pacjentów stosujących LDL-aferezę ≥ 3 mies. przed włączeniem do badania (82% chorych miało HeFH).

Badania RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 dostępne są w postaci pełnych publikacji, natomiast badanie Baum 2017 dostępne w formie plakatu konferencyjnego i dodatkowych wyników dostępnych na stronie internetowej ClinicalTrials.gov i clinicaltrialsregister.eu.^{37,38}

Jakość badań została oceniona za pomocą metody Cochrane (patrz rozdz. 4.2.1.2 oraz 4.2.2.2). Siła dowodów płynących z badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 jest wysoka, natomiast w przypadku badania Baum 2017 umiarkowana, co wynika z niejednoznacznego ryzyka błędu związanego z brakiem wystraszającego opisu procesu randomizacji w aktualnie opublikowanym materiale (tj. plakat na kongresie ESC, Barcelona, 2017) i wysokiego ryzyka błędu wynikającego z braku zaślepienia. Należy zaznaczyć, że zaślepienie badania dla porównania z LDL-aferezą nie byłoby możliwe ze względu na przebieg zabiegu. LDL-afereza jest mechaniczną metodą usuwania cząstek LDL z surowicy. Krew pobrana od pacjenta jest filtrowana, a następnie przetaczana z powrotem pacjentowi.

Należy podkreślić fakt, iż w analizie klinicznej porównanie ewolokumabu z LDL-aferezą przedstawiono jako dodatkową informację dotyczącą skuteczności leku. Jednak, biorąc

pod uwagę niewielki odsetek wykonywanych zabiegów w Polsce (pojedyncze przypadki chorych), LDL-afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez EVO. Ponadto należy podkreślić, iż bardziej właściwym podejściem do LDL-aferezy jest analiza częstości jej wykonywania jako punktu końcowego, a nie bezpośrednio komparatora. W taki też sposób będzie analizowana w analizie ekonomicznej. LDL-afereza nie stanowi typowego komparatora, który miałby zostać zastąpiony ewolokumabem, ale raczej dodatkowy krok terapeutyczny, który można zaoferować pacjentom niezdolnym do kontrolowania poziomu LDL-C po dodaniu ewolokumabu do statyn i ezetymibu.

Analizę skuteczności w zasadniczej części przeprowadzono w pełnych populacjach włączonych do badań (analizowano dawki zgodne z ChPL). Wyodrębniono również wyniki dla subpopulacji odpowiadającej chorym z utrzymującym się poziomem LDL-C >160 mg/dl na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę przedstawionych we wcześniejszym zleceniu (Zlecenie 136/2015) i zweryfikowanym przez AOTM (dotyczy zmiany poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w badaniu RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 - patrz rozdz. 5.1.1.1).³⁶

Stosowanie ewolokumabu w dawce 140 mg co 2 tygodnie oraz 420 mg co miesiąc powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C (pierwszorzędowy punkt końcowy) względem wartości początkowych w porównaniu do placebo i kontynuacji leczenia LDL-aferezą.

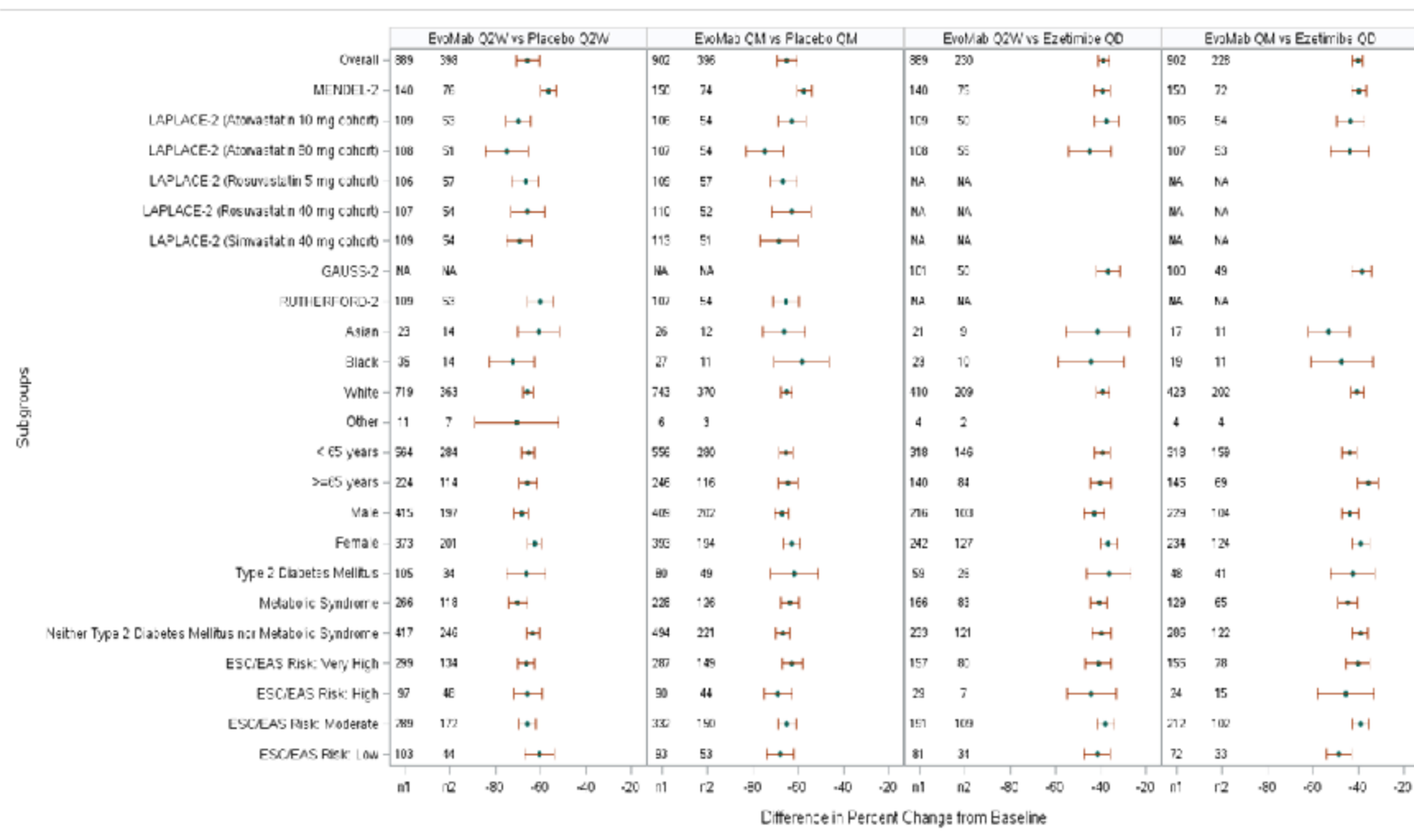
Stosowanie ewolokumabu w połączeniu z dotychczasowym leczeniem u pacjentów z HeFH pozwoliło uzyskać dodatkową redukcję LDL-C o ok. 60% w porównaniu z placebo w połączeniu z kontynuacją leczenia statynami i ezetymibem i o 53% w porównaniu z kontynuacją stosowania LDL-aferezy. Stężenie LDL-C na poziomie docelowym dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (oraz LDL-C <70 mg/dl) może być osiągnięte nawet u ok. 63-80% chorych leczonych ewolokumabem. [REDACTED]

Dodatkowo, wykazano istotną statystycznie przewagę stosowania ewolokumabu w przypadku innych parametrów lipidowych, tj. wzrostu poziomu HDL-C oraz redukcji stężenia TC, nie-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG, Lp(a) i wolnego PCSK9 w porównaniu do placebo oraz LDL-C, nie-HDL-C i TC/HDL-C w porównaniu z kontynuacją stosowania LDL-aferezy. Korzystne działanie ewolokumabu w porównaniu z placebo wykazano również dla poziomu ApoA1, jednak nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami. Niemniej jednak, w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie raportowano przewagi placebo lub kontynuacji stosowania LDL-aferezy nad ewolokumabem.

Dodatkowe liczne analizy, w tym predefiniowane analizy subpopulacji dla badań III fazy wykazały, że niezależnie od charakterystyki wyjściowej populacji (w tym ryzyka sercowo-naczyniowego i historii zdarzeń sercowo-naczyniowych) stosowanie ewolokumabu wiąże się z wysoką i utrzymującą się na podobnym poziomie skutecznością w zakresie redukcji stężenia LDL-C, w porównaniu z ezetymibem i placebo – patrz wykres poniżej.



Ryc. 7. Skuteczność ewolokumabu – redukcja stężenia LDL-C w zależności od populacji, charakterystyki pacjentów i stosowania statyn (wyniki badań III fazy; Stroes 2015⁵⁴).



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

_____). Tym samym dostępne dane pozwalają wnioskować o dużej stabilności i niezależności wpływu na obniżenie stężenia LDL-C ewolokumabu niezależnie od czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i początkowego stężenia LDL-C.

_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Dodatkowo, oprócz spójności wyników potwierdzających skuteczność ewolokumabu w specyficznych subpopulacjach chorych, długofalową ocenę skuteczności ewolokumabu w leczeniu hipercholesterolemii potwierdzają wyniki przedłużonych obserwacji z badań randomizowanych – patrz poniżej.

Po 48 tygodniach obserwacji w badaniu FOURIER (patrz rozdz. 8.1; chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl – 1,8 mmol/l; N = 27 564) wykazano, że stosowanie ewolokumabu w powođowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu nie-HDL-C, ApoB, Lp(a), TG i TC oraz istotnie statystycznie większy wzrost stężenia HDL-C i ApoA1 w porównaniu do grupy placebo. Redukcja poziomu LDL-C dla grupy EVO w porównaniu z grupą placebo wyniosła 59%. Redukcja stężenia LDL-C utrzymywała się w czasie trwania badania (mediana okresu obserwacji: 2,2 lata).

W badaniach OSLER-1 i OSLER-2 (analiza chorych po badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 – patrz rozdz. 8.1) po 48 tygodniach obserwacji wykazano, że stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C, nie-HDL-C, TG i Lp(a) oraz istotnie statystycznie większy wzrost stężenia HDL-C w porównaniu do grupy opieki standardowej. Redukcja poziomu LDL-C dla grupy EVO + SoC w porównaniu z grupą SoC wyniosła 56%.

Wyniki badań OSLER-1 i OSLER-2 dla populacji chorych z HeFH (po badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2) są spójne z wynikami analizy dla wszystkich pacjentów badania OSLER. Po 52 tygodniach obserwacji redukcja poziomu LDL-C wyniosła -54%, a po 124 tyg. obserwacji i -52% (zmniejszająca się redukcja związana jest z mniejszą liczebnością pacjentów w badaniach).

Tab. 69. EVO 420 mg QM + SoC vs SoC - % zmiana parametrów lipidowych od wartości wyjściowych do 52 tygodni obserwacji w badaniu OSLER (Koren 2014), cz. 1.

Punkt końcowy	EVO+SoC, N=736 średnia (SD)	SoC, N=368 średnia (SD)	WMD [95% CI]	p
LDL-C (ultrawiirowanie)	-52,1 (24,4)	-2,5 (24,9)	-49,60 [-52,70; -46,50]	<0,00001
LDL-C (metoda obliczeniowa)	-55,0 (24,4)	-3,2 (24,9)	-51,80 [-54,90; -48,70]	<0,00001
TC	-32,9 (19,0)	-1,2 (17,3)	-31,70 [-33,94; -29,46]	<0,00001
nie-HDL-C	-46,4 (21,7)	-2,4 (23,0)	-44,00 [-46,82; -41,18]	<0,00001
TC/HDL-C	-37,4 (19,0)	-2,9 (23,0)	-34,50 [-37,22; -31,78]	<0,00001
ApoB	-42,5 (19,0)	-3,7 (19,2)	-38,80 [-41,19; -36,41]	<0,00001
ApoB/ApoA1	-44,4 (21,7)	-3,0 (23,0)	-41,40 [-44,22; -38,58]	<0,00001
HDL-C	9,0 (19,0)	3,6 (17,3)	5,40 [3,16; 7,64]	<0,00001
ApoA1	4,6 (13,6)	0,3 (13,4)	4,30 [2,61; 5,99]	<0,00001

Analiza skuteczności badania FOURIER wykazała również, że stosowanie ewolokumabu związane było z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych – pierwszorzędowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa oraz drugorzędowego punktu końcowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar), a także niektórych pojedynczych zdarzeń niepożądanych (tj. udar, rewaskularyzacja wieńcowa) w porównaniu z placebo.

Ponadto wyniki dużego, międzynarodowego badania IMPROVE-IT wskazują, że redukcja poziomu LDL-C jest związana ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru. W badaniu potwierdzono związek pomiędzy redukcją poziomu LDL-C i ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz pokazano korzyści z dodania do statyn innych leków obniżających poziom lipidów. Dodatkowo, wyniki badania wspierają hipotezę, że niższy poziom LDL-C jest bardziej korzystny u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.⁵³ Również, zgodnie z oświadczeniem *European Atherosclerosis Society Consensus Panel* „spójne dowody z licznych i różnych typów rodzajów badań klinicznych i genetycznych jednoznacznie wskazują, że LDL powoduje ASCVD” (arteriosklerotyczna choroba układu krążenia, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*).⁵⁴ Tym samym oceniany w badaniach dla ewolokumabu surogat (LDL-C) jest adekwatnym punktem końcowym, na podstawie którego można wnioskować o klinicznej wartości leku, bez konieczności wstrzymywania procesów rejestracyjnych i refundacyjnych do czasu uzyskania wyników z długofalowych obserwacji.

