

Analiza efektywności klinicznej

EWOLOKUMAB (REPATHA®) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Kraków, kwiecień 2019

wersja: 1.0

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

| | |
|---|----|
| Indeks skrótów..... | 6 |
| Streszczenie..... | 11 |
| 1. Wstęp..... | 16 |
| 1.1. Cel analizy efektywności klinicznej..... | 16 |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego..... | 16 |
| 2. Metodyka analizy klinicznej..... | 18 |
| 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej..... | 18 |
| 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań..... | 19 |
| 2.3. Identyfikacja badań..... | 20 |
| 2.4. Wyszukiwanie badań wtórnych..... | 20 |
| 2.5. Wyszukiwanie badań pierwotnych..... | 22 |
| 2.6. Wyszukiwanie danych na rzecz poszerzonej analizy profilu bezpieczeństwa..... | 23 |
| 2.7. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych..... | 24 |
| 2.8. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań..... | 26 |
| 2.9. Ekstrakcja danych..... | 28 |
| 2.10. Analiza statystyczna..... | 28 |
| 3. Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych..... | 30 |
| 4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych..... | 31 |
| 4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej..... | 31 |
| 4.2. Charakterystyka badania FOURIER..... | 33 |
| 4.3. Ocena wiarygodności badania FOURIER..... | 46 |
| 5. Wyniki wyszukiwania badań na rzecz analizy efektywności praktycznej..... | 48 |
| 5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej..... | 48 |
| [REDAKTED]..... | 49 |
| [REDAKTED]..... | 53 |
| 6. Wyniki analizy klinicznej..... | 55 |

| | |
|--|----|
| 6.1. Analiza skuteczności klinicznej..... | 55 |
| 6.1.1. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej | 56 |
| 6.1.2. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru | 59 |
| 6.1.3. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 63 |
| 6.1.4. Zawał mięśnia sercowego | 64 |
| 6.1.5. Udar | 65 |
| 6.1.6. Rewaskularyzacja wieńcowa | 66 |
| 6.1.7. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej | 67 |
| ████████ | 68 |
| 6.1.9. CTTC | 68 |
| 6.1.10. Poważne zdarzenia dotyczące kończyn..... | 69 |
| 6.1.10.1. MALE | 69 |
| 6.1.10.2. Rewaskularyzacja obwodowa | 71 |
| 6.1.10.3. Zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, udaru, MALE | 71 |
| 6.1.11. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny..... | 72 |
| 6.1.12. Zmiana poziomu LDL-C | 73 |
| 6.2. Analiza bezpieczeństwa | 75 |
| 7. Wyniki analizy efektywności praktycznej..... | 78 |
| 7.1. Analiza skuteczności praktycznej | 78 |
| ████████ | 78 |
| 7.2. Analiza bezpieczeństwa | 79 |
| 7.2.1. Działania niepożądane leku..... | 79 |
| 8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa | 80 |
| 8.1. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych..... | 80 |
| 8.2. Europejska Agencja Leków | 80 |
| 8.3. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków | 81 |
| 8.4. Brytyjska Agencja ds. Rejestracji Produktów Leczniczych..... | 82 |
| 8.5. WHO Uppsala Monitoring Centre | 82 |

| | |
|---|-----|
| 8.6. Alerty bezpieczeństwa..... | 83 |
| 8.7. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych..... | 83 |
| 9. Podsumowanie..... | 85 |
| 10. Ograniczenia..... | 89 |
| 11. Dyskusja..... | 91 |
| Aneks..... | 99 |
| Spis tabel..... | 122 |
| Spis rysunków..... | 124 |
| Bibliografia..... | 125 |

Indeks skrótów

| | |
|------------|---|
| ABI | wskaźnik kostkowo-ramienny (ang. <i>ankle-brachial index</i>) |
| ACC | Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (ang. <i>American College of Cardiology</i>) |
| ACEI | Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>) |
| AEf | analiza efektywności klinicznej (ang. <i>efficacy analysis</i>) |
| AEk | analiza ekonomiczna (ang. <i>economic analysis</i>) |
| AEs | zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) |
| ALT, ALAT | aminotransferaza alaninowa |
| ALI | Ostre niedokrwienie kończyn (ang. <i>acute limb ischemia</i>) |
| AHA | Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>) |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ApoB | apolipoproteina B (ang. <i>apolipoprotein B</i>) |
| ARB | antagoniści receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>) |
| ARR | bezwzględna redukcja ryzyka (ang. <i>absolute risk reduction</i>) |
| ASCVD | miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>) |
| AST, AspAT | aminotransferaza asparaginianowa |
| BD | brak danych |
| BIA | analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>) |
| CABG | pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. <i>coronary artery bypass grafting</i>) |
| CAD | choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i>) |
| CEC | Komisja ds. Zdarzeń Klinicznych (ang. <i>Clinical Events Committee</i>) |

| | |
|-------|---|
| ChNS | choroba niedokrwienne serca |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CK | kinaza kreatyninowa (ang. <i>creatine kinase</i>) |
| CKD | chroniczna choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>) |
| CK-MB | izoforma MB kinazy kreatyninowej (ang. <i>creatinine kinase MB isoform</i>) |
| CRP | białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>) |
| CV | sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>) |
| CTTC | ang. <i>The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration</i> |
| CVD | choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>) |
| DBP | ciśnienie rozkurczowe serca (ang. <i>diastolic blood pressure</i>) |
| DM2 | cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes</i>) |
| DMC | Komisja Monitorująca Dane (ang. <i>Data Monitoring Committee, DMC</i>) |
| eGFR | estymowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>) |
| EKG | elektrokardiografia (ang. <i>electrocardiography</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EWO | ewolokumab (ang. <i>evolocumab</i>) |
| FAERS | System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FH | hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>) |
| FU | okres obserwacji (ang. <i>follow up</i>) |
| GFR | współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>) |
| HbA1C | hemoglobina glikowana |

| | |
|-------|---|
| HDL | lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>) |
| HDL-C | cholesterol frakcji o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>) |
| HeFH | heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>) |
| HoFH | homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>) |
| hsCRP | wysokoczule białko C-reaktywne (ang. <i>high sensitivity C-reactive protein</i>) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| HR | ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| IS | udar niedokrwienny (ang. <i>ischemic stroke</i>) |
| IQR | Przedział międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>) |
| ITT | Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>) |
| LDL | lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>) |
| LDL-C | cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>) |
| LEAD | choroba tętnic kończyn dolnych (ang. <i>lower extremity arterial disease</i>) |
| LLN | dolna granica normy (ang. <i>lower limit of normal</i>) |
| Lp(a) | lipoproteina A (ang. <i>lipoprotein A</i>) |
| LVEF | frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>) |
| MALE | poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (ang. <i>major adverse limb events</i>) |
| MI | zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i>) |
| MHRA | Brytyjska Agencja ds. Rejestracji Produktów Leczniczych (ang. <i>The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>) |
| MTD | maksymalne tolerowane dawki |
| MVCAD | wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. <i>multivessel coronary artery disease</i>) |

| | |
|----------|--|
| NNH | ang. <i>Number Needed to Harm</i> |
| NNT | ang. <i>Number Needed to Treat</i> |
| NS | nieistotny statystycznie |
| NSTE-ACS | ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (ang. <i>No ST Elevation acute coronary syndrome</i>) |
| NSTEMI | zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i>) |
| NYHA | Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>) |
| OR | iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>) |
| OZW | ostre zespoły wieńcowe |
| PAD | choroba tętnic wieńcowych (ang. <i>peripheral artery disease</i>) |
| PCSK9 | konwertaza proproteinowa subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>) |
| PLB | placebo |
| PPS | analiza zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol set</i>) |
| PVD | choroba wielonaczyniowa/wielooogniskowa (ang. <i>polyvascular disease</i>) |
| RD | różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>) |
| RR | ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>) |
| RRR | redukcja ryzyka względnego (ang. <i>relative risk reduction</i>) |
| RCT | randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| rt-PA | rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (ang. <i>recombinant tissue plasminogen activator</i>) |
| SAEs | ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>) |
| SBP | ciśnienie skurczowe serca (ang. <i>systolic blood pressure</i>) |
| S.C. | podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>) |
| STEMI | zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>) |
| TEAE | Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia |

| | <i>(ang. Treatment Emerged Adverse Events)</i> |
|-----------|---|
| TIA | przemijający napad niedokrwienia mózgu <i>(ang. transient ischemic attack)</i> |
| TSH | hormon tyreotropowy |
| ULN | górną granicę normy <i>(ang. upper limit of normal)</i> |
| URPLWMIPB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| VLDL | lipoproteiny o bardzo małej gęstości <i>(ang. very low density lipoprotein)</i> |

Streszczenie

Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab, EWO) stosowanego w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami (MTD) statyn i ezetymibem u pacjentów

w porównaniu z kontynuacją terapii MTD statyn i ezetymibem.

Metodyka analizy klinicznej

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz HTA. W ramach analizy przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (tj. *Medline* przez *PubMed*, *Embase* oraz *The Cochrane Library*) w celu identyfikacji badań klinicznych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu względem placebo, jako terapii dodanych do statyn i ezetymibu.

Charakterystyka badań klinicznych

Do analizy efektywności klinicznej włączono jedno badanie eksperymentalne (FOURIER), będące randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem wieloośrodkowym III fazy. Wiarygodność badania FOURIER oceniono jako wysoką. Populację badania stanowili pacjenci z klinicznie potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, definiowaną jako zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub objawowa choroba tętnic obwodowych, ze stężeniem cholesterolu LDL na czczo ≥ 70 mg/dl lub cholesterolu nie-HDL ≥ 100 mg/dl. Celem badania było porównanie efektywności klinicznej ewolokumabu z placebo. Ewolokumab podawany był w jednym z dwóch schematów tj. w dawce 140 mg co dwa tygodnie lub co

miesiąc w dawce 420 mg. W obu ramionach badania pacjenci otrzymywali podstawową terapię obniżającą poziom lipidów w postaci statyn ± ezetymib.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W ramach analizy skuteczności klinicznej ewolokumabu zaprezentowano wyniki badania FOURIER dla populacji ogólnej badania,

Wyniki analizy efektywności klinicznej wyrażone są klinicznie istotnymi punktami końcowymi oraz zastępczym punktem końcowym, którego znaczenie zostało potwierdzone w licznych próbach klinicznych. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania FOURIER stanowi złożony punkt końcowy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy stanowi zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Dla populacji ogólnej badania FOURIER, istotne statystycznie wyniki odnotowano w zakresie: pierwszorzędowego punktu końcowego, kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, występowania zawału mięśnia sercowego, występowania udaru, udaru niedokrwienego oraz IS prowadzącego/nieprowadzącego do zgonu lub TIA, wykonywania rewaskularyzacji wieńcowej, złożonego punktu końcowego CCTC (nagły zgon wieńcowy, wystąpienie niezakończony zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacja wieńcowa), poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn – MALE, złożonego punktu końcowego obejmującego redukcję występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, występowania MI, udaru lub MALE.

[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]

Zmiana poziomu LDL-C po 48-tygodniowym okresie obserwacji była zbliżona we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Poziom LDL-C w grupie EWO był średnio o 59-61% niższy w porównaniu do grupy PLB. Stężenie LDL-C w ramieniu EWO zostało zmniejszone [redacted] utrzymywało się na zbliżonym poziomie przez cały okres trwania badania. [redacted]

Zaobserwowane różnice są istotne statystycznie. Powyższe jest szczególnie istotne w kontekście redukcji objętości blaszki miażdżycowej, która ma miejsce w przypadku uzyskania niskich wartości LDL-C, co zostało udowodnione i pacjentów stosujących ewolokumab w skojarzeniu ze statynami w badaniu GLAGOV. [1, 2]

W populacji ogólnej badania FOURIER, po 48-tygodniowym okresie obserwacji, 87% pacjentów z ramienia EWO i 18% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl, 67% pacjentów z ramienia EWO i 0,5% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C ≤ 40 mg/dl, a poziom LDL-C ≤ 25 mg/dl osiągnęło 42% pacjentów z ramienia EWO i $< 0,1\%$ pacjentów z ramienia PLB. Wskazane różnice są istotne statystycznie.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa ewolokumabu i placebo. [redacted]

Występowanie istotnych statystycznie różnic na niekorzyść EWO odnotowano jedynie w przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,35 [95%CI: 1,14; 1,61]) w populacji ogólnej badania. Należy jednak zauważyć, iż w obu grupach występowały one rzadko (odpowiednio u 2,1 vs 1,6% pacjentów) i w przeważającej większości (ok. 90% reakcji w obu grupach) zostały zaklasyfikowane jako łagodne. Co istotne, nie ma innych dowodów naukowych dotyczących występowania innych zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem ewolokumabem.

Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Wnioski końcowe

Wykazane różnice w skuteczności klinicznej schematu EWO + MTD statyn ± ezetymib względem PLB + MTD statyn ± ezetymib wykazują nie tylko istotność statystyczną, ale cechują się również wysoką istotnością kliniczną. Korzyść zdrowotna związana z dodaniem EWO do terapii złożonej MDT statyn i ezetymibu została wyrażona nie tylko zmianą stężenia LDL-C względem wartości początkowych (*baseline*) ale co szczególnie istotne, istotnymi statystycznie różnicami w zakresie klinicznie istotnych (twardych) punktów końcowych. Dodatkowo co warto podkreślić uzyskiwany efekt hipolipemizujący był stały w czasie, natomiast wraz z wydłużeniem okresu obserwacji obserwowano coraz większą separację krzywych Kaplana-Meiera.

Zastosowanie terapii ewolokumabem w skojarzeniu z MTD statyn + ezetymib wiąże się z wysoką skutecznością kliniczną w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej.

1. Wstęp

1.1. CEL ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab, EWO) stosowanego w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn i ezetymibem u pacjentów

w porównaniu z kontynuacją terapii statynami i ezetymibem.

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań). [4]

1.2. DEFINICJA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analiza problemu decyzyjnego zawierająca m.in. opis jednostki chorobowej wraz z postępowaniem diagnostyczno-terapeutycznym i epidemiologią, stanowi odrębny dokument tj.:

Analiza Problemu Decyzyjnego: Ewolokumab (Repatha®)

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, typ badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono w Tabeli 1.

TABELA 1. SCHEMAT PICOS

| Obszar | | Definicja |
|----------|-------------|--|
| P | Populacja | [Redacted] |
| I | Interwencja | Produkt leczniczy Repatha® (ewolokumab) Schemat leczenia: ewolokumab stosowany w dawce 140 mg co dwa tygodnie, jako leczenie dodane do skojarzonej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem MTD statyn i ezetymibu |
| C | Komparatory | Placebo jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem MTD statyn i ezetymibu |
| O | Wyniki | <p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; wystąpienie zawału mięśnia sercowego; wystąpienie udaru; wystąpienie rewaskularyzacji wieńcowej; wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; wystąpienie udaru niedokrwienego prowadzącego, nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej; zmiana liczbowa i procentowa względem wartości wyjściowych (<i>baseline</i>) stężenia LDL-C; <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AEs); ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>, SAEs); |
| S | Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne; Badania eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT); z grupą kontrolną/bez grupy kontrolnej; Badania obserwacyjne; Bazy danych; Rejestry. |

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. SCHEMAT PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Zgodnie z wymogami AOTMiT analiza powinna zawierać następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration*;
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, przedstawiona w osobnym dokumencie [5];
- systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji;
- 3. ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników;
- 4. ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy;
- 5. prezentacja wyników;
- 6. dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
- 7. wnioski końcowe.

2.2. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ

Do analizy klinicznej zakwalifikowane zostały badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (PS) dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia. (Tabela 2)

TABELA 2. KRYTERIA WŁĄCZENIA I KRYTERIA WYŁĄCZENIA BADAŃ Z PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|------------------------------|---|---|
| Populacja (wskazanie) | <p>[REDAKCE]</p> <p>W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji wnioskowanej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla populacji szerszej niż docelowa.</p> | Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. |
| Interwencja | <p>Produkt leczniczy Repatha® (ewolokumab)</p> <p>Schemat leczenia: ewolokumab stosowany w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie, jako interwencja dodana do skojarzonej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i ezetymibu</p> | Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia np. inna substancja czynna, inna dawka lub schemat leczenia. |
| Komparatory | <p>Placebo jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem MTD statyn i ezetymibu</p> | Komparatory inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (inne substancje czynne). |
| Wyniki | <p>Punkty końcowe dotyczące oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; • wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; • wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; • wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • wystąpienie zawału mięśnia sercowego; • wystąpienie udaru; • wystąpienie rewaskularyzacji wieńcowej; • wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; • wystąpienie udaru niedokrwienego prowadzącego, nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej; • zmiana liczbowa i procentowa względem wartości wyjściowych (<i>baseline</i>) dla LDL-C; • profilu bezpieczeństwa (np. AE, SAE). | Punkty końcowe inne niż predefiniowane. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|--------------------------|---|---|
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne; Badania eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> z randomizacją (RCT) / bez randomizacji (nRCT); z grupą kontrolną / bez grupy kontrolnej; Badania obserwacyjne; Bazy danych; Rejestry. <p>W ramach badań wtórnych uwzględnione będą jedynie opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy.</p> <p>Na rzecz oceny skuteczności klinicznej uwzględnione będą badania eksperymentalne najwyższej wiarygodności, a w przypadku braku tego typu badań również badania niższej wiarygodności.</p> <p>Na rzecz oceny profilu bezpieczeństwa uwzględnione będą wszystkie typy badań – o najwyższym poziomie wiarygodności, jak również inne (badania obserwacyjne, bazy danych, rejestry itp.)</p> <p>Na rzecz oceny efektywności praktycznej uwzględnione będą dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania obserwacyjne IV fazy, bazy danych, rejestry, jeżeli są dostępne).</p> | Przeglądy niesystematyczne, badanie o niskiej wiarygodności w przypadku dostępności badań o wyższej wiarygodności; literatura pogładowa / przeglądowa, komentarze, listy. |
| Status publikacji | <p>Badania opublikowane i nieopublikowane, pełnotekstowe oraz doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery itp.).</p> <p>Na rzecz oceny efektywności praktycznej opublikowane badania pełnotekstowe oraz doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery itp.).</p> <p>Wszystkie doniesienia w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach również w innych).</p> | Abstrakty opublikowane przed datą publikacji pełnotekstowej. |

2.3. IDENTYFIKACJA BADAŃ

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

2.4. WYSZUKIWANIE BADAŃ WTÓRNYCH

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność kliniczną produktu leczniczego Repatha® stosowanego w skojarzeniu z MTD statyn i ezetymibem

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą słowa kluczowe odnoszące się do populacji docelowej

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeprowadzono wyszukiwanie łączne z badaniami pierwotnymi. W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- *Medline* (przez *PubMed*),
- *EMBASE*;
- *The Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*).

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania w bazach *Medline* (przez *PubMed*), *EMBASE* oraz *Cochrane* zamieszczono w Aneksie (Tabela 39, Tabela 40, Tabela 41).

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat badań, przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych (w tym artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań medycznych serwisów internetowych).

Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach medycznych przeprowadzono

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono w sumie 341 publikacji w postaci tytułów i abstraktów (usunięto 40 duplikatów), czego 43 zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do PS.

2.5. WYSZUKIWANIE BADAŃ PIERWOTNYCH

Wyszukiwanie badań pierwotnych przeprowadzono łącznie z badaniami wtórnymi. W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji [REDACTED] oraz interwencji badanej (Repatha®/ewolokumab).

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej:

- *Medline* (przez *PubMed*);
- *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- *EMBASE*.

Przeszukano również strony internetowe organizacji takich jak:

- Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki Społecznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE);
- Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, CADTH);
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA);
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPLWMiPB);

oraz rejestry badań klinicznych tj.:

- www.clinicaltrials.gov;
- www.clinicaltrialsregister.eu.

Poszukiwanie doniesień naukowych nie zostało zawężone ze względu na datę publikacji. Ponadto zrezygnowano z zawężenia do badań prowadzonych na ludziach, co pozwoliło na włączenie do przeglądu wszystkich badań, tym samym zmniejszając ryzyko ewentualnych pominięć związanych z oznaczeniem badań w bazie.