Wskazanie refundacyjne obejmuje chorych z HeFH z wysokim poziomem LDL-C (>160 mg/dl) pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy. Pacjenci ci mogą odnieść korzyści z dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C (i ryzyka sercowo-naczyniowego). Pacjenci niedostatecznie kontrolowani statynami w skojarzeniu z ezetymibem mogą co prawda stosować inne leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi, tj. fibraty lub leki wiążące kwasy żółciowe, przy czym największą redukcję poziomu LDL-C obserwowano przy użyciu leków wiążących kwasy żółciowe, które nie są w Polsce refundowane (Vasosan P, [*Colestyraminum*] uzyskał jedynie zgodę Prezesa AOTM na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta).⁵⁵ Stosowanie tych leków związane jest jednak z redukcją poziomu LDL-C jedynie o 18-25%^{56,57}

Zastosowanie ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych chorych z utrzymującym się poziomem LDL-C pomimo terapii statynami i ezetymibem spowoduje dalszą redukcję poziomu LDL-C, przynosząc choremu, m.in.

zgodnie z wynikami badania FOURIER oraz IMPROVE-IT⁵³, korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z kolei zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych spowoduje redukcję kosztów medycznych (hospitalizacji, wizyt specjalistycznych, leków itp.) oraz kosztów odległych i pośrednich związanych z utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub przedwczesnej niezdolności do pracy (zwolnienia lekarskie, renty, emerytury, opieka sprawowana nad chorymi przez bliskich). W tym kontekście, brak refundacji ewolokumabu będzie skutkowało utrzymywaniem się straty z perspektywy społecznej, zarówno pod względem zdrowotnym, jak i ekonomicznym.

Dodatkowo stosowanie ewolokumabu może ograniczyć liczbę zabiegów LDL-aferezy i tym samym zredukować obciążenie pacjenta związane z tym kilkugodzinnym zabiegiem, a jednocześnie zmniejszyć liczbę tych kosztochłonnych zabiegów.²⁹

Zgodnie z Opinią Rady przejrzystości nr 114/2017 w sprawie skuteczności LDL-aferezy (LA), stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej dla ograniczonej grupy chorych kwalifikowanych do stosowania LDL-aferezy, na podstawie wyników najnowszych badań klinicznych, uzasadnione wydaje się stworzenie programu obejmującego stosowanie inhibitorów PCSK9, po starannym określeniu populacji uczestników takiego programu terapeutycznego i rozważeniu wpływu tego typu interwencji na budżet płatnika publicznego.⁷ Alirokumab, inny lek z grupy inhibitorów PCSK9 uzyskał ostatnio pozytywną opinię Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej, pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii.^{8,9}

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, co niewątpliwie spowoduje wzrost satysfakcji pacjentów. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z hipercholesterolemią, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej. Dostęp do terapii ewolokumabem będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych z HeFH i utrzymującym się podwyższonym stężeniem LDL-C alternatywę dla aktualnie dostępnego, mniej skutecznego leczenia standardowego (statyny i ezetymibu) oraz obciążającego leczenia LDL-aferezą.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

SKUTECZNOŚĆ

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

Skuteczność EVO vs PLA (EVO 140 mg Q2W + STA +/- EZE vs PLA Q2W + STA +/- EZE) - porównanie bezpośrednie (RUTHERFORD-2):



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

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności ewolokumabu 140 mg Q2W w porównaniu z LDL-aferezą.

Skuteczność EVO vs LA (EVO 140 mg vs LA) - porównanie bezpośrednie (po 4 tyg):

- Odsetek chorych, u których uniknięto LDL-aferezy po 5 lub 6 tyg. badania Baum 2017 na podstawie oceny był istotnie statystycznie większy w grupie EVO (84%) w porównaniu do grupy kontynuującej stosowanie LA (10%);
- stosowanie EVO powodowało istotnie statystycznie większą redukcję stężenia LDL-C (%) względem wartości początkowych w porównaniu do LA po 4 tygodniach obserwacji: WMD=-52,7% [95% CI: -63,8; -41,7], p <0,0001;
- stosowanie EVO wiązało się ponadto z osiągnięciem istotnie statystycznie większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (53% pacjentów) i istotnie statystyczną redukcję stężeń nie-HDL-C i TC/HDL-C (po 4 tygodniach obserwacji).

W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie raportowano przewagi placebo lub LDL-aferezy nad ewolokumabem.

Dodatkowe dowody naukowe

Analiza skuteczności badania FOURIER (chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl - 1,8 mmol/l; N = 27 564; mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) wykazała również, że stosowanie ewolokumabu związane było z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych - pierwszorzędowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa (HR=0,85 [95% CI: 0,79; 0,92], $p < 0,001$) oraz drugorzędowego punktu końcowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar (HR=0,80 [95% CI: 0,73; 0,88], $p < 0,001$), a także niektórych pojedynczych zdarzeń niepożądanych (tj. udar, rewaskularyzacja wieńcowa) w porównaniu z placebo. Wielkość redukcji ryzyka dla obu złożonych punktów końcowych, pierwszo- i drugorzędowego, wzrosła z czasem do odpowiednio 19% i 25% po pierwszym roku badania.

BEZPIECZEŃSTWO

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane ogółem, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, oraz inne zdarzenia niepożądane.

Bezpieczeństwo EVO vs PLA:

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia.
- W żadnej z grup nie raportowano zgonów ani przeciwciał wiążących.

■ Spośród innych zdarzeń niepożądanych, metaanaliza wyników badań wykazała jedynie istotnie statystycznie częstsze występowanie stłuczeń w grupie EVO niż PLA.

Bezpieczeństwo EVO vs LDL-afereza:

- W okresie randomizacji ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 0/19 (0,0%) pacjentów w grupie ewolokumabu i u 2/20 (10,0%) pacjentów w grupie

LDL-aferezy (w tym niedokrwienie mięśnia sercowego i niewydolność oddechowa).

- Zdarzenia niepożądane łącznie w okresie randomizacji raportowano u 10/19 (52,6%) pacjentów w grupie ewolokumabu i u 8/20 (40,0%) pacjentów w grupie LDL-aferezy.

13 Wnioski

Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia w 2008 r. ok. 40% osób powyżej 25 roku życia miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi $\geq 5,0$ mmol/l).¹ Podwyższone stężenie cholesterolu LDL (lipoproteina niskiej gęstości, ang. *low density lipoprotein*) jest uznawane za główny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Choroby sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, stanowią poważny problem zdrowotny, powodują znaczny wzrost niepełnosprawności funkcjonalnej w momencie zdarzenia oraz w kolejnych latach² i są najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie.³

Nowe terapie potrzebne są dla chorych, u których pomimo obecnego leczenia, utrzymuje się wysokie stężenie LDL-C. Ewolokumab to pierwsze, całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne, hamujące aktywność konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9), tj. hamujące aktywność białka ograniczającego zdolność wątroby do usuwania z krwi cholesterolu frakcji LDL.

Ewolokumab skutecznie redukuje poziom cholesterolu LDL u chorych, którzy nie mogą uzyskać odpowiedniego poziomu cholesterolu LDL pomimo intensywnej terapii statynami i ezetymibem. W ramach wykonanej analizy klinicznej udowodniono, że ewolokumab w populacji pacjentów z HeFH istotnie zmniejszyło stężenie LDL o około 60% w porównaniu z placebo i o 53% w porównaniu z kontynuacją stosowania LDL-aferezy. Stężenie LDL-C na poziomie docelowym dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (oraz LDL-C < 70 mg/dl) może być osiągnięte nawet u ok. 63-80% chorych leczonych ewolokumabem [redacted]

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

Badanie FOURIER wykazało, że redukcja stężenia LDL-C ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji lub rewaskularyzacji wieńcowej. W odniesieniu do placebo, leczenie ewolokumabem istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zdefiniowanego jako zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa; RR=0,86 [95% CI: 0,80; 0,92], $p < 0,0001$) oraz drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zdefiniowanego jako zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar; RR=0,81 [95% CI: 0,74; 0,88], $p < 0,0001$). Wielkość redukcji ryzyka dla obu złożonych punktów

końcowych, pierwszo- i drugorzędowego, wzrosła z czasem do odpowiednio 19% i 25% po pierwszym roku badania.

Ewolokumab był dobrze tolerowany przez chorych. Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego, uzupełnionego o dane z długoterminowych obserwacji, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą ewolokumabu są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku. Ponadto, zastosowanie ewolokumabu nie powoduje wystąpienia niekorzystnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w przypadku innych terapii hipolipemizujących (np. miopatii, podwyższenie enzymów wątrobowych) oraz zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z hamowaniem PCSK9 (np. zapalenie wątroby typu C). Nie wykryto żadnych przeciwciał neutralizujących, a przeciwciała wiążące obserwowano w pojedynczych przypadkach.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, ewolokumab w skojarzeniu ze statyną i ezetymibem może być uznany za terapię bezpieczną, oferującą znacznie większą korzyść kliniczną w stosunku do kontynuacji leczenia statynami i ezetymibem. Ewolokumab oferuje również istotnie większą korzyść kliniczną w stosunku do zabiegów LDL-aferezy oraz istotnie zmniejsza potrzebę wykonywania zabiegów LDL-aferezy.

Ograniczeniem analizy jest brak dedykowanych badań, które wprost odpowiadałyby bezpośrednio kryteriom refundacyjnym bardzo wysokiego LDL. Niemniej opublikowane dowody naukowe, w tym analizy subpopulacji (w tym z LDL ≥ 160 mg/dl) pozwalają wnioskować o stabilności i niezależności efektu hipolipemizującego od czynników ryzyka i wyjściowego poziomu LDL, co zostało wykazane w zweryfikowanej przez AOTMiT analizie dla ewolokumabu w 2015 roku.⁵²

Alirokumab, inny lek z grupy inhibitorów PCSK9, uzyskał ostatnio pozytywną opinię Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej, pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii. Należy zaznaczyć, że powyższą opinię i rekomendację wydano również na podstawie wyników badań przeprowadzonych w populacji szerszej niż wnoskowana.^{8,9}

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby populacji docelowej. Dostęp do terapii ewolokumabem (jako terapii dodanej do statyn i ezetymibu) będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wysokim poziomem LDL-C (tj. ≥ 160 mg/dl) alternatywę dla kontynuacji suboptymalnej terapii, statynami i ezetymibem oraz dla obciążającej LDL-aferezy.

14 Aneks

14.1 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie *Cochrane Handbook*, rozdział 8 (Higgins 2011³²):

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) – wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.2 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu.

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać w wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających, oraz
- błędów selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none">• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne ze stawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none">• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz• badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none">• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,• osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none">• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- **Wysoka** - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszernie podsumowanie w wyników dostępnych badań.

Ocena jakości badań wtórnych

- **Umiarkowana** - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- **Niska** - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- **Krytycznie niska** - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 06.03.2018 r.].

14.3 Skala oceny jakości badań obserwacyjnych *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*

14.3.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane w właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. >1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) ★
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*)⁶ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków ★
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej

⁶ Łączenie danych zawartych w różnych zbiorach, np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

- a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej *
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
- a. brak choroby w wywiadzie *
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak *
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.3.2 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak *
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
- tak *
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie >__% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie <__% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano.