Brak zastosowania powyższych kryteriów pozwolił uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie publikacje dotyczące analizowanej technologii medycznej.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań wyższej wiarygodności, umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej interwencji badanej oraz komparatora (*head-to-head*). W przypadku braku takich badań przewidziano odrębne przeszukiwanie systematyczne dla komparatora.

Wszystkie strategie wyszukiwania zostały zaprojektowane iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka [REDACTED]. Dwuetapowy proces selekcji był przeprowadzony przez dwóch analityków [REDACTED]. W razie niejasności, rozstrzygającą rolę miał trzeci analityk [REDACTED].

Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach medycznych przeprowadzono [REDACTED].

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami wtórnymi) odnaleziono w sumie 341 publikacji w postaci tytułów i abstraktów (usunięto 40 duplikatów), z czego 43 zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 3 badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia do PS. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie Tabela 39, Tabela 40, Tabela 41.

2.6. WYSZUKIWANIE DANYCH NA RZECZ POSZERZONEJ ANALIZY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Repatha® dokonano także przeszukania publikacji oraz stron internetowych jednostek zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne tj.:

- Europejska Agencja Leków (EMA);

- Europejska baza danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków (ADRReports);
- Brytyjska Agencji ds. Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (MHRA);
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)
- Światowa Organizacja Zdrowia – Centrum Monitorowania w Uppsali (ang. WHO UMC).

Przeszukania publikacji jednostek zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa dokonano [REDACTED]

2.7. WYSZUKIWANIE BADAŃ NIEOPUBLIKOWANYCH

W celu odnalezienia badań klinicznych w toku, zakończonych ale nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz *clinicaltrialsregister.eu* (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) [REDACTED]

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Podczas przeszukania korzystano ze słowa kluczowego „Repatha” oraz „evolocumab”, a wyniki ograniczono poprzez użycie filtra dla badań zakończonych (*Completed*) oraz badań w toku (*Not yet recruiting / Recruiting / Enrolling by invitation / Active, not recruiting*).

W wyniku przeszukania uzyskano 65 wyników w bazie ClinicalTrials.gov (Tabela 3) oraz 26 wyników w bazie clinicaltrialregister.eu. (Tabela 4)

Poza badaniem FOURIER (NCT01764633), odnaleziono 4 badania spełniające kryteria włączenia. Badanie o numerze NCT03080935 stanowiło dodatkowe badanie otwarte (ang. *open-label extension*) dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego u pacjentów stosujących ewolokumab, którzy ukończyli badanie FOURIER. Badanie o numerze NCT03433755 dotyczy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD u pacjentów pochodzenia chińskiego. Badanie NCT03287609 dot. redukcji poziomu LDL przez EWO u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. W badaniu o numerze NCT02867813 pacjenci, którzy ukończyli badanie FOURIER, zostali włączeni do dalszego badania uwzględniającego efektywność

kliniczną EWO. Spośród powyższych 4 badań spełniających kryteria włączenia, dla żadnego nie zidentyfikowano dostępnych wyników.

W przypadku bazy *clinicalregister.eu* odnaleziono łącznie 3 badania spełniające włączenia. Badanie o numerze 2016-004066-26 stanowiło dodatkowe badanie otwarte dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego u pacjentów stosujących EWO, po ukończeniu badania FOURIER. Badanie nr 2015-004780-36 jest badaniem jednoramiennym dotyczącym długoterminowego bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu u pacjentów z potwierdzonymi schorzeniami serca. Z kolei badanie 2012-001398-97 obejmowało skuteczność stosowania ewolokumabu łącznie ze statynami w zakresie zmiany poziomu LDL-C oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobami układu krążenia. Wyniki dla żadnego z powyższych badań nie były dostępne.

TABELA 3. ZESTAWIENIE ZAKWALIFIKOWANYCH BADAŃ ODNALEZIONYCH W BAZIE CLINICALTRIALS.GOV (DOSTĘP 26.03.2019)

| Numer NCT | Temat badania | Status | Kwalifikacja (tak/nie) | Data rozpoczęcia badania (sponsor) |
|-------------|--|-------------------------------|------------------------|--|
| NCT03080935 | Fourier Open-label Extension Study in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries | <i>Active, not recruiting</i> | Tak | 13/03/2017 (Amgen) |
| NCT01764633 | Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) | <i>Completed</i> | Tak | 8/01/2013 (Amgen) |
| NCT03433755 | Safety and Efficacy of Evolocumab in Addition to Optimal Stable Background Statin Therapy in Chinese Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia | <i>Not yet recruiting</i> | Tak | 6/05/2019 (Amgen) |
| NCT03287609 | EVolocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS) | <i>Active, not recruiting</i> | Tak | 23/01/2018 (University Hospital Inselspital, Berne, Amgen) |
| NCT02867813 | Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk Open-label Extension | <i>Active, not recruiting</i> | Tak | 2/09/2016 (Amgen) |

TABELA 4. ZESTAWIENIE ZAKWALIFIKOWANYCH BADAŃ ODNALEZIONYCH W BAZIE CLINICALTRIALREGISTER.EU (DOSTĘP 26.03.2019)

| Numer EUDRA CT | Temat badania | Kwalifikacja (tak/nie) | Data rozpoczęcia badania (sponsor) |
|----------------|---|------------------------|------------------------------------|
| 2016-004066-26 | A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries | Tak | 13/03/2017 (Amgen) |

| Numer EUDRA CT | Temat badania | Kwalifikacja (tak/nie) | Data rozpoczęcia badania (sponsor) |
|----------------|--|------------------------|------------------------------------|
| 2015-004780-36 | A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease | Tak | 2/09/2016 (Amgen) |
| 2012-001398-97 | A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease FOURIER - Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk | Tak | 8/01/2013 (Amgen) |

2.8. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ

Ocena wiarygodności, rozumianej jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Cele oceny wiarygodności:

- dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz;
- ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, ocenę wiarygodności badań z randomizacją należy przeprowadzić zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* [6]. Formularz oceniający jakość danych zgodnie z zaleceniami *The Cochrane Collaborations* znajduje się w Aneksie. Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją, zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, dokonano w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących błędów:

- błąd selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- błąd przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- błąd oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- błąd raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła błędów (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Natomiast badania jednoramienne oceniono za pomocą skali NICE, którego kwestionariusz oceny znajduje się w Aneksie. (Tabela 46)

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia,

- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, liczba i rodzaj wcześniejszych terapii, obecność aberracji i zaburzeń cytogenetycznych, stopień zaawansowania choroby, itd.),
- rodzaju interwencji (dawka, liczba cykli, czas trwania cyklu, rodzaj kointerwencji),
- metodyki badania (rodzaj badania – prospektywne/retrospektywne, typ i podtyp wg AOTMiT),
- ocenianych punktów końcowych w zakresie skuteczności i profilu bezpieczeństwa.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [3].

2.9. EKSTRAKCJA DANYCH

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk [REDACTED] według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Tabela 47, Tabela 48). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka [REDACTED]

2.10. ANALIZA STATYSTYCZNA

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków [REDACTED]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej została zweryfikowana przez trzeciego analityka [REDACTED]

Skuteczność oraz bezpieczeństwo dla rozpatrywanej interwencji oraz danego komparatora porównywano wykorzystując następujące narzędzia analityczne:

- MS Excel 2017,
- Review Manager 5.3.

Wyniki dla punktów końcowych o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału serca) prezentowano w postaci liczby pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, wraz z odsetkami pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do populacji danego ramienia badania (n/N (%)). Prezentowano podane w publikacjach wyniki dla współczynnika ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), a brak różnic znamienych statystycznie stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika HR zawierał wartość 1. Współczynnik ryzyka (HR) stanowi wynik analizy krzywych przeżycia i określa względne prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w grupach badanych w określonym czasie zakładając, że zdarzenie nie wystąpiło do tej pory.

Gdy nie podano w badaniu wartości HR obliczano parametr ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) z 95% przedziałami ufności (95%CI). Brak różnic znamienych statystycznie stwierdzano, gdy 95%

przedział ufności dla wskaźnika RR zawierał wartość 1. Współczynnik RR to iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej i prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Określona zostaje część ryzyka podstawowego jaka "pozostała" po zastosowaniu interwencji.

W przypadku istotnych statystycznie wyników RD prezentowano również wartości NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*) w zależności od interpretacji zdarzenia (odpowiednio pozytywne/negatywne). W przypadku, gdy interwencja zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnego zdarzenia (punktu końcowego, np. zgonu), wskaźnik NNT interpretuje się jako liczbę pacjentów, których trzeba poddać interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu zdarzeniu. Z kolei wskaźnik NNH określa liczbę pacjentów, których poddanie interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego zdarzenia (np. AE).

Dla danych o charakterze ciągłym (np. zmiana poziomu LDL-C) wyniki przedstawiano w postaci średniej wraz z przedziałami ufności (95%CI). Dodatkowo, w sytuacji dostępnych danych, prezentowano poziom LDL-C w postaci mediany z przedziałem międzykwartylowym (IQR, ang. *interquartile range*).

Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej (p) przyjęto 0,05 ($p < 0,05$), którego wartości prezentowano, gdy zostały podane w badaniu.