14.4 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
badania randomizowane włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu		
dostępne w formie pełnego tekstu (porównanie ewolokumabu z placebo)		
1	RUTHERFORD-1	Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. <i>Circulation</i> . 2012 Nov 13;126(20):2408-17. Raal F, Stein E, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Wasserman SM. Reduction of Ldl-C with Pcsk9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD): Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Circulation</i> 126(23):2781-2782.
2	RUTHERFORD-2	Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD- Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2015 Jan 24;385(9965):331-40.
dostępne w formie plakatu konferencyjnego i wyników z ClinicalTrials.gov (porównanie ewolokumabu z LDL-aferezą)		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Baum 2017	<p>Baum SJ, Sampietro T, Datta D, Moriarty PM, Knusel B, Schneider, Ransi Somaratne J, Kurtz C, Hohenstein B. Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Continued Lipoprotein Apheresis. ESC Congress 365 2017. http://congress365.escardio.org/Presentation/162516#.WipdyUriaHs</p> <p>ClinicalTrials.gov. Evolocumab Compared to LDL-C Apheresis in Patients Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02585895?term=evolocumab&results=eh&draw=2&rank=5</p> <p>EU Clinical Trials Register. A Randomized, Actively Controlled, Open-label, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Apheresis, Followed by Single-Arm Evolocumab Administration in Subjects Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001343-37/results</p>
badania wtórne		
1	McDonagh 2016	<p>McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2016 Jun;22(6):641-653q.</p>
2	Gouni-Berthold 2016	<p>Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U, Hartfield E, Allcott K, Dent R, März W. Systematic review of published phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2016 Dec;82(6):1412-1443.</p>
3	Li 2017	<p>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. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody in adults with familial hypercholesterolemia. <i>Oncotarget.</i> 2017 May 2;8(18):30455-30463</p>
Badania oceniające skuteczność praktyczną		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Shah 2017	<p>Shah P, Glueck CJ, Goldenberg N, Min S, Mahida C, Schlam I, Rothschild M, Huda A, Wang P. 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. <i>Lipids Health Dis.</i> 2017 Jan 23;16(1):19.</p> <p>Min S, Goldenberg N, Glueck C, Wang P. Head to Head Efficacy of Alirocumab 75 and 150 mg vs Evolocumab 140 mg in Real World Patients. <i>Journal of Investigative Medicine</i> 2017 65(4): 815.</p> <p>Min S, Goldenberg N, Glueck C, Wang P. Efficacy of Alirocumab and Evolocumab in Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol to Less Than 70 Mg/Dl in 107 High-Risk Hypercholesterolemic Patients. <i>Journal of Investigative Medicine</i> 2017 65(4): 813.</p> <p>Schlam I, Huda A, Min SH, Mahida C, Shah P, Wang P, Goldenberg N, Glueck C. 10-Year Cardiovascular Risk Reduction, Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab, in Addition to Maximal Tolerated Cholesterol Lowering Therapy: Post-Commercialization Study. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2017;69(11):1717.</p>
<p>badania włączone do dodatkowej analizy długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu</p>		
1	FOURIER	<p>Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. <i>N Engl J Med.</i> 2017 May 4;376(18):1713-1722.</p> <p>Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. <i>Lancet.</i> 2017 Oct 28;390(10106):1962-1971.</p> <p>Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Scott R, Sever PS, Pedersen TR5. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. <i>Am Heart J.</i> 2016 Mar;173:94-101.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
2	OSLER	<p>Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, Stefanutti C, Descamps O, Masana L, Lira A, Bridges I, Coll B, Sullivan D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. <i>J Clin Lipidol</i>. 2017 Nov - Dec;11(6):1448-1457.</p> <p>Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS; OSLER Investigators. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. <i>Circulation</i>. 2014 Jan 14;129(2):234-43.</p> <p>Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. <i>N Engl J Med</i>. 2015 Apr 16;372(16):1500-9.</p>

14.5 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania RCT wykluczone z przeglądu		
1	Raal F, Nelson P, Langslet G, Basart DCG, Civeira F, Lopez-Miranda J, Blom D, Masana L, Eriksson M, Tomlison B. Safety, Tolerability, and Efficacy of Long-Term Administration of Monthly AMG 145 in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>Global Heart</i> 9(1): e139.	abstrakt konferencyjny, brak istotnych dodatkowych wyników
2	ClinicalTrials.gov. Study of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Reduction Using Evolocumab (AMG 145) in Japanese Patients With Advanced Cardiovascular Risk (AMG145). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01953328	Niewłaściwa populacja - za mały odsetek chorych z heFH (jedynie 5% chorych miało heFH)
3	ClinicalTrials.gov. Ascending Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab (AMG 145) in Adults With Hyperlipidemia on Stable Doses of a Statin. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01133522	Niewłaściwa populacja - za mały odsetek chorych z heFH (jedynie 11% chorych miało heFH)
4	ClinicalTrials.gov. An Extension Trial of Inclisiran Compared to Evolocumab in Participants With Cardiovascular Disease and High Cholesterol. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03060577	Badanie interwencyjne, nierandomizowane
Badania wtórne		

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Carroll C, Tappenden P, Rafia R, Hamilton J, Chambers D, Clowes M, Durrington P, Qureshi N, Wierzbicki AS. Evolocumab for Treating Primary Hypercholesterolaemia and Mixed Dyslipidaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]	brak cech przeglądu systematycznego
2	Descamps OS, Fraass U, Dent R, März W, Gouni-Berthold I. Anti-PCSK9 antibodies for hypercholesterolaemia: Overview of clinical data and implications for primary care. <i>Int J Clin Pract</i> . 2017 Aug;71(8).	brak cech przeglądu systematycznego
3	Eslami SM, Nikfar S, Ghasemi M, Abdollahi M. Does Evolocumab, as a PCSK9 Inhibitor, Ameliorate the Lipid Profile in Familial Hypercholesterolemia Patients? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>J Pharm Pharm Sci</i> . 2017;20:81-96.	Brak specyficznych wyników dla EVO w leczeniu HeFH
4	Peng W1, Qiang F2, Peng W1, Qian Z1, Ke Z1, Yi L1, Jian Z1, Chongrong Q1. Therapeutic efficacy of PCSK9 monoclonal antibodies in statin-nonresponsive patients with hypercholesterolemia and dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis.	brak specyficznych wyników dla EVO w leczeniu HeFH
5	Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. <i>Sci Rep</i> . 2017 Mar 22;7(1):238.	brak specyficznych wyników dla EVO w leczeniu HeFH
6	Sahebkar A, Di Giosia P, Stameria CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, Bacchetti T, Ferri C, Giorgini P. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2016 Jun;81(6):1175-90.	brak specyficznych wyników dla EVO w leczeniu HeFH
7	Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, Issue 4. Art. No.: CD011748.	brak specyficznych wyników dla EVO w leczeniu HeFH
8	Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, Bridges I, Worth GM, Dent R, Forbes CA, Deshpande S, Ross J, Kleijnen J, Stroes ESG. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2017 Oct 2;6(10).	brak specyficznych wyników dla EVO w leczeniu HeFH
9	Wiggins BS, Senfield J, Kassahun H, Lira A, Somaratne R. Evolocumab: Considerations for the Management of Hyperlipidemia. <i>Curr Atheroscler Rep</i> . 2018 Mar 6;20(4):17. doi: 10.1007/s11883-018-0720-3.	brak cech przeglądu systematycznego (przeszukiwano 1 bazę)
10	Ryan A.; Nevitt S.J.; Byrne C.D.; Cook P. PCSK9 inhibition for primary prevention of ischaemic heart disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018:1.	dostępny jedynie protokół, brak wyników

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
11	Gragnano F, Calabrò P. Role of dual lipid-lowering therapy in coronary atherosclerosis regression: Evidence from recent studies. <i>Atherosclerosis</i> 2018;269:219-28.	brak cech przeglądu systematycznego (badanie pogładowe)
Badania oceniające efektywność praktyczną ewolokumabu		
1	Bea AM, Perez-Calahorra S, Marco-Benedi V, Lamiquiz-Moneo I, Jarauta E, Mateo-Gallego R, Civeira F. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia. <i>Atherosclerosis</i> . 2017 Aug;263:92-96.	Badanie oceniające efektywność praktyczną inhibitorów PCSK9; brak oddzielnych wyników dla EVO
2	Bernelot Moens SJ, Neele AE, Kroon J, van der Valk FM, Van den Bossche J, Hoeksema MA, Hoogeveen RM, Schnitzler JG, Baccara-Dinet MT, Manvelian G, de Winther MPJ, Stroes ESG. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolemia. <i>Eur Heart J</i> . 2017 May 21;38(20):1584-1593.	Badanie oceniające efektywność praktyczną inhibitorów PCSK9; <20 pacjentów leczonych EVO
3	Choi J, Khan AM, Jarmin M, Goldenberg N, Glueck CJ, Wang P. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, alirocumab and evolocumab, a post-commercialization study. <i>Lipids Health Dis</i> . 2017 Jul 24;16(1):141.	Badanie oceniające efektywność praktyczną inhibitorów PCSK9; brak oddzielnych wyników dla EVO
4	Fairman KA, Davis LE, Sclar DA. Real-world use of PCSK-9 inhibitors by early adopters: cardiovascular risk factors, statin co-treatment, and short-term adherence in routine clinical practice. <i>Ther Clin Risk Manag</i> . 2017 Aug 3;13:957-965.	Badanie oceniające ryzyko sercowo-naczyniowe, przyjmowanie statyn i krótkotrwałe przestrzeganie zaleceń przez pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorami PCSK9; brak oddzielnych wyników dla EVO
5	Galema-Boers AMH, Lenzen MJ, Sijbrands EJ, Roeters van Lennep JE. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibition in patients with familial hypercholesterolemia: Initial clinical experience. <i>J Clin Lipidol</i> . 2017 May-Jun;11(3):674-681.	Badanie oceniające efektywność praktyczną inhibitorów PCSK9; brak oddzielnych wyników dla EVO
6	Glueck CJ, Shah P, Goldenberg N, Prince M, Lee K, Jetty V, Kumar A, Goldenberg M, Wang P. Eligibility for PCSK9 treatment in 734 Hypercholesterolemic patients referred to a regional cholesterol treatment center with LDL cholesterol \geq 70 mg/dl despite maximal tolerated cholesterol lowering therapy. <i>Lipids Health Dis</i> . 2016 Mar 12;15:55.	Badanie oceniające kwalifikację do leczenia inhibitorami PCSK9; brak wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania EVO

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
7	Jetty V, Glueck CJ, Lee K, Goldenberg N, Prince M, Kumar A, Goldenberg M, Anand I, Wang P. Eligibility for alirocumab or evolocumab treatment in 1090 hypercholesterolemic patients referred to a regional cholesterol treatment center with LDL cholesterol ≥ 70 mg/dL despite maximal-tolerated LDL-cholesterol-lowering therapy. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2017 Jul 6;13:247-253.	Badanie oceniające kwalifikację do leczenia inhibitorami PCSK9; brak wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania EVO
8	Kohli M, Patel K, MacMahon Z, Ramachandran R, Crook MA, Reynolds TM, Wierzbicki AS. Pro-protein subtilisin kexin-9 (PCSK9) inhibition in practice: lipid clinic experience in 2 contrasting UK centres. <i>Int J Clin Pract.</i> 2017 Nov;71(11).	Badanie oceniające efektywność praktyczną inhibitorów PCSK9; brak oddzielnych wyników dla EVO
9	Masana L, Plana N, Pérez-Calahorra S, Ibarretxe D, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, Suárez-Tembra M, Valdivielso P, Ortega E, Civeira F; Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society. How many familial hypercholesterolemia patients are eligible for PCSK9 inhibition? <i>Atherosclerosis.</i> 2017 Jul;262:107-112.	Badanie oceniające efektywność praktyczną inhibitorów PCSK9; brak oddzielnych wyników dla EVO
10	Shah P, Glueck CJ, Jetty V, Goldenberg N, Rothschild M, Riaz R, Duhon G, Wang P. Pharmacoeconomics of PCSK9 inhibitors in 103 hypercholesterolemic patients referred for diagnosis and treatment to a cholesterol treatment center. <i>Lipids Health Dis.</i> 2016 Aug 18;15(1):132.	Badanie oceniające farmakoekonomikę inhibitorów PCSK9; brak wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania EVO
11	Rovira Torres P; Jimenez Portilla A.; Ortiz Gonzalez M.; Santandreu Estelrich M.M.; Gomez Lobon A.; Delgado Sanchez O.; Urgeles Planella J.R. Real-world effectiveness and safety of evolocumab and alirocumab. <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> 2018;25(Suppl1):A176.	Badanie retrospektywne, <20 pacjentów z FH
12	Bernelot Moens SJ, Neele AE, Kroon J, van der Valk FM, Van den Bossche J, Hoeksema MA, Hoogeveen RM, Schnitzler JG, Baccara-Dinet MT, Manvelian G, de Winther MPJ, Stroes ESG. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia. <i>Eur Heart J.</i> 2017 May 21;38(20):1584-1593. doi: 10.1093/eurheartj/ehx002.	Badanie obserwacyjne, <20 osób w analizowanych podgrupach (specyficzne subpopulacje)
13	Stoekenbroek RM, Hartgers ML, Rutte R, de Wijer DD, Stroes ESG, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? <i>Atherosclerosis.</i> 2018 Mar;270:205-10.	Badanie obserwacyjne, nieznana wielkość populacji chorych z FH leczonych EVO (brak wydzielonych wyników dla EVO w FH)
14	Razek O, Cermakova L, Armani H, Lee T, Francis GA, Mancini GBJ,	Badanie rejestrowe, brak

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Frohlich J, Brunham LR. Attainment of Recommended Lipid Targets in Patients With Familial Hypercholesterolemia: Real-World Experience With PCSK9 Inhibitors. Canadian Journal of Cardiology 2018;34:8:1004-9.	wydzielonych wyników dla EVO
15	Morise AP, Tennant J, Holmes SD, Tacker DH. The effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors on nonfasting remnant cholesterol in a real world population. Journal of Lipids 2018; 9194736.	Badanie oceniające efektywność praktyczną inhibitorów PCSK9; liczba chorych z FH <20

FH - hipercholesterolemia rodzinna.

14.6 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 70. Krytyczna ocena badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

RUTHERFORD -1				
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy II z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	24 ośrodki w Ameryce Płn., Europie Zach., Hong Kongu, Singapurze i RPA <u>Sponsor badania:</u> Amgen Inc.	chorzy z hipercholesterolemią heterozygotyczną zdiagnozowaną według kryteriów Simon Broome N=168 <u>Horyzont czasu:</u> 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • STA +/-EZE + EVO 350 mg Q4W • STA +/-EZE + EVO 420 mg Q4W • STA +/-EZE + PLA Q4W 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu*</u> • zmiana bezwzględna stężenia LDL-C • zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 12 tygodniu • stężenie ApoB w 12 tygodniu • zmiana stosunku całkowitego cholesterolu do nie-HDL-C w 12 tygodniu • zmiana stosunku ApoB/Apo1 w 12 tygodniu • ocena bezpieczeństwa i tolerancji na leczenie (występowanie zdarzeń niepożądanych, ocena czynności życiowych, wyniki badań laboratoryjnych i występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi) • częstość z weryfikowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych <p>zmiany bezwzględne i procentowe uzyskane na wszystkich wizytach dla wszystkich parametrów lipidowych (LDL-C, cholesterol całkowity, nie-HDL-C, ApoB, stosunek całkowity cholesterol/HDL-C, stosunek ApoB/Apo1, triglicerydy, Lp(a) i hsCRP)**</p>
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-75 lat • hipercholesterolemia zdiagnozowana zgodnie z kryteriami Simon-Broome • LDL-C \geq 100 mg/dl i triglicerydy \leq 400 mg/dl pomimo przyjmowania statyn w stabilnej dawce i innego leku obniżającego stężenie lipidów (ezetymib, leki wiążące kwasy żółciowe, stanole lub zatwierdzona i wprowadzona do obrotu niacyna) przez minimum 4 tygodnie przed włączeniem do badania 			<ul style="list-style-type: none"> • homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej • afereza LDL-C lub plazmafereza w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją • niewydolność serca klasy III lub IV zgodnie z <i>New York Heart Failure Association</i> lub frakcja wyrzutowa lewej komory $<$ 30% • jakiegokolwiek ostre lub niestabilne zdarzenie sercowe z planowaną interwencją w ciągu 3 miesięcy od randomizacji • cukrzyca typu 1 lub nowo zdiagnozowana lub nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina A1c $>$ 8,5%) • ciśnienie skurczowe $>$ 160 mm Hg lub rozkurczowe $>$ 100 mmHg • poziom hormonu tyreotropowego $<$ 1× dolnego limitu normy lub $>$ 1,5× górnej granicy normy • współczynnik przesączania kłębuszkowego $<$ 30 mL/min/1,73 m² • trwała aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej $>$ 2× górnej granicy normy lub kinazy kreatyninowej $>$ 3× górnej granicy normy 	
Komentarz				
* oznaczane przy użyciu metody ultrawiorowania; ** eksploracyjne punkty końcowe.				

RUTHERFORD-2				
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	39 ośrodków w 14 krajach <u>Sponsor badania:</u> Amgen Inc.	chorzy z hipercholesterolemią heterozygotyczną zdiagnozowaną według kryteriów Simon Broome N=331 <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • STA +/-EZE + EVO 140 mg Q2W • STA +/-EZE + PLA QM • STA +/-EZE + EVO 420 mg QM • STA +/-EZE + PLA QM 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu</u> • <u>średnia zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w tygodniach 10 i 12</u> • zmiana bezwzględna stężenia LDL-C • odsetek pacjentów w osiagających LDL-C <1,8 mmol/l • zmiana stężeń innych lipidów, alipoprotein i wysoko czutego białka C-reaktywnego • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • ciężkie zdarzenia niepożądane • wzrost aktywności kinazy kreatynowej i enzymów wątrobowych • obecność przeciwciał skierowanych przeciw ewolokumabowi • ustalone zdarzenia sercowo-naczyniowe
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-80 lat • diagnoza kliniczna heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, zgodnie z kryteriami Simon-Broome • przyjmowanie stabilnej dawki statyn opcjonalnie w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów we krwi (tj. ezetymibem, żywicami, statynami lub niacyną z wyłączeniem fibratów) przez co najmniej 4 tygodnie przed datą włączenia do badania • LDL-C na czczo $\geq 2,6$ mmol/l 			<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana klinicznie lub genetycznie homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej • afereza LDL-C lub plazmafereza w ciągu ostatnich 4 miesięcy • niewydolność serca klasy III lub IV zgodnie z <i>New York Heart Failure Association</i> lub frakcja wyrzutowa lewej komory <30% • jakiegokolwiek ostre lub niestabilne zdarzenie sercowe w ciągu 3 miesięcy od randomizacji • planowana operacja kardiologiczna • leczenie fibratami w ciągu 6 tygodni przed datą włączenia do badania • cukrzyca typu 1 lub nowo zdiagnozowana lub nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina A1c >8,5%) • niekontrolowane nadciśnienie zdefiniowane jako ciśnienie skurczowe >160 mm Hg lub rozkurczowe >100 mmHg; poziom hormonu tyreotropowego <1× dolnego limitu normy lub >1,5× górnej granicy normy • poziom hormonu tyreotropowego <1× dolnego limitu normy lub >1,5× górnej granicy normy • średnie do ciężkich zaburzenie czynności nerek - współczynnik przesączania kłębuszkowego <30 mL/min/1,73 m² • czynna choroba wątroby - aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej > 2× górnej granicy normy • aktywność kinazy kreatynowej >3× górnej granicy normy • wcześniejszy udział w badaniu z inhibitorami PCSK9 	
Komentarz				
-				

Baum 2017				
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, otwarte	17 ośrodków w Ameryce Płn., Europie i Australii* <u>Sponsor badania:</u> Amgen Inc.	chorzy stosujący LDL-aferezę ≥ 3 mies. przed włączeniem do badania N=39 <u>Horyzont czasowy:</u> 4 tyg. (faza główna)** + 20 tyg. (faza jednoramienna)***	<ul style="list-style-type: none"> EVO 140 mg Q2W \rightarrow EVO 140 mg Q2W LA \rightarrow EVO 140 mg Q2W 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa stężenia LDL-C w 4 tygodniu zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C w 4 tygodniu zmiana stosunku całkowitego cholesterolu do nie-HDL-C w 4 tygodniu Poza tym w badaniu oceniano: <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo leczenia stężenie LDL-C w tyg. 4 i 22 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom LDL-C $< 1,8$ mmol/l (tygodnie 4 i 22) uniknięcie LA na koniec fazy jednoramiennej, w której wszyscy pacjenci przyjmowali ewolokumab (tydz. 23 lub 24)** na podstawie osiągnięcia stężenia LDL-C $< 2,6$ mmol/l w tygodniu 22
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat regularne stosowanie aferezy w celu obniżenia poziomu LDL-C przez co najmniej 3 mies. bezpośrednio przed badaniem poziomu lipidów z celem leczenia LDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) oraz stosowanie LDL-C aferezy przez ≥ 4 tyg. przed wstępnym badaniem poziomu lipidów w regularnym harmonogramie QW lub Q2W i bez zmian typu aferezy stosowanie terapii hipolipemizującej, w tym statyn o wysokiej intensywności (statyny o umiarkowanej intensywności u pacjentów, u których wyższa dawka była nieodpowiednia), chyba że u pacjenta stwierdzono niertolerancję statyn brak zmiany terapii hipolipemizującej (tzn. każdej terapii obniżającej poziom lipidów, w tym rodzaju i częstotliwości aferezy) przez co najmniej 4 tyg. przed badaniem wstępnym; poziom LDL-C przed aferezą wynosił ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) i ≤ 190 mg/dl ($\leq 4,9$ mmol/l) podczas badania wstępnego Stężenie triglicerydów na czczo ≤ 400 mg / dL (4,5 mmol / L) podczas badań wstępnych 			<ul style="list-style-type: none"> homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej porzucenie aferezy byłoby medycznie przeciwwskazane lub nieodpowiednie zaprzestanie stosowania aferezy byłoby nieodpowiednie w opinii badacza, nawet jeśli poziom LDL-C jest utrzymywany < 100 mg/dl z zastosowaniem innych terapii zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przezskórne interwencje wieńcowe, pomostowanie tętnic wieńcowych lub udar w ciągu 3 mies. przed randomizacją niekontrolowane nadciśnienie tętnicze 	
Komentarz				

*Na podstawie informacji ze strony internetowej <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02585895?term=evolocumab&recrs=eh&draw=2&rank=5§=X3540126#evnt>; **okres randomizacji EVO vs LDL -afereza; ***wszyscy pacjenci otrzymywali EVO 140 mg Q2W

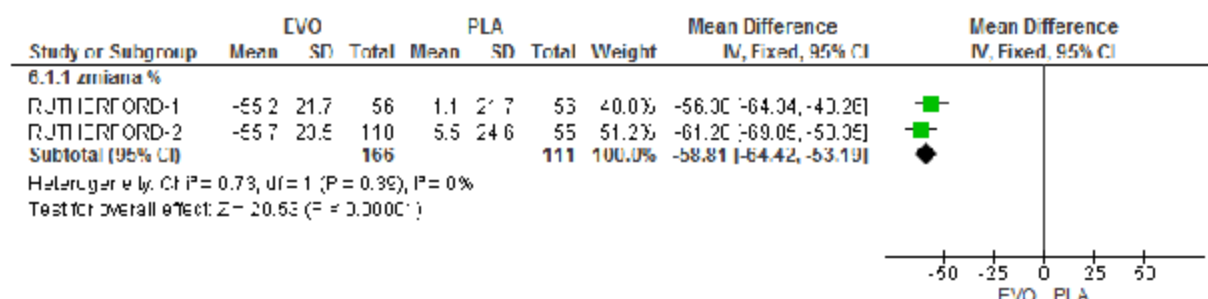
Tab. 71. Krytyczna ocena pracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

McDonagh 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	badania RCT	nie określono	<ul style="list-style-type: none"> alirokumab evolokumab 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa stężenia LDL-C odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C zmiana procentowa stężenia HDL-C ocena bezpieczeństwa
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
bazy Ovid MEDLINE, Cochrane Library, SCOPUS i ClinicalTrials.gov opublikowane do września 2015 r. ; konsultowano się również z producentami leków			do przeglądu włączono 17 badań klinicznych, w tym dwa badania dotyczące rozpatrywanego w niniejszej analizie problemu decyzyjnego	
Komentarz				
Wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego dla porównania EVO vs PLA w leczeniu HeFH pochodzą z badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2, tak jak w niniejszej analizie.				
Li 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	badania kliniczne 3 fazy	pacjenci z podwyższonym poziomem LDL-C	<ul style="list-style-type: none"> alirokumab evolokumab 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa stężenia LDL-C ocena bezpieczeństwa obecność przeciwciał skierowanych przeciw alirokumabowi lub evolokumabowi
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
bazy Pubmed i Embase - badania opublikowane pomiędzy 1 stycznia 2005 r. a 20 października 2015 r.; konsultowano się również z producentami leków; przeszukano również abstrakty konferencyjne opublikowane pomiędzy 16 listopada 2012 r. a 16 listopada 2015 r. z Międzynarodowego Sympozjum nt. Miażdżycy i corocznych kongresów następujących towarzystw: American College of Cardiology, American Diabetes Association, American Heart Association, European Atherosclerosis Society, European Association for the Study of Diabetes, European Society of Cardiology i the National Lipid Association			do przeglądu włączono 21 badań klinicznych, w tym jedno badanie dotyczące rozpatrywanego w niniejszej analizie problemu decyzyjnego oraz 15 pracowań wtórnych	
Komentarz				
Wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego dla porównania EVO vs PLA w leczeniu HeFH pochodzą z badania RUTHERFORD-2, które włączono do niniejszej analizy (do przeglądu nie włączono badania RUTHERFORD-1, ponieważ jest to badanie 2 fazy).				

Gouni-Berthold 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny	badania RCT	chorzy z hipercholesterolemią rodzinną	<ul style="list-style-type: none"> • alirokumab • ewolokumab 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana procentowa stężenia LDL-C • zmiany procentowe stężenia HDL-C, TC, Lp(a), Apo A1, ApoB i TG • ocena bezpieczeństwa
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
bazy MEDLINE via Pubmed, EMBASE, <i>The Cochrane Library</i> , ClinicalTrials.gov i <i>Clinical Trial Results</i> z datą odcięcia 30 listopada 2015 r.			do przeglądu włączono 8 badań klinicznych, w tym dwa badania dotyczące rozpatrywanego w niniejszej analizie problemu decyzyjnego	
Komentarz				
Wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego dla porównania EVO vs PLA w leczeniu HeFH pochodzą z badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2, tak jak w niniejszej analizie.				

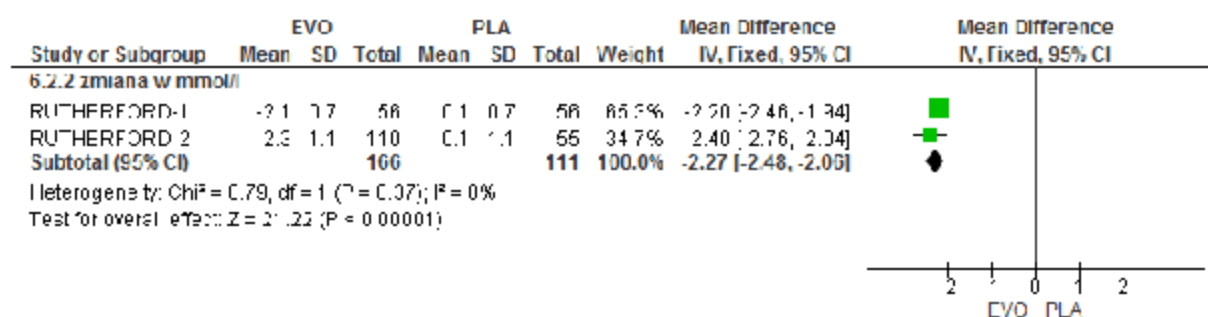
14.7 Ocena skuteczności – wykresy forest plot

Ryc. 9. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji (WMD), cz. 1.