[REDACTED]

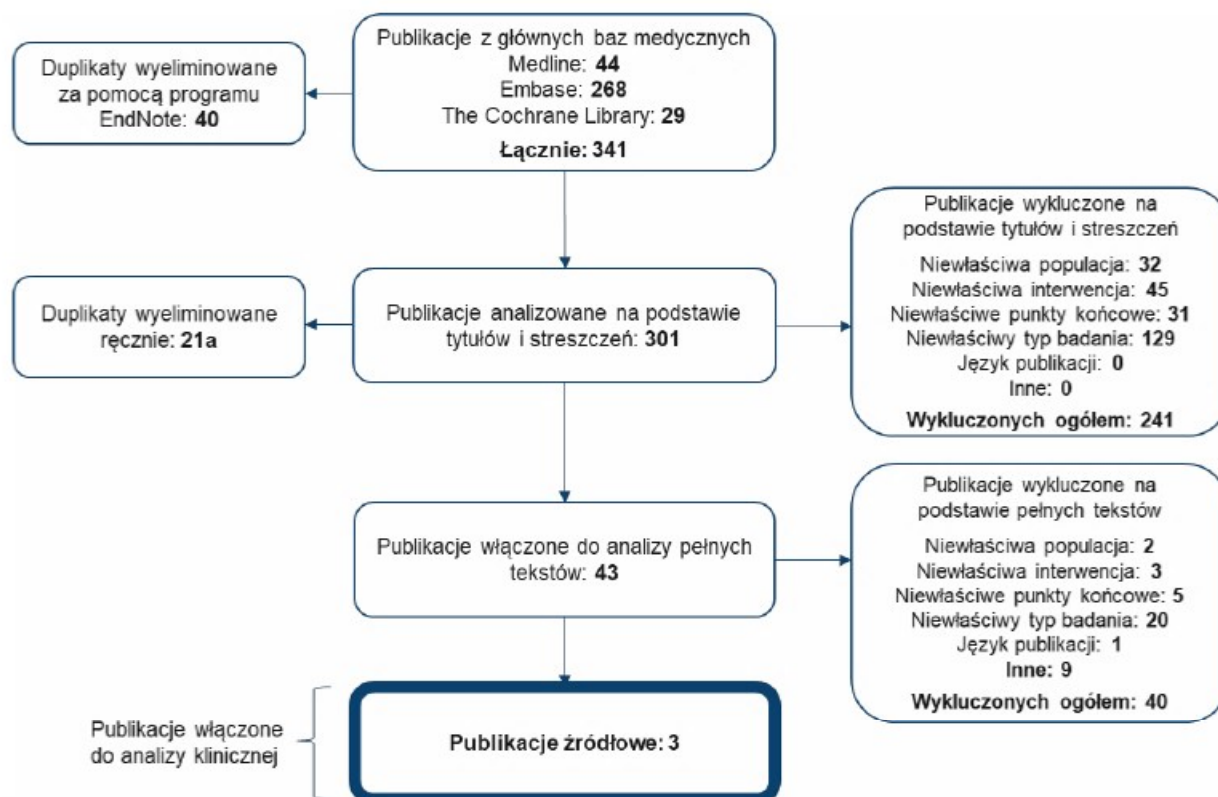
3. Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

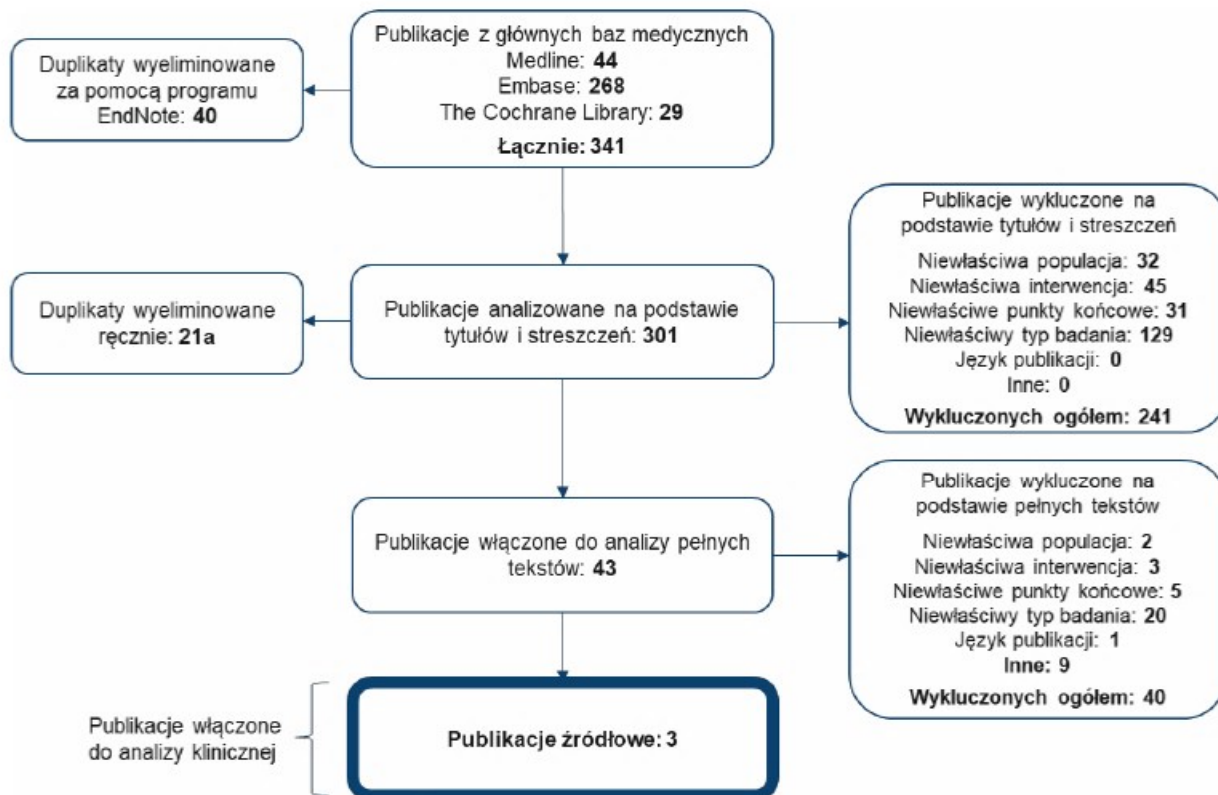
4.1. WYNIKI PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 341 pozycji bibliograficznych (*Medline*: 44, *Embase*: 268, *The Cochrane Library*: 29), z czego po usunięciu 40 duplikatów za pomocą programu *EndNote*, do dalszej selekcji włączono 301 pozycji. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Podczas ww. analizy zidentyfikowano kolejne 21 duplikatów, które zostały usunięte ręcznie. Do analizy pełnotekstowej włączono 43 publikacje. W oparciu o selekcję na podstawie pełnych tekstów, zakwalifikowano 3 publikacje pełnotekstowe. Schemat selekcji badań w ramach wyszukiwania badań pierwotnych zgodnie z PRISMA (ang. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) przedstawia



Rysunek 1. Natomiast publikacje pełnotekstowe zakwalifikowane do PS zaprezentowano w Tabeli 5.

Zestawienie publikacji niezakwalifikowanych wraz z przyczynami wykluczenia znajduje się w Aneksie (Tabela 42).



RYSUNEK 1. SCHEMAT SELEKCJI BADAŃ ZGODNIE Z PRISMA- ANALIZA KLINICZNA

Zaznaczone na wykresie badania zostały opisane w dalszej części rozdziału

TABELA 5. BADAŃ WŁĄCZONE DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ)

| Lp. | Badanie | Schemat leczenia | Rodzaj badania | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|--|---------|------------------|--|---------------|--|-----------|
| Publikacje odnalezione w wyniku przeszukania baz medycznych | | | | | | |
| 1. | FOURIER | EWO vs PLB | Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie wieloośrodkowe 3 fazy | Sabatine 2017 | Publikacja pełnotekstowa (+suplement i protokół badania) | [7,12,13] |
| 2. | | | | Sabatine 2018 | Publikacja pełnotekstowa (+suplement) | [8,9] |
| 3. | | | | Bonaca 2018 | Publikacja pełnotekstowa (+suplement) | [10,11] |
| 4. | | | | | | |

4.2. CHARAKTERYSTYKA BADANIA FOURIER

Do analizy włączono badanie eksperymentalne FOURIER, będące randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem wieloośrodkowym III fazy, obejmującym 1242 pacjentów w 49 krajach. Celem badania było porównanie efektywności klinicznej ewolokumabu z placebo, przy czym w obu ramionach badania pacjenci otrzymywali podstawową terapię obniżającą poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymib. [12]

Do badania zostali włączeni pacjenci z klinicznie potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, definiowaną jako zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub objawowa choroba tętnic obwodowych (szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia znajdują się w Tabeli 6). Wśród kryteriów włączenia uwzględniono także stężenie cholesterolu LDL na czczo ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub cholesterolu nie-HDL ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) podczas jednoczesnej terapii hipolipemizującej rozumianej jako wysokie dawki statyn (≥ 20 mg atorwastatyny dziennie bądź jej ekwiwalent) z lub bez jednoczesnego przyjmowania ezetymibu.

TABELA 6. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania FOURIER [13]