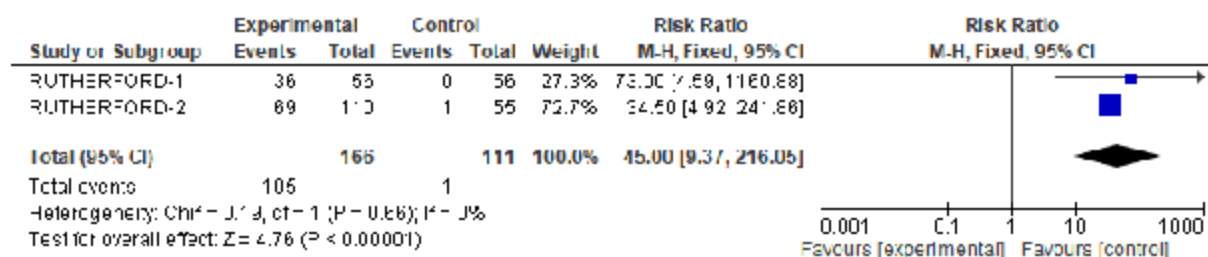
Stężenie LDL-C w badaniu RUTHERFORD-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawiwowania, a w badaniu RUTHERFORD-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiwowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C $\leq 1,0$ mmol/l lub poziomu triglicerydów $>4,5$ mmol/l).

Ryc. 10. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji (WMD), cz. 2.



Stężenie LDL-C w badaniu RUTHERFORD-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawiwowania, a w badaniu RUTHERFORD-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiwowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C $\leq 1,0$ mmol/l lub poziomu triglicerydów $\geq 4,5$ mmol/l).

Ryc. 11. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RR).



Stężenie LDL-C w badaniu RUTHERFORD-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawiwowania, a w badaniu RUTHERFORD-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu

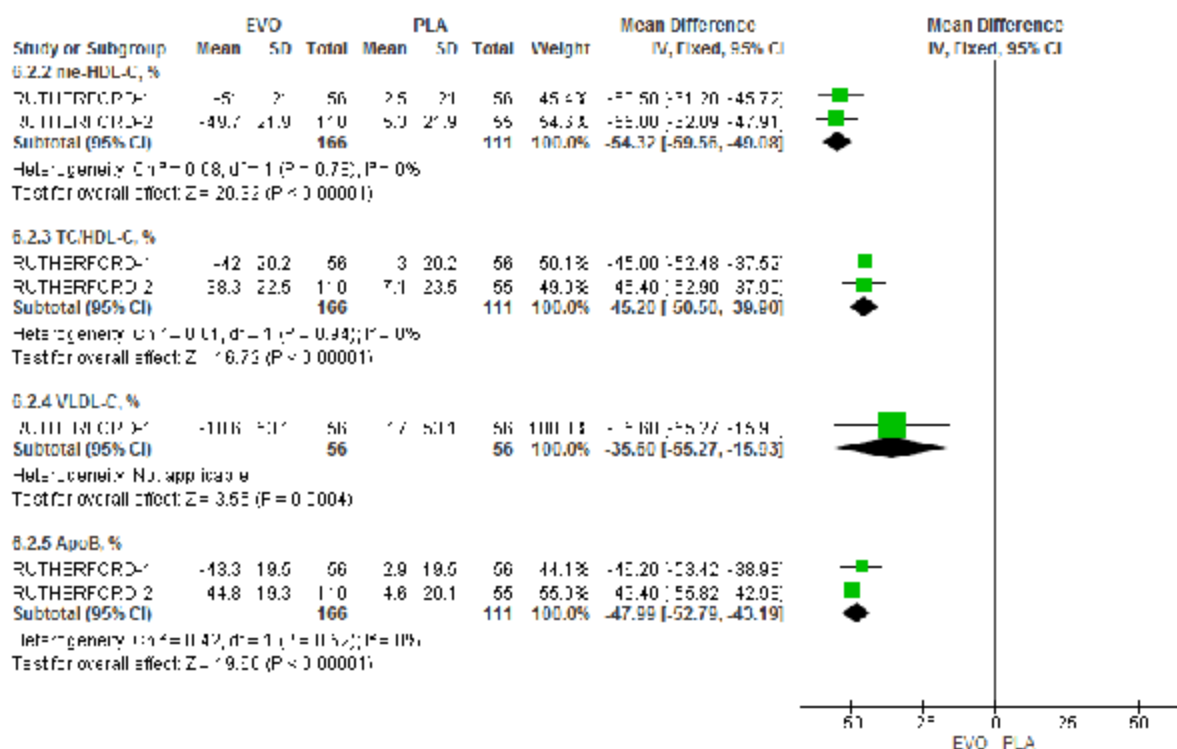
techniki ultrawiarowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C $\leq 1,0$ mmol/l lub poziomu triglicerydów $\geq 4,5$ mmol/l).

Ryc. 12. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RD).

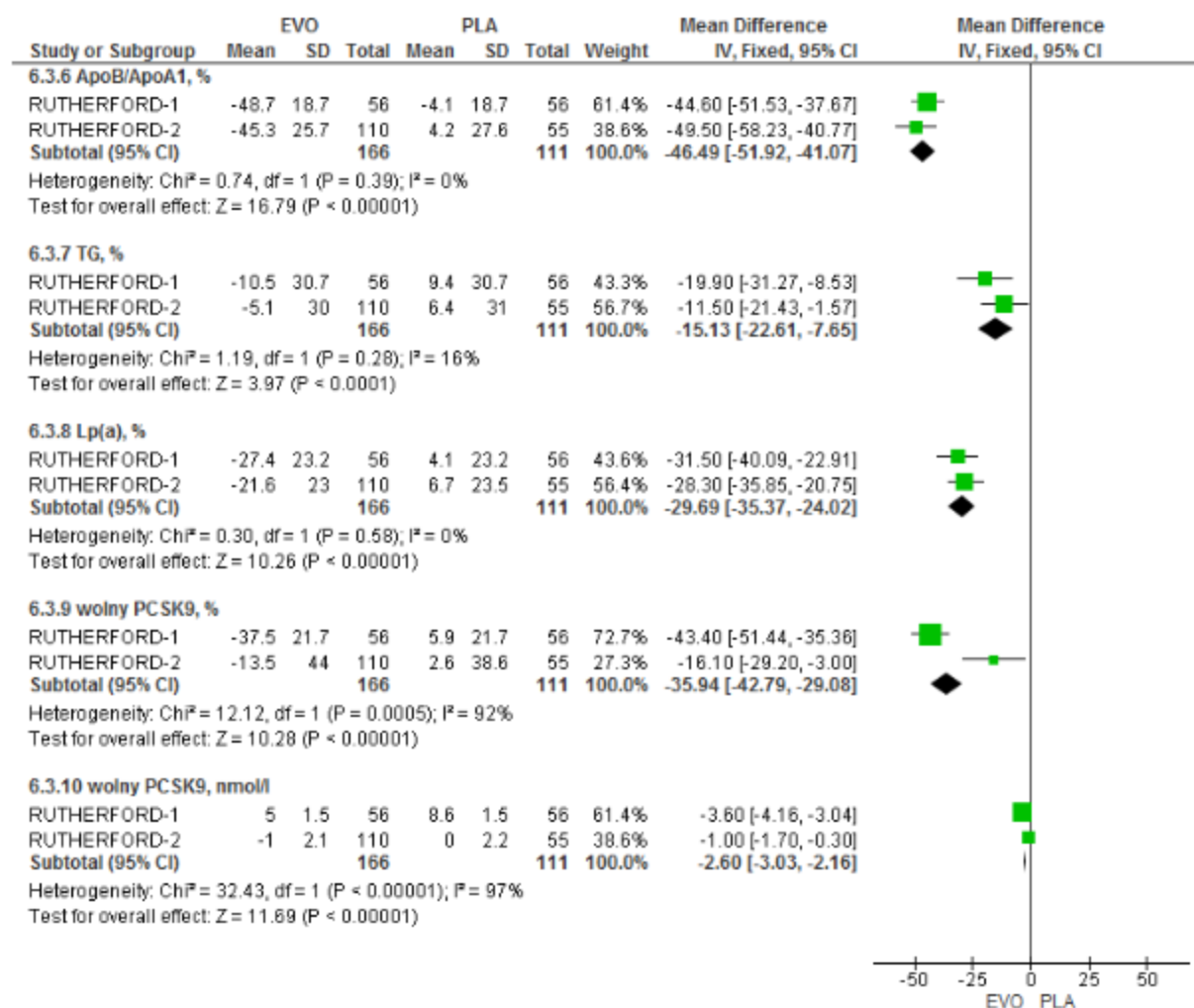


Stężenie LDL-C w badaniu RUTHERFORD-1 mierzono przy pomocy techniki ultrawiarowania, a w badaniu RUTHERFORD-2 ustalano je metodą złożoną (obliczano z formuły Friedewalda lub mierzono przy użyciu techniki ultrawiarowania w przypadku stwierdzenia stężenia LDL-C $\leq 1,0$ mmol/l lub poziomu triglicerydów $\geq 4,5$ mmol/l).

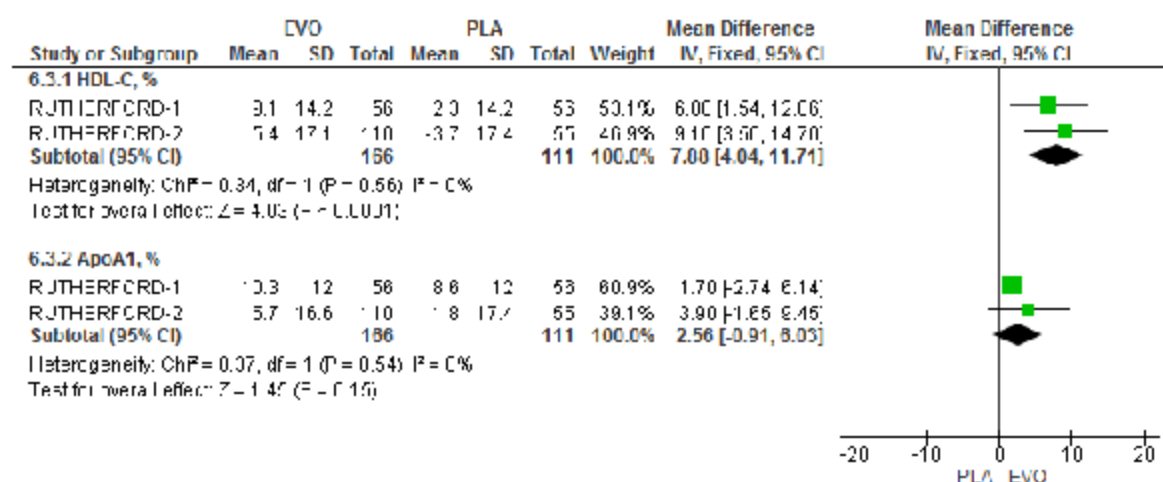
Ryc. 13. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 1 (WMD).



Ryc. 14. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem w artosci początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 2 (WMD).



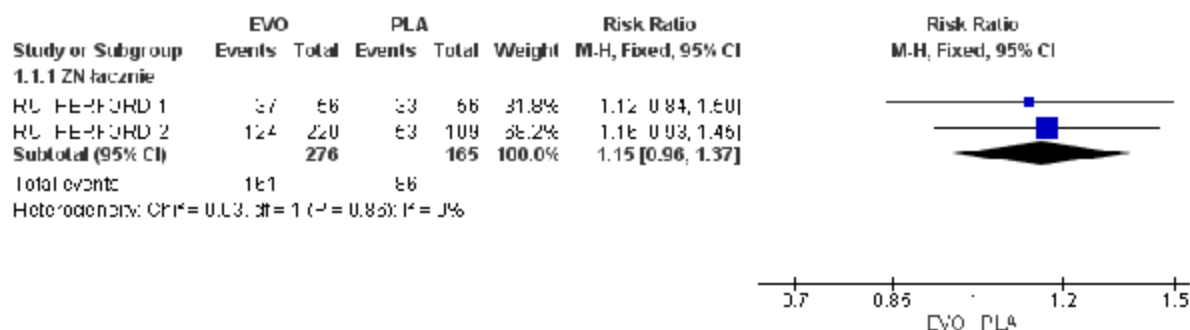
Ryc. 15. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem w artosci początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 3 (WMD).



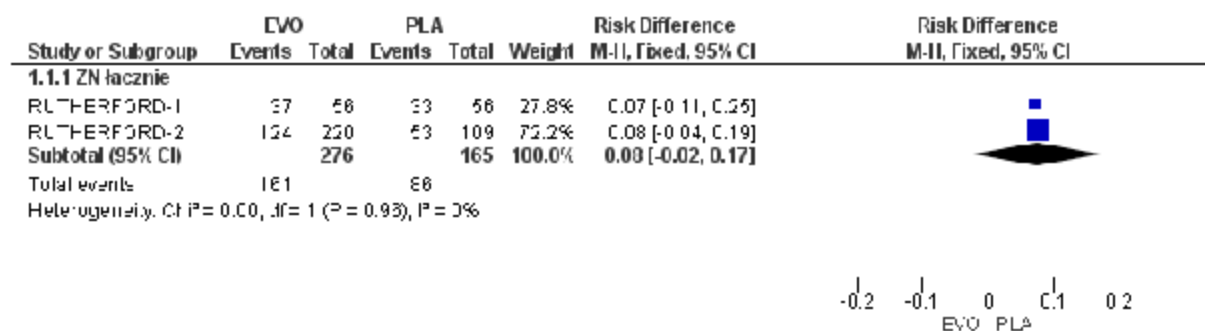
14.8 Ocena bezpieczeństwa – wykresy forest plot

14.8.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Ryc. 16. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RR).

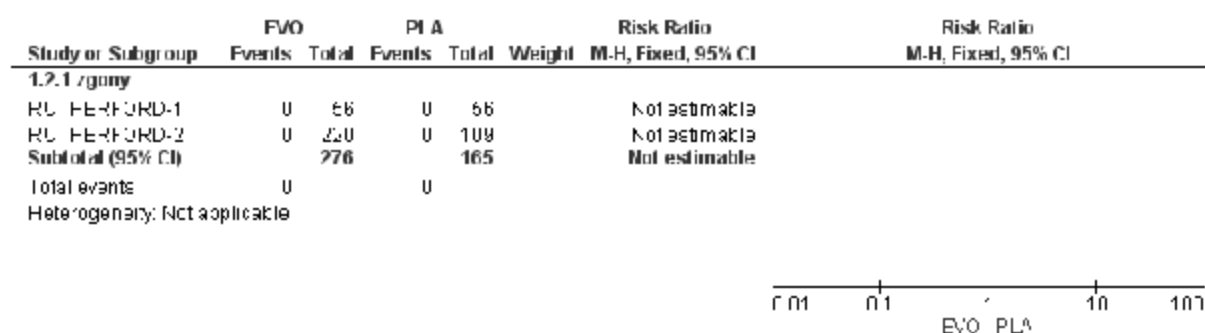


Ryc. 17. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).

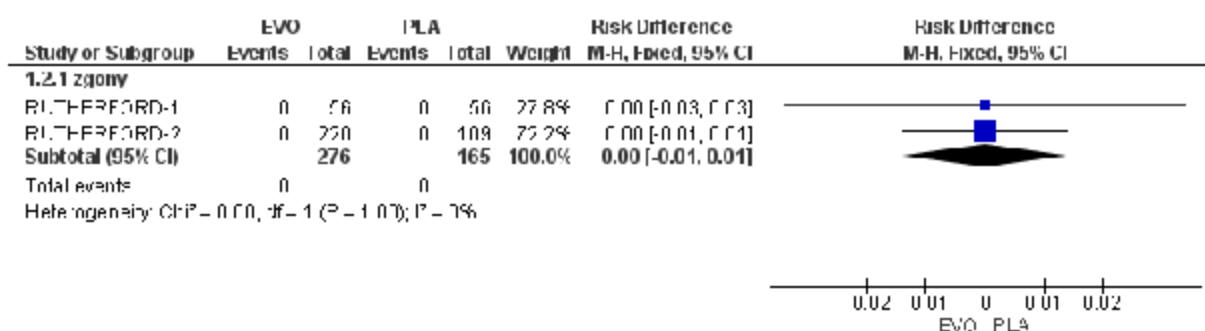


14.8.2 Zgony

Ryc. 18. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zgony (RR).

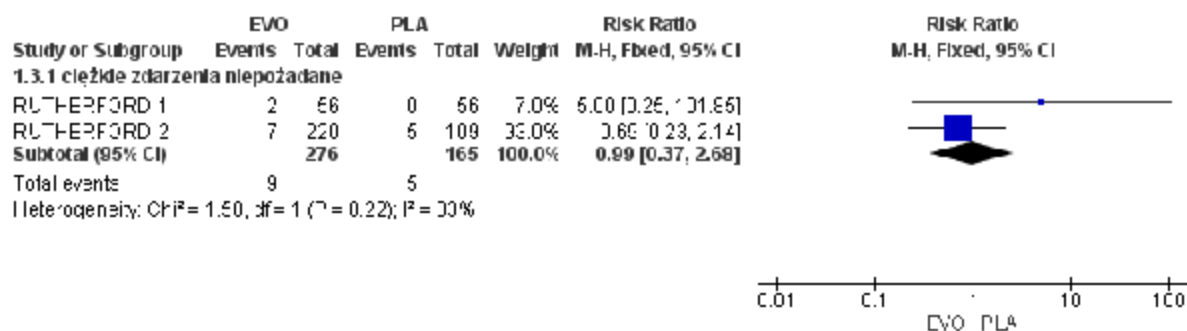


Ryc. 19. Ocena bezpieczeństwa a EVO vs PLA. Zgony (RD).

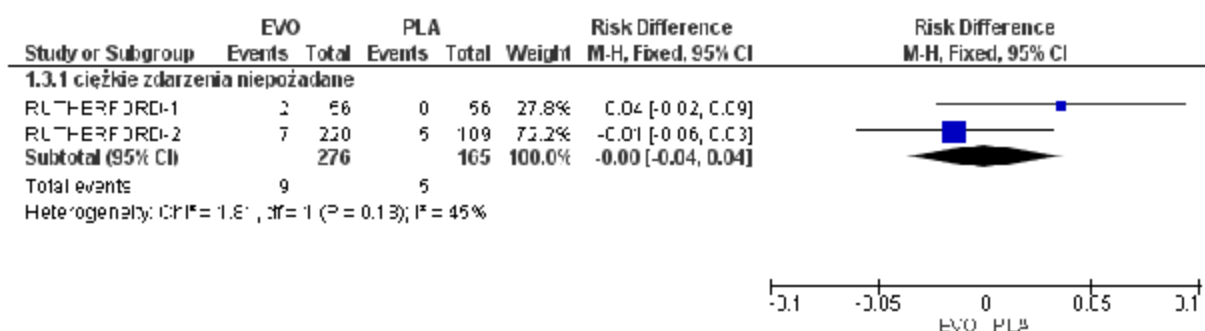


14.8.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ryc. 20. Ocena bezpieczeństwa a EVO vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RR).

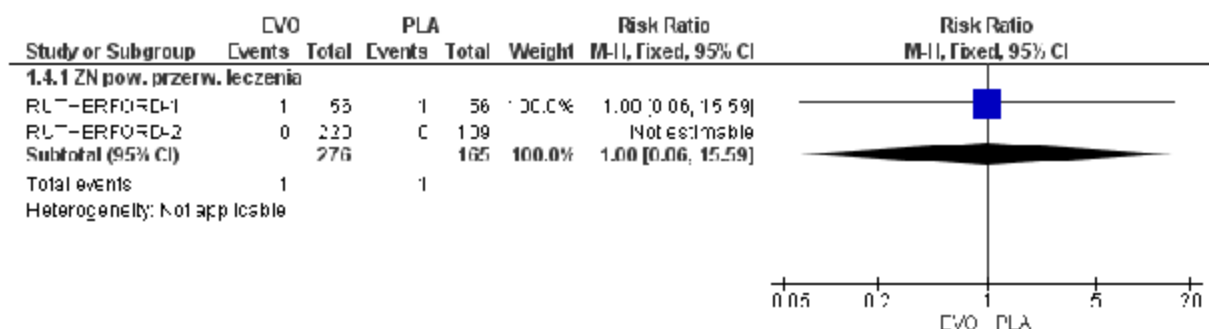


Ryc. 21. Ocena bezpieczeństwa a EVO vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).

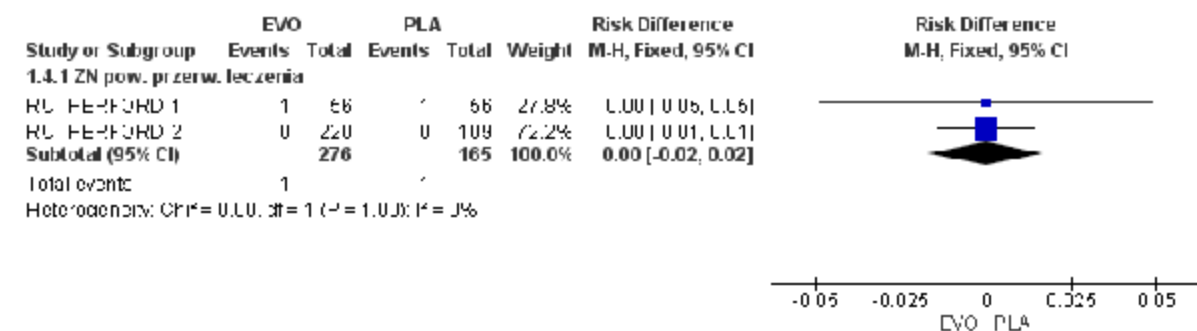


14.8.4 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Ryc. 22. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).

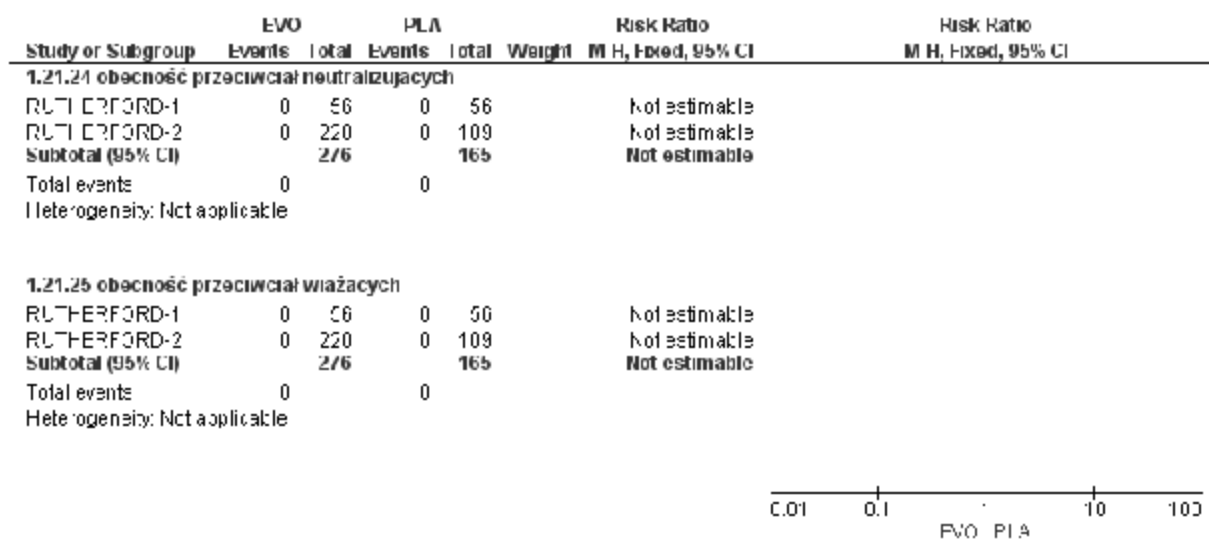


Ryc. 23. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).

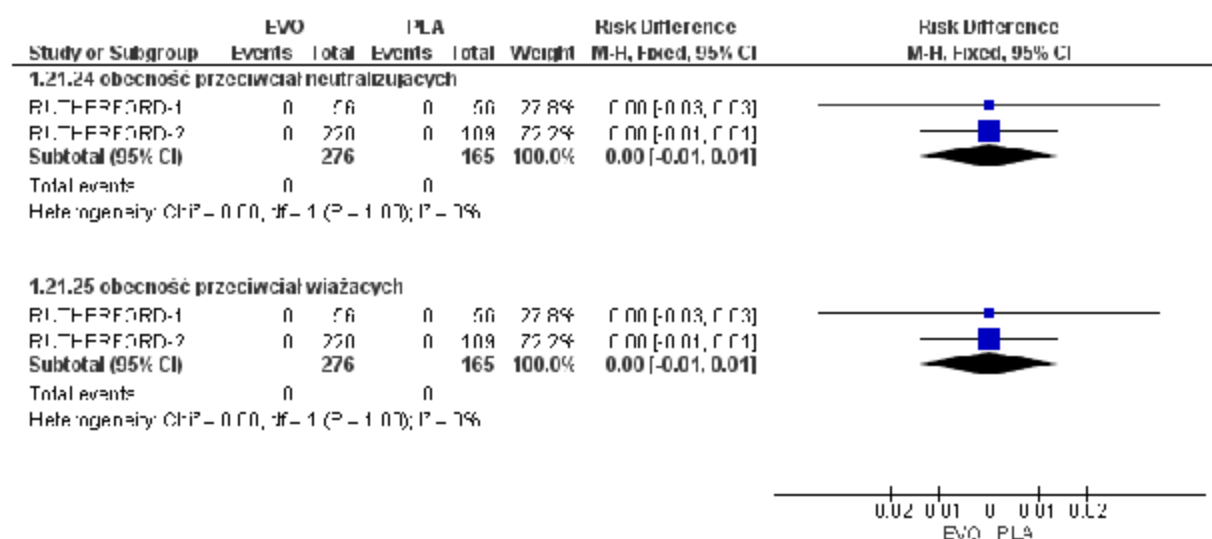


14.8.5 Obecność przeciwciał

Ryc. 24. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Obecność przeciwciał (RR).