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Podpisana świadoma zgoda. 2. Kobiety lub mężczyźni w wieku >40 do ≤85 lat w czasie wyrażania świadomej zgody. 3. Histologicznie lub klinicznie udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa rozpoznana jako którakolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • zawał mięśnia sercowego (MI) • udar niedokrwienny (przemijający udar niedokrwienny (TIA) nie stanowi kryterium włączenia), • objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) – chromanie przestankowe ze wskaźnikiem ABI < 0,85 lub rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby miażdżycowej. [Uwaga: Odsetek osób z historią MI lub udarem niedokrwiennym >5 lat przed badaniem zostanie określony przez sponsora] 4. Obecność co najmniej 1 głównego lub przynajmniej 2 drugorzędnych czynników ryzyka. <p><u>Główne czynniki ryzyka (wymagany 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca (typu 1. lub 2.), • wiek ≥ 65 lat w czasie randomizacji (i ≤ 85 lat w chwili świadomej zgody), • zawał serca lub udar niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego, • dodatkowa diagnostyka zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego wykluczająca ich wystąpienie, • obecnie codzienne palenie tytoniu, • historia objawowego PAD (chromanie przestankowe z ABI < 0,85 lub przebyta procedura rewaskularyzacji tętnic obwodowych lb amputacja z powodu choroby miażdżycowej), jeśli kwalifikują się ze względu na kryterium zawału mięśnia sercowego lub udaru. <p><u>Drugorzędne czynniki ryzyka (wymagane 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • historia rewaskularyzacji wieńcowej nie związanej z zawałem mięśnia sercowego^d, • resztkowa choroba wieńcowa z ≥ 40% zwężeniem w ≥ 2 dużych naczyniach, • najnowsze wyniki badań HDL-C < 40mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet z centralnego laboratorium przed randomizacją, • najnowsze wyniki badań hsCRP > 2,0mg/l z centralnego laboratorium przed randomizacją • najnowsze wyniki badań LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4mmol/l) lub nie-HDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) z centralnego laboratorium przed randomizacją. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Przebyły zawał mięśnia sercowego lub udar w czasie krótszym niż 4 tyg. od randomizacji. 2. Niewydolność serca stopnia III lub IV wg skali NYHA lub ostatnia znana LVEF < 30%. 3. Przebyły udar krwotoczny w dowolnym momencie. 4. Niekontrolowany lub nawracający częstoskurcz komorowy. 5. Planowana lub spodziewana operacja kardiochirurgiczna lub rewaskularyzacja w ciągu 3 miesięcy od randomizacji. 6. Niekontrolowane nadciśnienie definiowane jako SBP > 180 mmHg lub DBP > 110 mmHg mierzone w pozycji siedzącej. 7. Leczenia za pomocą inhibitora białka transferującego ester cholesterolu, lub mipomersenu lub lomitapidu w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją. Terapia fenofibratem musi być stabilna przez co najmniej 6 tygodni przed finalnym badaniem przesiewowym w dawce odpowiedniej dla czasu trwania badania w ocenie badacza. Inne terapie fibratem (i pochodnymi) są zabronione. 8. Wcześniejsze stosowanie leczenia inhibitorem PCSK9 innego niż ewolokumab lub zastosowanie ewolokumabu < 12 tygodni przed finalnym badaniem przesiewowym lipidów. 9. Nieleczona lub niedostatecznie leczona nadciśność lub niedociśność tarczycy, określona przez hormon tarczycy, < dolna granica normy (LLN) lub > 1,5-krotność górnej granicy normy (ULN) i odpowiednio wolna tyroksyna (T4) poza normą podczas finalnego badania przesiewowego. 10. Ciężkie zaburzenia czynności nerek - oszacowana eGFR < 20 ml/min/1,73 m² w finalnym badaniu przesiewowym. 11. Aktywna choroba wątroby lub zaburzenie czynności wątroby, określone przez aminotransferazę asparaginową (AST) lub aminotransferazę alaninową (ALT) > 3-krotność ULN, podczas centralnej analizy laboratoryjnej w finalnym badaniu przesiewowym. 12. Biorca jakiegokolwiek przeszczepionego głównego narządu (np. płuc, wątroby, serca, szpiku kostnego, nerki). 13. Własne lub rodzinne przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśniowych. 14. Afereza LDL lub plazmy w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją. 15. Ciężka, współistniejąca choroba niebędąca sercowo-naczyniową, która przypuszczalnie może skrócić oczekiwaną długość życia do < 3 lat. 16. Kinaza keratynowa (CK) > 5-krotność ULN w finalnym badaniu przesiewowym. 17. Znana, poważna, czynna infekcja lub poważna dysfunkcja hematologiczna, nerkowa, metaboliczna, żółdkowo-jelitowa lub endokrynną w ocenie badacza. 18. Guz złośliwy (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, raka szyjki macicy <i>in-situ</i>, raka przewodowego piersi <i>in-situ</i> lub raka prostaty stopnia 1) w ciągu ostatnich 10 lat. 19. Otrzymanie leczenia drogą ogólnoustrojową, które posiadają znane poważne interakcje z terapią podstawową statynami w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją lub konieczność takiego leczenia w okresie badania. |

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • zespół metaboliczny^e. <ol style="list-style-type: none"> 5. Najnowsze wyniki LDL-C oznaczone na czczo ≥ 70 mg/dl ($\approx 1,8$ mmol/l) lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl ($\approx 2,6$ mmol/l) z centralnego laboratorium podczas badania przesiewowego po ≥ 2 tygodniach stabilnej terapii obniżającej poziom lipidów. 6. Najnowsze wyniki trójglicerydów oznaczone na czczo ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) z centralnego laboratorium przed randomizacją. | <ol style="list-style-type: none"> 20. Udział w innym, eksperymentalnym badaniu lekowym lub nielekowym lub < 30 dni od zakończenia takiego badania lub przyjmowanie innego leczenia eksperymentalnego. 21. U kobiet: jeśli nie zastosowano akceptowalnych metod antykoncepcji przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym lub nie ma zgody na stosowanie takich metod podczas podawania produktu badawczego (IP) oraz przez dodatkowe 15 tygodni po jego zakończeniu, chyba, że nastąpiła sterylizacja lub kobieta jest w okresie po-menopauzalnym. • Menopauza – zdefiniowana jako 12 miesięcy spontanicznego i ciągłego braku miesiączki u kobiet w wieku ≥ 55 lat lub 12 miesięcy spontanicznego i ciągłego braku miesiączki z poziomem hormonu folikulootropowego (FSH) > 40 IU/l (lub zgodnie z definicją zakreśloną "po menopauzie" w załączniku dla włączonego laboratorium) u kobiet w wieku < 55 lat, jeśli wykonano obustronne wycięcie jajowodów. • Dopuszczalne metody zapobiegania ciąży: brak stosunku płciowego, pigułki antykoncepcyjne, zastrzyki, implanty lub plastry, wkładki domaciczne, podwiązanie jajowodowe/okluzja, aktywność seksualna z partnerem płci męskiej, który miał wazektomię, prezerwatywa lub zatyczka okluzyjna stosowane ze środkiem przeciwdrobnoustrojowym. 22. Ciąży lub karmienie piersią lub planowanie ciąży lub karmienie piersią podczas leczenia IP i/lub w ciągu 15 tygodni po zakończeniu leczenia IP. 23. Wrażliwość na którąkolwiek substancję czynną (lub substancję pomocniczą produktu badanego). 24. Przypuszczenie (zgodnie z najlepszą wiedzą badacza), że pacjent prawdopodobnie nie będzie zdolny ukończyć wszystkich wizyt lub procedur zawartych w protokole badania. 25. Historia lub dowody na jakikolwiek inny klinicznie istotny zaburzenie, stan lub chorobę (inne niż opisane powyżej), które w opinii lekarza prowadzącego badanie lub lekarza Amgen (w przypadku konsultacji) mogą zagrozić zdolności pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody, mogą stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa lub ingerować w ocenę, procedury lub realizację badania. |

IQR – przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); ACE – Inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB – bloker receptora angiotensyny;

* Punkty końcowe określone zgodnie z protokołem badania; w publikacjach źródłowych przedstawiano wyniki odnośnie wystąpienia poszczególnych zdarzeń, a nie czasu do ich wystąpienia, tak jak to określono w protokole;

^a W przypadku osób włączonych do LDL-C > 100 mg/dl, wymagane jest potwierdzenie, że wybrana dawka statyn została zopymalizowana i jest odpowiednia na czas trwania badania.

^b Wysoce skuteczna terapia obejmuje atorwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg, rosuwastatynę w dawce 10 mg, 20 mg lub 40 mg i monoterapię simwastatyną w dawce 80 mg. Ponadto każda z powyższych dawek statyny podawana w skojarzeniu z ezetylbitem kwalifikuje się jako wysoce skuteczna terapia.

^c Stosowanie simwastatyny w dawce 80 mg wiązało się z miopatią i nie jest zwykle zalecane do stosowania. Lek simwastatin 80 mg nie jest dostępny we wszystkich krajach uczestniczących w tym badaniu. U pacjentów stosujących simwastatynę w dawce 80 mg w tym badaniu wymagane jest zatwierdzenie simwastatyny w dawce 80 mg przez lokalny organ regulacyjny.

^d Brak limitu czasowego na dodatkową kwalifikowalną historię choroby.

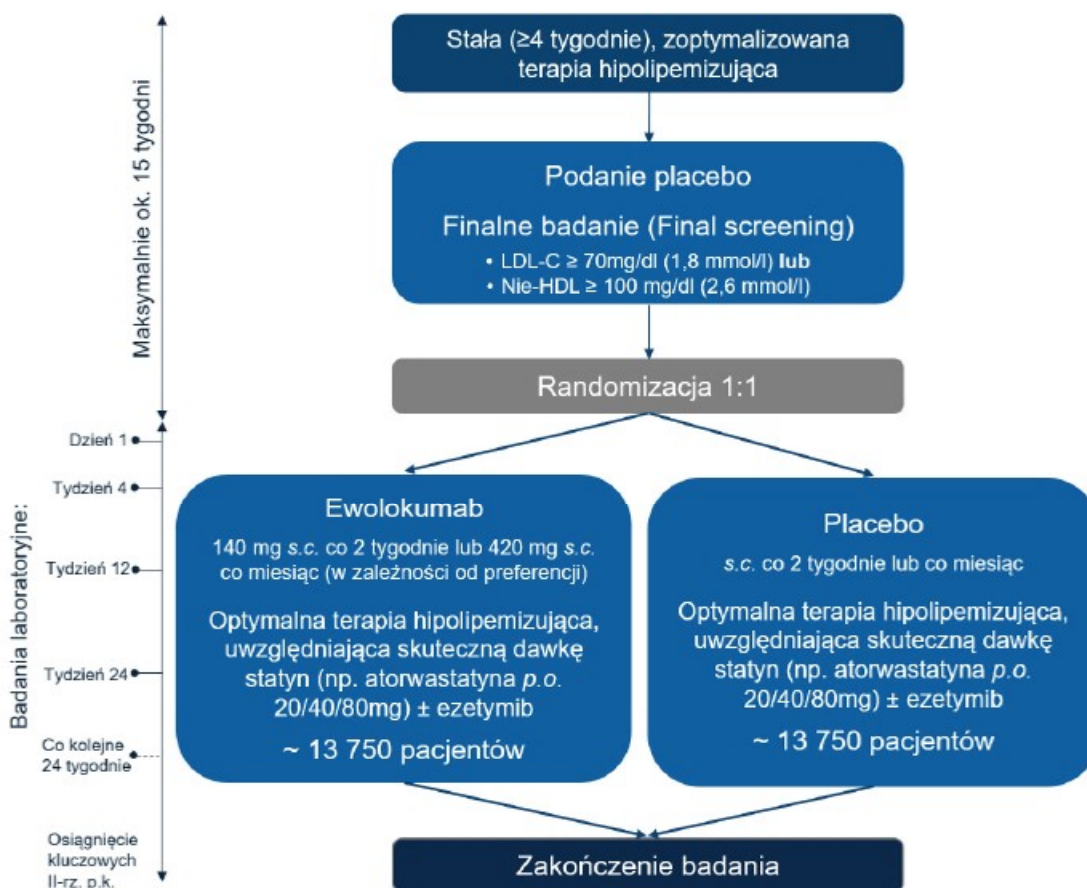
^e Zespół metaboliczny został zdefiniowany jako ≥ 3 z następujących:

- obwód w talii > 102 cm (> 40 cali) dla mężczyzn i > 88 cm (> 35 cali) dla kobiet (mężczyźni pochodzenia azjatyckiego, w tym japońskiego > 90 cm; kobiety pochodzenia azjatyckiego, w wyjątkiem japońskiego > 80 cm, Japonki > 90 cm).
- trójglicerydy ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oznaczone z centralnego laboratorium w finalnym badaniu przesiewowym,
- HDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet z centralnego laboratorium w finalnym badaniu przesiewowym (uwaga: jeżeli poziom HDL-C jest jedynym z kryteriów diagnozy zespołu metabolicznego, nie można go stosować jako osobnego czynnika ryzyka),
- skurczowe ciśnienie krwi (SBP) ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) ≥ 85 mmHg lub nadciśnienie leczone lekami,
- glukoza na czczo ≥ 100 mg/dl ($\approx 5,6$ mmol/l) z centralnego laboratorium w finalnym badaniu przesiewowym.