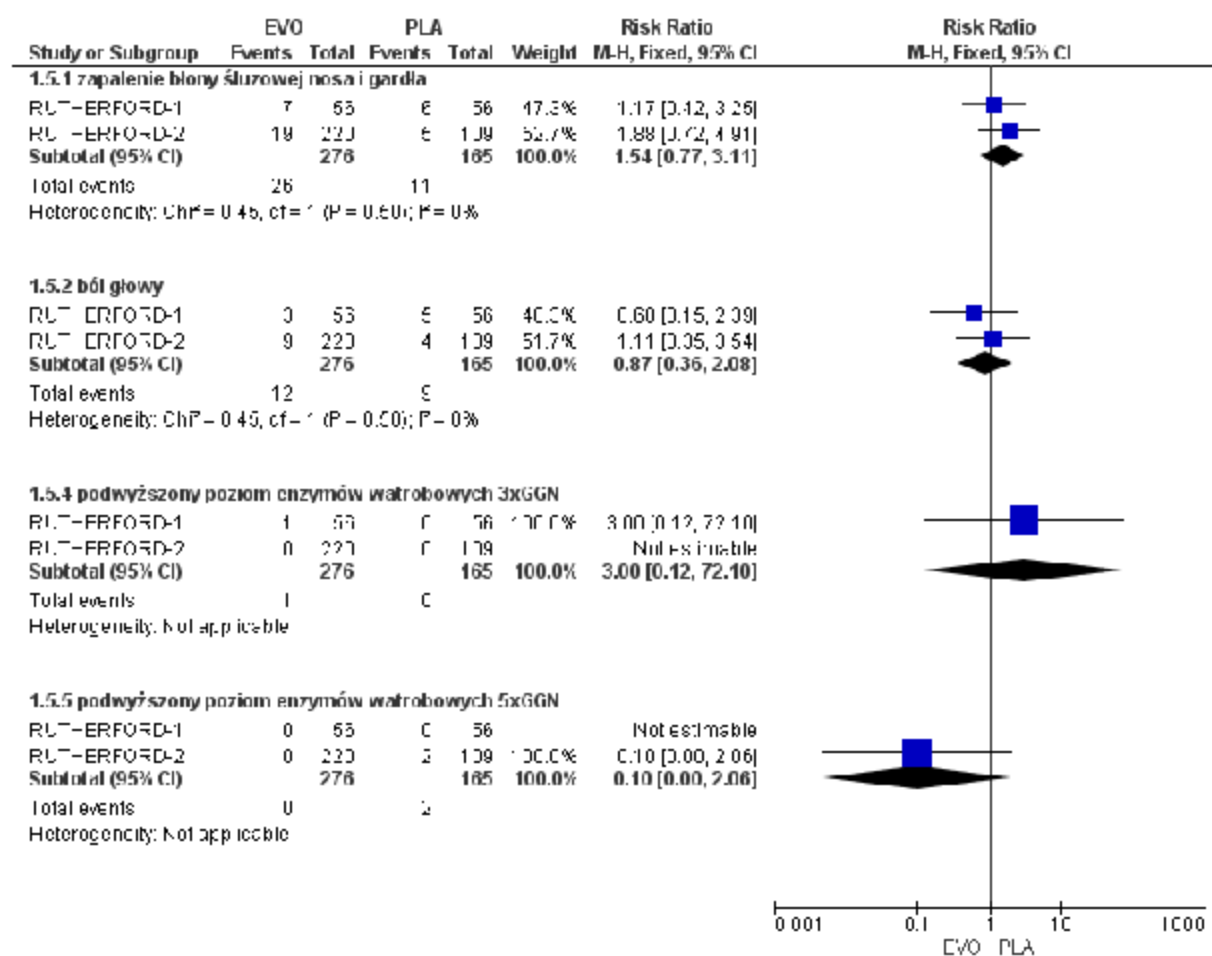


Ryc. 25. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Obecność przeciwciał (RD).

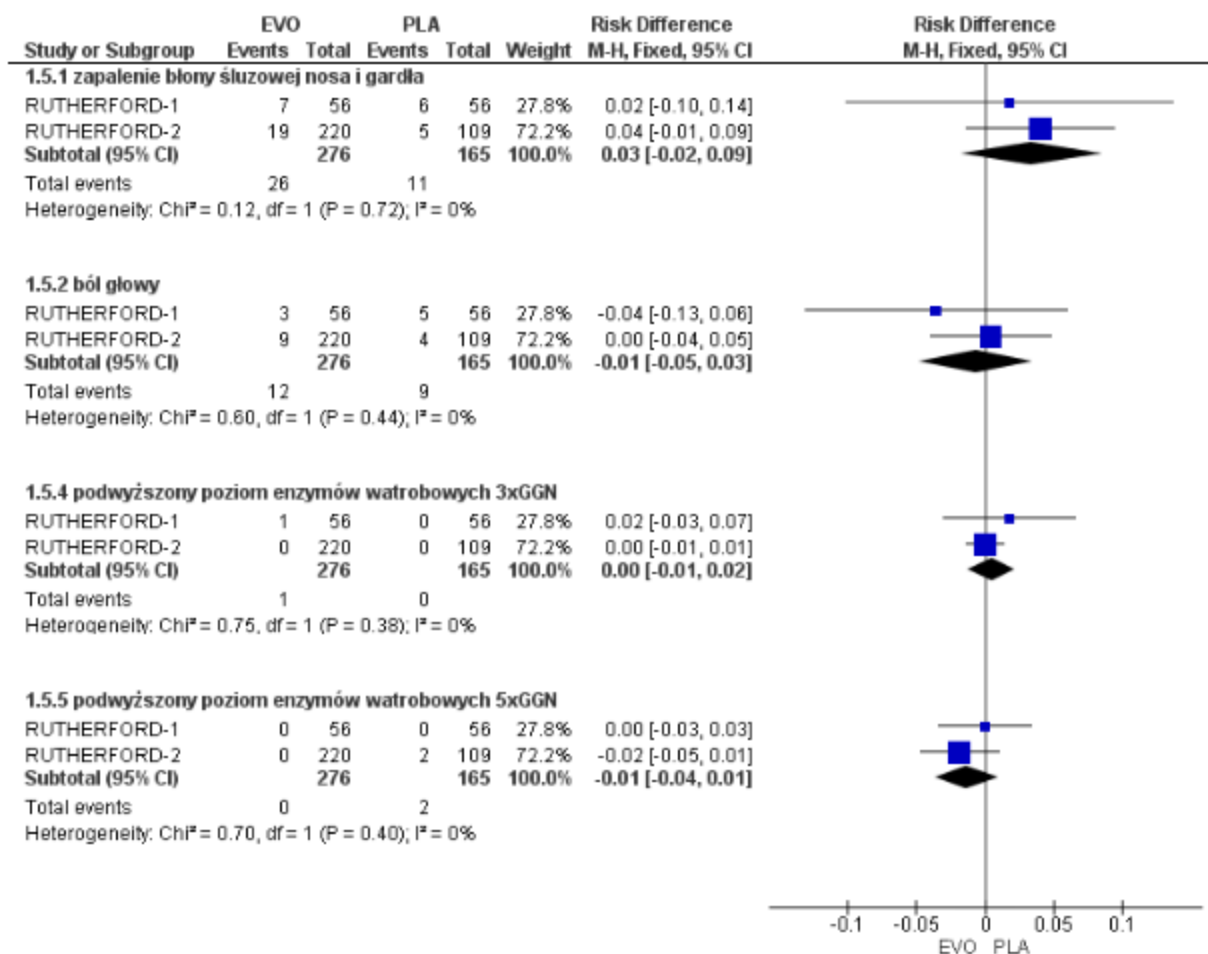


14.8.6 Inne zdarzenia niepożądane

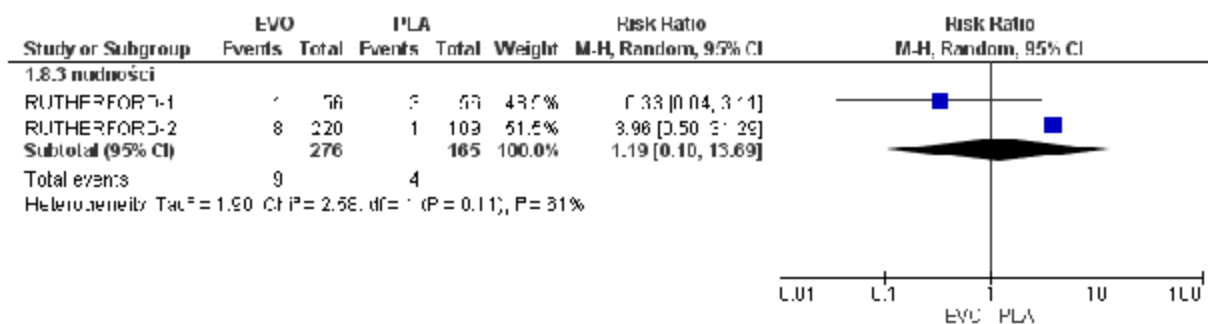
Ryc. 26. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RR).



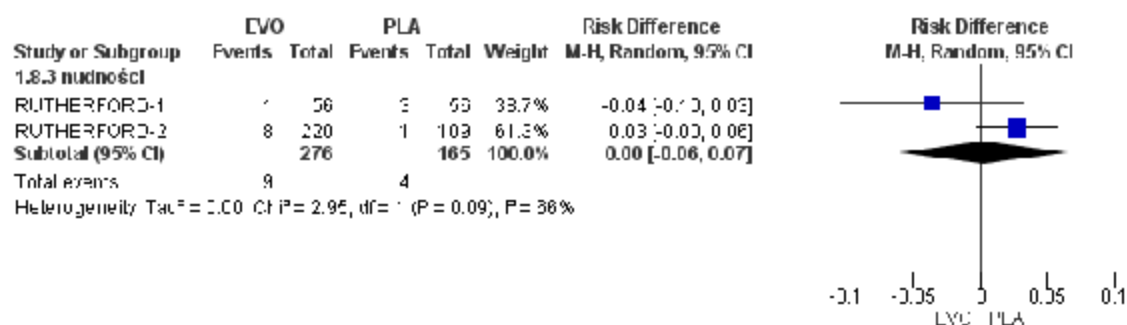
Ryc. 27. Ocena bezpieczeństwa a EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).



Ryc. 28. Ocena bezpieczeństwa a EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RR).



Ryc. 29. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).



14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ¹⁴


Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1 Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych w skaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.5-2.6, 2.8) i w <i>Analizie wpływu na system ochrony zdrowia</i> (rozdz. 2.2)
2 Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	Szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 4.1, 6)
3 Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4 Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 2.2	tak
metodyki badań?	3.1	tak
5 Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową w skazaną we wniosku,	4.2.1, 4.2.1.4, 4.2.2, 4.2.2.4	z uwagi na ściśle zdefiniowane kryteria we wniosku, przeprowadzono analizę w szerszej populacji (przedstawiono również dane nieopublikowane dla chorych z LDL \geq 160 mg/dl)

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2	tak (bez ograniczenia do terapii dodanej)
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna	5.1, 5.2, 6.1, 6.2	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.2	tak
	opis kwereńd przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 14.5	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: <ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, 	4.2.1, 4.2.2	tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.1.3, 4.2.2.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	wskazano, że badania były randomizowane
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.1.4, 4.2.2.4	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1, 4.2.2	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
	wykazu w sztych parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.1.5, 4.2.2.5	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.1.6, 4.2.2.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1, 4.2.2	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5.1, 5.2, 6.1, 6.2	tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	20
Tab. 2 Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych populacjach wg Austin 2004.....	22
Tab. 3. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r i charakterystyk produktów leczniczych ze strony URPL).....	26
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.09.2018 r.....	31
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 30.09.2018 r.....	32
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 30.09.2018 r.....	33
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 30.09.2018 r.....	33
Tab. 8 Ocena skuteczności EVO vs PLA w HeFH – McDonagh 2016.....	37
Tab. 9 Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.....	38
Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.....	45
Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania (porównanie z placebo) – c.d.....	46
Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane — badanie RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2.....	46
Tab. 13. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne (porównanie z placebo).....	48
Tab. 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (porównanie z placebo), cz. 1.....	51
Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych (porównanie z placebo) – cz. 2.....	52
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych (porównanie z placebo).....	53
Tab. 17. Chorzy, którzy nie ukończyli badania (porównanie z placebo), n (%).	55
Tab. 18. EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE- odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (porównanie z placebo).....	56
Tab. 19. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – Baum 2017.....	58
Tab. 20. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – Baum 2017 c.d.....	59
Tab. 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane — badanie Baum 2017.....	59
Tab. 22. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badanie Baum 2017.....	60
Tab. 23. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Baum 2017, cz. 1.....	62
Tab. 24. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Baum 2017 – cz. 2.....	62
Tab. 25. Zestawienie punktów końcowych badania Baum 2017.....	63
Tab. 26. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%) – zestawienie wyników.....	64

Tab. 27. Ocena skuteczności EVO vs PLA – % zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.....	67
Tab. 28. Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.....	68
Tab. 29. Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w zależności od rodzaju terapii dodanej w badaniu RUTHERFORD-1.	69
	