Pacjenci w sposób losowy zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do jednego z dwóch ramion:

1. Ewolokumab – podawany za pomocą wstępnie napełnionego automatycznego iniektora (ang. *Autoinjector/Pen*, AI/Pen) o pojemności 1,0 ml lub za pomocą iniektora osobistego (ang. *personal injector*) o pojemności 3,5 ml, do ustalonej dawki. Podawanie w jednym z dwóch schematów:
 - ewolokumab 140 mg w 1,0 ml, s.c., Q2W (co dwa tygodnie) (1 iniekcja napełnionym AI/Pen), lub
 - ewolokumab 420 mg w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (co miesiąc) (3 iniekcje napełnionym AI/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym).
2. Placebo – dopasowane do leku, podawanie w jednym z dwóch schematów:
 - placebo w 1 ml, s.c., Q2W (1 iniekcja napełnionym AI/Pen) lub
 - placebo w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (3 iniekcje napełnionym AI/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym).

Szczegółowy schemat leczenia w poszczególnych ramionach oraz plan badania FOURIER przedstawia Rysunek 2.



RYSUNEK 2. SCHEMAT LECZENIA ORAZ PLAN BADANIA FOURIER [13]

Randomizacja została przeprowadzona z podwójnym zaślepieniem przy użyciu centralnego systemu komputerowego. Stratyfikacji dokonano zgodnie z wynikiem badania przesiewowego frakcji cholesterolu LDL-C (< 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl) oraz ze względu na region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Azja Pacyficzna – w tym Azja, Australazja i Afryka Południowa).

Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym był czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono:

Kluczowy:

- czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.

Pozostałe:

- czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – definiowany jako nagła śmierć sercowa, zgon stanowiący następstwo ostrego zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążeniowej, udaru mózgu, zabiegów sercowych, krwotoku pochodzenia sercowo-naczyniowego bądź innych stanów związanych z układem krążenia;
 - zgon będący następstwem zawału serca – rozumiany jako zgon na skutek dowolnego mechanizmu sercowo-naczyniowego (np. arytmii, nagłej śmierci, niewydolności serca, udaru, zatoru tętnicy płucnej, choroby tętnic obwodowych) ≤30 dni po zawale serca, będący jego konsekwencją;
 - nagła śmierć wieńcowa – odnosi się do niespodziewanego zgonu, niebędącego następstwem zawału serca, uwzględnia:
 - potwierdzony zgon, pojawiający się bez pogorszenia objawów lub pojawienia nowych,
 - zgon potwierdzony w ciągu 60 minut od pojawienia nowych bądź pogorszenia istniejących objawów sercowych, chyba, że objawy wskazują na ostry zawał serca,
 - potwierdzony zgon, związany ze zdiagnozowaną arytmia (zobrazowaną i potwierdzoną np. w badaniu elektrokardiograficznym bądź niepotwierdzoną, ale zdiagnozowaną z użyciem wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora),
 - zgon na skutek zatrzymania akcji serca oraz resuscytacji zakończonej niepowodzeniem;
 - zgon za skutek zatrzymania akcji serca i resuscytacji zakończonej sukcesem, o nieznannej etiologii,
 - niepotwierdzony zgon w przypadku, gdy pacjent był żyjący i klinicznie stabilny w ciągu ≤ 24 h przed stwierdzeniem zgonu bez dowodów potwierdzających przyczynę zgonu inną niż choroby układu sercowo-naczyniowego (informacje dotyczące stanu klinicznego pacjenta poprzedzającego zgon powinny być dostarczone jeśli to możliwe),
 - zgon na skutek niewydolności serca – odnosi się do zgonu związanego z pogorszeniem objawów i/lub oznak niewydolności serca niezależnie od etiologii niewydolności serca;
 - zgon na skutek udaru - definiowany jako zgon będący następstwem udaru lub powikłań udaru;
 - zgon na skutek zabiegów sercowych – definiowana jako zgon z powodu natychmiastowych komplikacji związanych z zabiegami sercowymi;
 - zgon na skutek krwotoków pochodzenia sercowo-naczyniowego – odnosi się do zgonów związanych z krwotokami, np. krwotokiem śródczaszkowym niezwiązanym z udarem,

- pęknięciem naczyniowym niezwiązanym z urazem lub podejmowanymi procedurami (np. tętniakiem aorty) lub krwotokiem skutkującym tamponadą serca;
- zgon w wyniku innych sytuacji związanych z układem krążenia – odnosi się do zgonów związanych z układem krążenia nieuwzględnionych powyżej, lecz o znanej, konkretnej przyczynie (np. zatorowość płucna lub choroba tętnic obwodowych);
 - czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
 - czas do pierwszego zawału mięśnia sercowego – termin „zawał serca” stosowany jest w przypadku występowania dowodów na zmiany nekrotyczne komórek mięśnia sercowego w warunkach klinicznych (dotyczy zmian stężeń biomarkerów serca lub zmian patologicznych zdiagnozowanych *post-mortem*) wraz ze zmianami niedokrwieniami;
 - czas do pierwszego udaru – udar został zdefiniowany jako pojawienie się ogniskowych lub globalnych dysfunkcji neurologicznych spowodowanej urazem mózgu, rdzenia kręgowego lub niedokrwieniem siatkówki jako skutek zawału lub krwotoku;
 - czas do pierwszej rewaskularyzacji wieńcowej – rozumiana jako przeszłora interwencja wieńcowa, będąca z definicji zabiegiem polegającym na umieszczeniu przewodnika, balona lub innego przyrządu (np. stentu, cewnika w ramach aterektomii bądź trombektomii, przyrząd do brachyterapii) w tętnicy wieńcowej lub wykonaniu pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *Coronary Artery Bypass Graft, CABG*) w celu przywrócenia prawidłowego krążenia w naczyniach wieńcowych;
 - czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej;
 - czas do udaru niedokrwiennego prowadzącego, nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Dodatkowe punkty końcowe:

- czas do zgonu sercowego;
- całkowita liczba zdarzeń składowych dla pierwszorzędownego punktu końcowego;
- odpowiedź LDL-C (LDL-C < 70 mg/dl) podczas każdej zaplanowanej oceny;
- zmiana liczbowa oraz procentowa względem wartości wyjściowych (*baseline*) podczas każdej zaplanowanej oceny dla następujących parametrów: LDL-C, całkowity cholesterol, nie-HDL-C,

ApoB, stosunek całkowity cholesterol/HDL-C, stosunek ApoB/ApoA1, trójglicerydy, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, Lp(a);

- zmiana PCSK9 względem wartości wyjściowej (*baseline*) przy każdej zaplanowanej ocenie;
- HbA1C podczas każdej zaplanowanej oceny;
- hsCRP podczas każdej zaplanowanej oceny.

Bezpieczeństwo zostało ocenione poprzez analizę otrzymanych wyników w następujących domenach:

- częstość występowania AEs zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE);
- wartości laboratoryjne i parametry życiowe podczas każdej zaplanowanej oceny;
- parametry EKG (odstęp RR, PR, QRS, QT, QTc) podczas każdej zaplanowanej oceny;
- częstość występowania przeciwciał anti-ewolokumab (wiązących i neutralizujących).

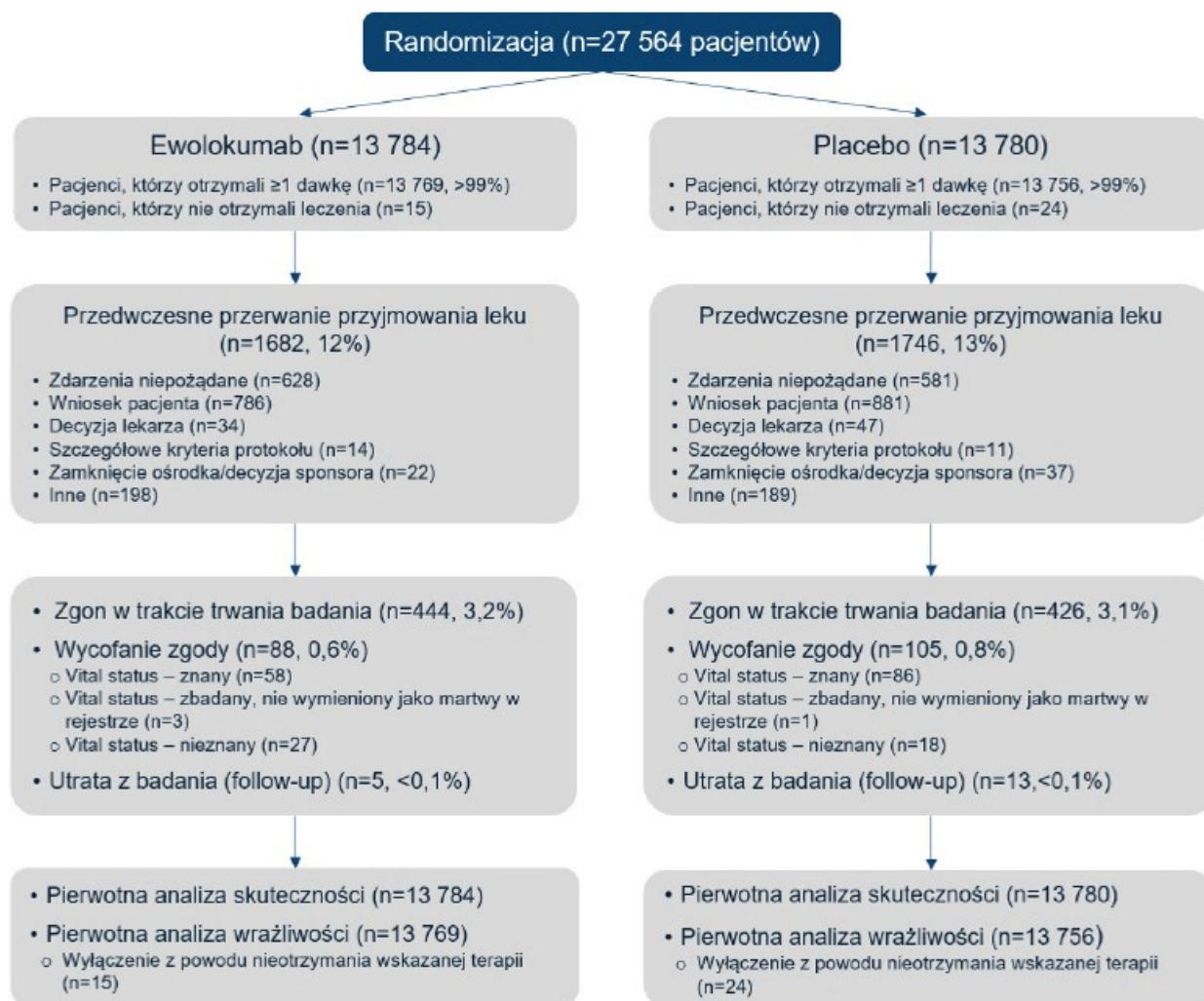
W ramach analizy statystycznej przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ dla pierwszorzędowego, kluczowego drugorzędowego punktu końcowego oraz dla punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jeżeli dla punktu końcowego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych osiągnięto istotność statystyczną, to punkt końcowy zgon z jakiegokolwiek przyczyny testowano na poziomie istotności statystycznej $p < 0,04$ oraz dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych $p < 0,01$.

W ramach analizy punktów końcowych (zarówno dla I-rzędowych, jaki II-rzędowych) typu czas do wystąpienia zdarzenia („*time-to-event*”), wykorzystano test log-rank stratyfikowany zgodnie z czynnikami stratyfikacji randomizacji. Krzywe Kaplana-Meyera (K-M) przedstawiono zgodnie z leczeniem przydzielonym w drodze randomizacji, podano również estymację K-M (95% CI). Ryzyko względne (HR) i 95% CI oszacowano w oparciu o modelu Coxa stratyfikowanego zgodnie z czynnikami stratyfikacji.

Pierwotna analiza skuteczności obejmowała okres od randomizacji do pojawienia się któregośkolwiek zdarzenia, stanowiącego element złożonego I-rzędowego punktu końcowego i stanowiła analizę zgodną z intencją leczenia (*intention to treat*, ITT). Analiza bezpieczeństwa uwzględniała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku lub placebo oraz dla których dane po otrzymaniu dawki były dostępne (*per protocol*, PP).

Od lutego 2013 roku do czerwca 2015 roku 27 564 pacjentów poddano randomizacji, z czego 13 784 trafiło do ramienia przyjmującego ewolokumab i 13 780 do ramienia placebo. Spośród nich, 27 525

pacjentów (99,9%) otrzymało min. 1 dawkę leku lub placebo. Przedwczesne przerwanie leczenia odnotowano średnio u 12,5% pacjentów (5,7% rocznie), w podobnym stopniu w każdym z ramion, wycofanie zgody u 0,7% pacjentów (0,3% rocznie), natomiast utrata z badania (*follow-up*) dotyczyła ok. 0,1% pacjentów (0,03% rocznie). Mediana czasu obserwacji (*follow-up*) wyniosła 26 miesięcy (IQR: 22-30 mies.) [12]



RYСУNEK 3. SCHEMAT DOBORU PACJENTÓW W BADANIU FOURIER [12]

Spośród pacjentów włączonych do badania FOURIER, 81,1% pacjentów przeszło zawał serca, 19,4 udar niedokrwienne mózgu, a 13,2% chorobę tętnic obwodowych. Zgodnie z charakterystyką wyjściową (*baseline*), 69,3% pacjentów przyjmowało wysokie dawki statyn, definiowane zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego (ang. *American College of Cardiology*, ACC) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *American Heart Association*, AHA) z 2013 roku [14], a 30,4% pacjentów przyjmowało statyny o umiarkowanej intensywności. W badaniu 5,2% pacjentów oprócz statyn przyjmowało również ezetymib. Podczas trwania badania, jedynie u 9,8% pacjentów dokonano zmian w terapii hipolipemizującej. [12]

Szczegółowa charakterystyka wyjściowa pacjentów populacji ogólnej znajduje się w Tabeli 7, natomiast dla podgrup podwyższonego ryzyka w Tabeli 8.

Charakterystyka badania FOURIER została przedstawiona w Aneksie. (Tabela 49)

TABELA 7. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW BADANIA FOURIER [12]

| Charakterystyka populacji | | | |
|---|--|----------------------|----------------------|
| | Ewolokumab | Placebo | |
| Liczba pacjentów | 13 784 | 13 780 | |
| Wiek (lata±SD) | 62,5 ± 9,1 | 62,5 ± 8,9 | |
| Płeć żeńska [n (%)] | 3 387 (24,6) | 3 382 (24,5) | |
| Region | Masa ciała [kg] | 85,0 ± 17,3 | 85,5 ± 17,4 |
| | Ameryka Północna [n (%)] | 2 287 (16,6) | 2 284 (16,6) |
| | Europa [n (%)] | 8 666 (62,9) | 8 669 (62,9) |
| | Ameryka Łacińska [n (%)] | 913 (6,6) | 910 (6,6) |
| Typ choroby miażdżycowej | Azja, Pacyfik i Afryka Płd [n (%)] | 1 918 (13,9) | 1 917 (13,9) |
| | Zawał mięśnia sercowego [n (%)] | 11 145 (80,9) | 11 206 (81,3) |
| | Udar niedokrwinienny [n (%)] | 2686 (19,5) | 2651 (19,2) |
| Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego | Choroba tętnic obwodowych [n (%)] | 1 858 (13,5) | 1 784 (12,9) |
| | Nadciśnienie [n/N (%)] | 11 045/13 784 (80,1) | 11 039/13 779 (80,1) |
| | Cukrzyca [N (%)] | 5 054 (36,7) | 5 027 (36,5) |
| Stosowanie statyn | Palenie tytoniu (aktualne) [n/N (%)] | 3 854/13 783 (28,0) | 3 923/13 779 (28,5) |
| | Wysoka intensywność [n (%)] * | 9 585 (69,5) | 9 518 (69,1) |
| | Umiarkowana intensywność [n (%)] ** | 4 161 (30,2) | 4 231 (30,7) |
| Inne terapie sercowo-naczyniowe | Niska intensywność (w tym nieznaną i brak danych) [n (%)] *** | 38 (0,3) | 31 (0,2) |
| | Ezetymib [n (%)] | 726 (5,3) | 714 (5,2) |
| Inne terapie sercowo-naczyniowe | Aspiryna, inhibitor P2Y ₁₂ lub łącznie [n/N (%)] | 12 766/13 772 (92,7) | 12 666/13 767 (92,0) |
| | Beta-bloker [n/N (%)] | 10 441/13 772 (75,8) | 10 374/13 767 (75,4) |
| | Inhibitor ACE lub ARB, antagonistą aldosteronu lub łącznie [n/N (%)] | 10 803/13 772 (78,4) | 10 730/13 767 (77,9) |

| Charakterystyka populacji | | | |
|---|-------------------------------------|--|---------------|
| Mediana frakcji lipidów | LDL-C [mg/dl (IQR)] | 92 (80-109) | 92 (80-109) |
| | Cholesterol całkowity [mg/dl (IQR)] | 168 (151-188) | 168 (151-189) |
| | HDL-C [mg/dl (IQR)] | 44 (37-53) | 44 (37-53) |
| | Triglicerydy [mg/dl (IQR)] | 134 (101-183) | 133 (99-181) |
| | Lipoproteina (A) [nmol/l (IQR)] | 37 (13-166) | 37 (13-164) |
| Wyjściowe różnice między grupami | | Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami z wyjątkiem masy ciała ($p = 0,01$) oraz zastosowania aspiryny, inhibitora P2Y12 lub łącznie ($p = 0,03$). | |

* zgodnie z wytycznymi ACC/AHA z 2013 roku do statyn o wysokiej intensywności zaliczane są: atorwastatyna ≥ 40 mg, rosuwastatyna ≥ 20 mg, simwastatyna 80mg;

** zgodnie z wytycznymi ACC/AHA z 2013 roku do statyn o umiarkowanej intensywności zaliczane są: atorwastatyna od 10 do < 40 mg, rosuwastatyna od 5 do < 20 mg, simwastatyna od 20 do < 80 mg, prawastatyna ≥ 40 mg, lowastatyna ≥ 40 mg, fluwastatyna 80mg oraz pitawastatyna ≥ 2 mg;

*** zgodnie z wytycznymi ACC/AHA z 2013 roku do statyn o ni intensywności zaliczane są: atorwastatyna < 10 mg, rosuwastatyna < 5 mg, simwastatyna < 20 mg, prawastatyna < 40 mg, lowastatyna < 40 mg, fluwastatyna < 80 mg oraz pitawastatyna < 2 mg.

| [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] |

4.3. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA FOURIER

Jakość badania FOURIER została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane [15].