Tab. 31. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <1,8 mmol/l (~70 mg/dl) po 10-12 tygodniach obserwacji.....	71
Tab. 32. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji.....	71
Tab. 33. Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 10-12 tygodniach obserwacji.....	73
Tab. 34. Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.....	75
Tab. 35. Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu hsCRP względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji.....	79
Tab. 36. Ocena skuteczności EVO vs PLA – odsetek chorych, którzy uniknęli LDL-aferezy po 5 lub 6 tygodniach.*	80
Tab. 37. Ocena skuteczności EVO vs LA – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 4 tygodniach obserwacji	81
Tab. 38. Ocena skuteczności EVO vs LA – odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <1,8 mmol/l (~70 mg/dl) po 4 tygodniach obserwacji.....	82
Tab. 39. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.	85
Tab. 40. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zgony.....	87
Tab. 41. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane.....	89
Tab. 42. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	91
Tab. 43. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia.....	93
Tab. 44. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – obecność przeciwciał.....	95
Tab. 45. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA – inne zdarzenia niepożądane.....	97
Tab. 46. Ocena bezpieczeństwa EVO vs LA – zdarzenia niepożądane łącznie.	100
Tab. 47. Charakterystyka badania Shah 2017.....	102
Tab. 48. Charakterystyka populacji chorych przed rozpoczęciem leczenia alirokumabem lub ewolokumabem w badaniu Shah 2017.	102
Tab. 49. Leczenie hipolipemizujące pacjentów przed rozpoczęciem leczenia alirokumabem lub ewolokumabem w badaniu Shah 2017.	102
Tab. 50. Zmiany stężeń LDL-C, TC, TG i HDL-C po 24 tyg. badania Shah 2017 w grupie osób badanych ewolokumabem.	103
Tab. 51. Zmiany stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego po 24 tyg. badania Shah 2017 w grupie osób badanych ewolokumabem.	103

Tab. 52 Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl wśród chorych leczonych ewolokumabem w ciągu 24 tyg. badania Shah 2017.....	103
Tab. 53 Występowanie zdarzeń niepożądanych w badaniu Shah 2017 w grupie osób badanych ewolokumabem.	104
Tab. 54 Zmiany stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego po 24 tyg. badania Shah 2017 w grupie osób badanych ewolokumabem – aktualizacja (abstrakt konferencyjny Schlam 2017).....	104
Tab. 55 Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl wśród chorych leczonych ewolokumabem w ciągu 24 tyg. badania Shah 2017 – aktualizacja (abstrakt konferencyjny Min 2017).	104
Tab. 56. Ocena jakości badania Shah 2017 wg skali NOS.	105
Tab. 57. Charakterystyka badania FOURIER.	107
Tab. 58. Charakterystyka badania FOURIER – c.d.	108
Tab. 59. Ocena skuteczności EVO vs PLA. Pierwszorzędowy i drugorzędowy PK (badanie FOURIER).....	111
Tab. 60. Ocena skuteczności EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane ogółem (badania FOURIER).....	112
Tab. 61. Ocena skuteczności EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane ogółem (badania FOURIER).....	115
Tab. 62. Charakterystyka badań OSLER-1 i OSLER-2 (przedłużone obserwacje badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2).....	118
Tab. 63. Charakterystyka badań OSLER-1 i OSLER-2 (przedłużone obserwacje badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2) – c.d.	119
Tab. 64. Ocena skuteczności EVO vs SoC- zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 48 tygodniach obserwacji (badania OSLER 1 i OSLER 2 w HeFH).....	119
Tab. 65. Ocena bezpieczeństwa EVO + SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane ogółem (badania OSLER 1 i OSLER 2 w HeFH).	121
Tab. 66. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab.....	124
Tab. 67. <i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i> – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab.....	126
	
Tab. 69. EVO 420 mg QM + SoC vs SoC - % zmiana parametrów lipidowych od wartości wyjściowych do 52 tygodni obserwacji w badaniu OSLER (Koren 2014), cz. 1.	137
Tab. 70. Krytyczna ocena badań pierwotnych włączonych do przeglądu.....	162
Tab. 71. Krytyczna ocena opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.....	165

Spis rycin

Ryc. 1 Wykrywalność hipercholesterolemii na świecie (odsetek osób z rozpoznaniem wśród szacowanej liczby chorych).....	24
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ewolokumabu (diagram QUOROM/PRISMA ²⁵).....	42
Ryc. 3. STA +/-EZE + EVO vs STA +/-EZE + PLA – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (porównanie z placebo; RR).....	56
Ryc. 4. STA +/-EZE + EVO vs STA +/-EZE + PLA– odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (porównanie z placebo); RD).....	56
Ryc. 5 Zmiana stężenia LDL-C w czasie trwania badania FOURIER.....	108
Ryc. 6 Zmiana stężeń pozostałych parametrów lipidowych po 48 tyg. badania FOURIER.....	110
Ryc. 7. Skuteczność ewolokumabu – redukcja stężenia LDL-C w zależności od populacji, charakterystyki pacjentów i stosowania statyn (wyniki badań III fazy; Stroes 2015).....	134
	
Ryc. 9. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji (WMD), cz. 1.....	167
Ryc. 10. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji (WMD), cz. 2.....	167
Ryc. 11. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RR).....	167
Ryc. 12. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C po 12 tygodniach obserwacji (RD).....	168
Ryc. 13. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 1 (WMD).	168
Ryc. 14. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 2 (WMD).	169
Ryc. 15. Ocena skuteczności EVO 420 QM/Q4W vs PLA – zmiana poziomu parametrów lipidowych względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji, cz. 3 (WMD).	169
Ryc. 16. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	170
Ryc. 17. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	170
Ryc. 18. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zgony (RR).....	170
Ryc. 19. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zgony (RD).....	171
Ryc. 20. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RR).....	171
Ryc. 21. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).....	171
Ryc. 22. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	172
Ryc. 23. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	172
Ryc. 24. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Obecność przeciwciał (RR).....	172
Ryc. 25. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Obecność przeciwciał (RD).....	173
Ryc. 26. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RR).....	173
Ryc. 27. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).....	174
Ryc. 28. Ocena bezpieczeństwa EVO vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RR).....	174

Piśmiennictwo

- ¹ World Health Organization. Blood Cholesterol, 2008. http://gamapsrver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/atlas.html [stan na 12.10.2018 r.].
- ² Levine DA, Dawydow DS, Hough CL, Langa KM, Rogers MA, Iwashyna TJ. Functional disability and cognitive impairment after hospitalization for myocardial infarction and stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Nov;7(6):863-71. doi: 10.1161/HCQ.000000000000008. Epub 2014 Nov 11.
- ³ World Health Organization (WHO). Global status report on non-communicable diseases 2014. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> [stan na 25.09.2018 r.].
- ⁴ Chlebus K, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Kozierkiewicz A, Opolski G, Poloński D, Stokwiszewski J, Wierucki Ł, Wojtyniak B, Wysocki M, Zdrojewski T. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014. http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/aktualnosci/raport/2014-05-11%20Raport%20ZS%20w%20PI%20ost.pdf [stan na 25.09.2018 r.].
- ⁵ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97.
- ⁶ European Medicines Agency. Repatha: Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf [dostęp: 13.10.2018 r.].
- ⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/188/ORP/U_18_153_170508_opinia_114_LDL_afereza_art_31n.pdf [dostęp: 13.10.2018 r.].
- ⁸ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirokumab), w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/SRP/U_3_18_180115_stanowisko_10_PRAULENT_alirokumab.pdf [stan na 25.09.2018 r.].
- ⁹ Rekomendacja nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/REK/RP_Praluent_9_2018.pdf [stan na 25.09.2018 r.].

- ¹⁰ Kędzierska-Kapuza K, Kusztal M, Walatek B, Marczewski K, Naumnik B, Małyszko J, Durlik M, Ciechanowski K, Nowicki M. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie prowadzenia terapii pozaustrojowych oczyszczania krwi (aferezy) oraz zasad ich refundacji. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2017;21(3).
- ¹¹ Banach M, Jankowski P, Józwiak, J, Cybulska B, Windak A, Guzik T, Mamcarz A, Broncel M, Tomasiak T, Rysz J, Jankowska-Zduńczyk A, Hoffman P, Mastalerz-Migas A. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. *Lekarz POZ*, 2(4), pp.254-300.
- ¹² [REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.
- ¹³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- ¹⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ¹⁵ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- ¹⁶ Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2013 Apr;34(13):962-71.
- ¹⁷ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averno M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478-90a.
- ¹⁸ Walzer S, Travers K, Rieder S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013 May 3;5:189-92.
- ¹⁹ Izar MC, Machado VA, Fonseca FA. Genetic screening for homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Appl Clin Genet*. 2010 Dec 8;3:147-57.
- ²⁰ Vuorio A, Tikkanen MJ, Kovanen PT. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 May 6;10:263-70.
- ²¹ Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Aug 4;111(31-32):523-9.
- ²² Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 1;160(5):407-20.

- ²³ Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci*. 2016 Aug 1;12(4):687-96. doi: 10.5114/aoms.2016.59700. Epub 2016 May 5.
- ²⁴ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478-90a.
- ²⁵ Franke JG. Dutch national screening and disease management program for Familial Hypercholesterolemia (FH) – A model for Saudi Arabia? *J Saudi Heart Assoc*. 2009 Oct; 21(4): 259–260.
- ²⁶ Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B, Biało-brzeska-Paluszkiwicz J, Jagielska A, Janowska J, Danowska D, Reguła A, Stroniawska-Woźniak M. Clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia in a Polish outpatient metabolic clinic: a retrospective observational study. *Arch Med Sci*. 2018 Aug;14(5):962-970. doi: 10.5114/aoms.2017.71855. Epub 2017 Nov 30.
- ²⁷ ██████████. Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, 2018.
- ²⁸ Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyki JGP - Hospitalizacja związana z LDL-aferezą 2016. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=g2N_wNDxiC0%3d [stan na 09.10.2018 r.].
- ²⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.7.2017 [stan na 09.10.2018 r.].
- ³⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [stan na 10.10.2018 r.].
- ³¹ URPL. <http://leki.urpl.gov.pl/index.php> [stan na 16.10.2018 r.].
- ³² Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- ³³ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2008.
- ³⁴ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.

³⁵ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

³⁶ Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: 1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); 2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); 3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP). <http://bipold.actm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4188-136-2015-zlc> [dostęp: 16.10.2018 r.].

³⁷ ClinicalTrials.gov. Evolocumab Compared to LDL-C Apheresis in Patients Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02585895?term=evolocumab&recrs=eh&draw=2&rank=5§=X3540126#evnt> [dostęp: 16.10.2018 r.].

³⁸ EU Clinical Trials Register. A Randomized, Actively Controlled, Open-label, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Apheresis, Followed by Single-Arm Evolocumab Administration in Subjects Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001343-37/results> [dostęp: 16.10.2018 r.].

³⁹ Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. <https://www.mdcalc.com/framingham-coronary-heart-disease-risk-score> [dostęp 20.09.2018 r.]

⁴⁰ Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the american college of cardiology/ american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.

⁴¹ Schlam I, Huda A, Min SH, Mahida C, Shah P, Wang P, Goldenberg N, Glueck C. 10-Year Cardiovascular Risk Reduction, Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab, in Addition to Maximal Tolerated Cholesterol Lowering Therapy: Post-Commercialization Study. *Journal of the American College of Cardiology* 69(11): 1717.

⁴² Min S, Goldenberg N, Glueck C, Wang P. Efficacy of Alirocumab and Evolocumab in Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol to Less Than 70 Mg/Dl in 107 High-Risk Hypercholesterolemic Patients. *Journal of Investigative Medicine* 2017 65(4): 813.

⁴³ Min S, Goldenberg N, Glueck C, Wang P. Head to Head Efficacy of Alirocumab 75 and 150 mg vs Evolocumab 140 mg in Real World Patients. *Journal of Investigative Medicine* 2017 65(4): 815.

⁴⁴ Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.

⁴⁵ Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, Stefanutti C, Descamps O, Masana L, Lira A, Bridges I, Coll B, Sullivan D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017 Nov - Dec;11(6):1448-1457.

⁴⁶ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl> [stan na 16.10.2018].

⁴⁷ European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [stan na 16.10.2018].

⁴⁸ EMA European Database of ADR; <http://www.adrreports.eu/> [stan na 16.10.2018].

⁴⁹ Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/> [stan na 16.10.2018].

⁵⁰ WHO Uppsala Monitoring Centre; <http://www.vigiaccess.org/> [stan na 16.10.2018].

⁵¹ Stroes E, Robinson J, Raal FJ, Dufour R, Sullivan D, Blagden M, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Koren MJ. Clinical Equivalence of Evolocumab Among Patient Subgroups in PROFICIO: A Pooled Analysis of 3146 Patients from Phase 3 Studies. Accepted for publication at the ESC meeting in London at the end of August 2015.

⁵² ██████████ Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza kliniczna. Warszawa, 2015.

⁵³ Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 3. [Epub ahead of print].

⁵⁴ Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017 Aug 21;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.

⁵⁵ AOTM. Rekomendacja nr 65/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Prezesa AOTM. http://biopold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/098/REK/RP_65_2013_Vasosan.pdf [dostęp: 03.10.2018 r.].

⁵⁶ Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, i in. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych. Dokument opracowano przy szczególnym udziale European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). Tłumaczenie: Jędrusik P. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 11: 1234–318.

⁵⁷ Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, i in. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 253:281–344.