Ocena wiarygodności badania FOURIER wykazała niskie ryzyko błędu w 5 obszarach oceny, co wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego, a tym samym wysoką wiarygodność badania (uzyskano 5 punktów – po 1 punkcie za zgodność z każdą z domen oceny).

Zestawienie oceny jakości badania FOURIER, włączonego do przeglądu systematycznego, przeprowadzonej zgodnie z zaleceniami *The Cochrane Collaboration*, przedstawia Tabela 9.

TABELA 9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO WG COCHRANE COLLABORATION [15]

| Badanie | Radiant-3 | Komentarz |
|--|---------------|--|
| RANDOMIZACJA | Niskie ryzyko | Pacjenci zrandomizowani losowo w stosunku 1:1. Randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na poziom cholesterolu (LDL-C < 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl (z finalnego badania przesiewowego)) oraz ze względu na region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Azja Pacyficzna – w tym Azja, Australazja i Afryka Południowa) została przeprowadzona komputerowo zgodnie ze schematem randomizacji przygotowanym przez firmę Amgen |
| UKRYCIE KODU RANDOMIZACJI | Niskie ryzyko | Za pomocą centralnego systemu komputerowego |
| ZAŚLEPIENIE BADACZY I PACJENTÓW | Niskie ryzyko | Badacze oraz pacjenci zaślepieni. Członkowie firmy Amgen zajmujący się randomizacją, zarządzaniem próbkami biologicznymi, farmakokinetyką oraz analizą przeciwciał anti-EWO, nie posiadali dostępu do otrzymanych wyników znajdujących się w bazie danych badania klinicznego. |
| ZAŚLEPIENIE OCENY EFEKTÓW | Niskie ryzyko | Analiza wyników w zakresie skuteczności klinicznej zgodna z intencją leczenia (ITT). Analiza bezpieczeństwa obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (PP). Wyniki profilu lipidowego pacjentów, ApoA1, ApoB, lipoproteiny a oraz hsCRP zostały zaślepienie po zakończeniu leczenia i nie raportowane badaczowi aż do odślepienia bazy danych badania. Otrzymane dane zostały ocenione przez zewnętrzną niezależną Komisję Monitorującą Dane (ang. <i>Data Monitoring Committee</i> , DMC), kontrolującą jednocześnie wpływ badania na bezpieczeństwo pacjentów. Wszystkie zgony oraz składowe pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych zostały rozstrzygnięte przez niezależną zewnętrzną Komisję ds. Zdarzeń Klinicznych (ang. <i>Clinical Events Committee</i> , CEC) |

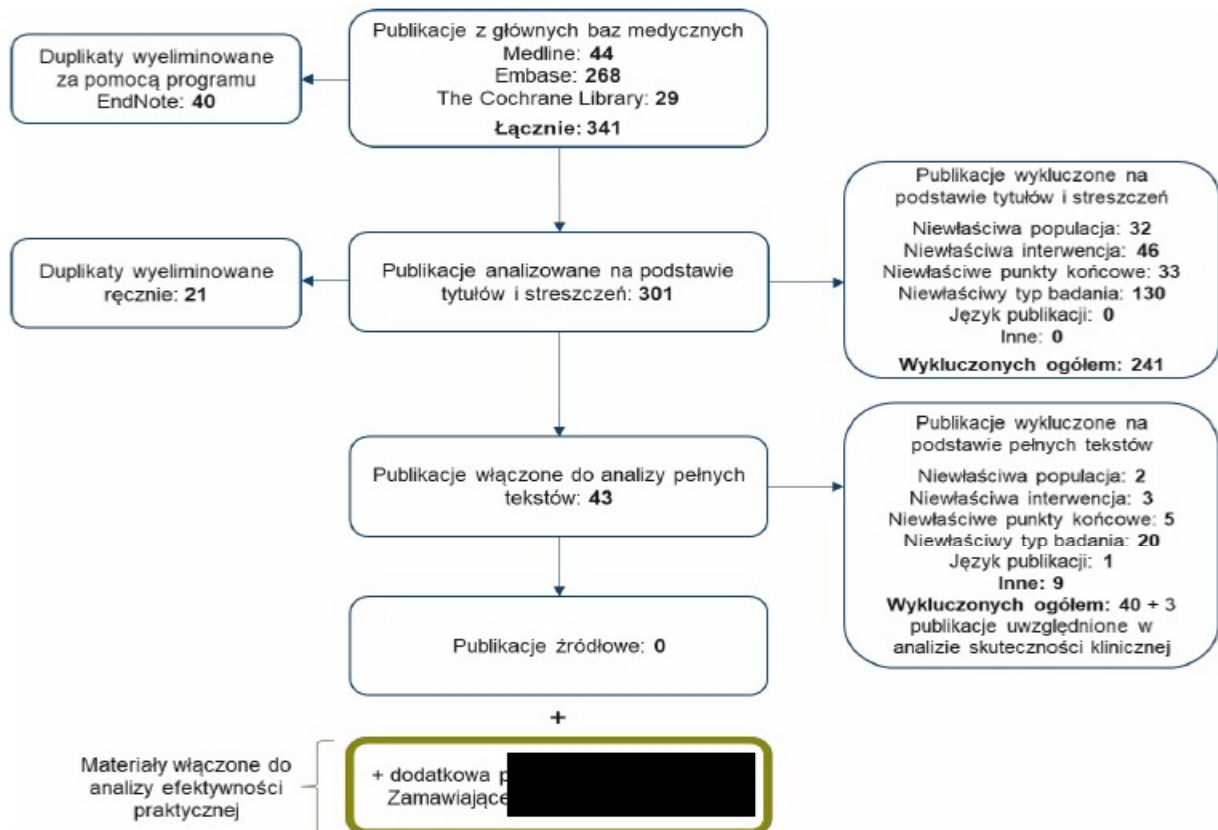
| Badanie | Radiant-3 | Komentarz |
|--------------------------------|-----------------|--|
| NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW | Niskie ryzyko | <p>Spośród 27 564 pacjentów, 27 525 otrzymało min. 1 dawkę leczenia. 39 osób nie otrzymało leczenia.</p> <p>Przedwczesne przerwanie przyjmowania leku odnotowano u 1682 pacjentów z ramienia badanego i 1746 osób z ramienia kontrolnego. Do przyczyn przerwania leczenia zaliczono: pojawienia się zdarzeń niepożądanych (628 w ramieniu badanym vs. 581 w ramieniu kontrolnym), wniosek pacjenta (786 vs. 881), decyzję lekarza (34 vs. 47), szczegółowe kryteria zamieszczone w protokole (14 vs. 11), decyzja sponsora/zamknięcie ośrodka (22 vs. 37) oraz inne przyczyny (198 vs. 189). Podczas trwania badania zmarło 444 pacjentów z grupy badawczej i 426 z grupy kontrolnej. Utrata pacjentów z badania (<i>follow-up</i>) wyniosła 5 osób w ramieniu przyjmującym ewolokumab i 13 1 ramieniu przyjmującym placebo. Zgodę na badania wycofało 88 pacjentów w ramieniu EWO i 105 w ramieniu PLB.</p> |
| SELEKTYWNE RAPORTOWANIE | Niskie ryzyko | <p>Dostępny protokół badania.</p> <p>Wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w protokole badania zostały opublikowane.</p> |
| INNE CZYNNIKI | Nieznane ryzyko | <p>Sponsorem badania była firma Amgen, jednak ryzyko z tej przyczyny jest niewielkie z racji zaangażowania niezależnej, centralnej komisji oceniającej.</p> |

5. Wyniki wyszukiwania badań na rzecz analizy efektywności praktycznej

5.1. WYNIKI PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej na rzecz analizy efektywności praktycznej odnaleziono łącznie 341 pozycji bibliograficznych (*Medline*: 44, *Embase*: 268, *The Cochrane Library*: 29), z czego po usunięciu 40 duplikatów za pomocą programu *EndNote* do dalszej selekcji włączono 301 pozycji. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Podczas ww. analizy zidentyfikowano kolejne 21 duplikatów publikacji, które zostały usunięte ręcznie. Do analizy pełnotekstowej włączono 43 publikacje. W oparciu o pełne teksty, do analizy efektywności praktycznej nie włączono żadnego pełnego tekstu [REDACTED]

[REDACTED] Schemat selekcji badań w ramach analizy skuteczności praktycznej zgodnie z PRISMA przedstawia Rysunek 4.



RYSUNEK 4. SCHEMAT SELEKCJI BADAŃ ZGODNIE Z PRISMA - ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Zaznaczone na wykresie badanie zostało opisane w dalszej części rozdziału

| Identifikacja | Wyłączenie | Wyłączenie | Wyłączenie | Wyłączenie | Wyłączenie | Wyłączenie |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|---|---|---|---|---|---|---|

[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] |

6. Wyniki analizy klinicznej

6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

W ramach analizy skuteczności klinicznej ewolokumabu przeanalizowano opublikowane wyniki badania FOURIER dla populacji ogólnej badania, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.1.1. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej

Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania FOURIER, w zakresie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, wskazują, że zarówno w populacji ogólnej badania FOURIER, [REDACTED] istotne statystycznie różnice na korzyść terapii z udziałem EWO względem ramienia kontrolnego.

W populacji ogólnej badania, w wyniku zastosowania terapii z udziałem EWO ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego względem terapii z udziałem PLB zostało zredukowane o 15% (HR=0,85 [95%CI: 0,79; 0,92], p <0,001). [REDACTED]

Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych subpopulacji przedstawiono w Tabela 12.

TABELA 12. WYNIKI W ZAKRESIE REDUKCJI RYZYKA ZGONU Z PRZYCZYN CV, WYSTĄPIENIA MI, HOSPITALIZACJI Z POWODU NIESTABILNEJ DŁAWICY PIERSIOWEJ, UDARU LUB REWASKULARYZACJI WIENĆCOWEJ

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|--------------------|-------------------|------------|--------------------|---------------------|-------------------|------------|-------------------------|--------------------------|
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 1 344/13 784 (9,8) | 1 563/13 780 (11,3) | 0,85 [0,79; 0,92] | <0,001 | 0,02 [0,01; 0,02] | 63 [44; 116] |
| [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] | [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] |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji; bd – brak danych; NS – nieistotny statystycznie;
 a) Obliczenia własne;

[REDAKTED]

[REDAKTED]

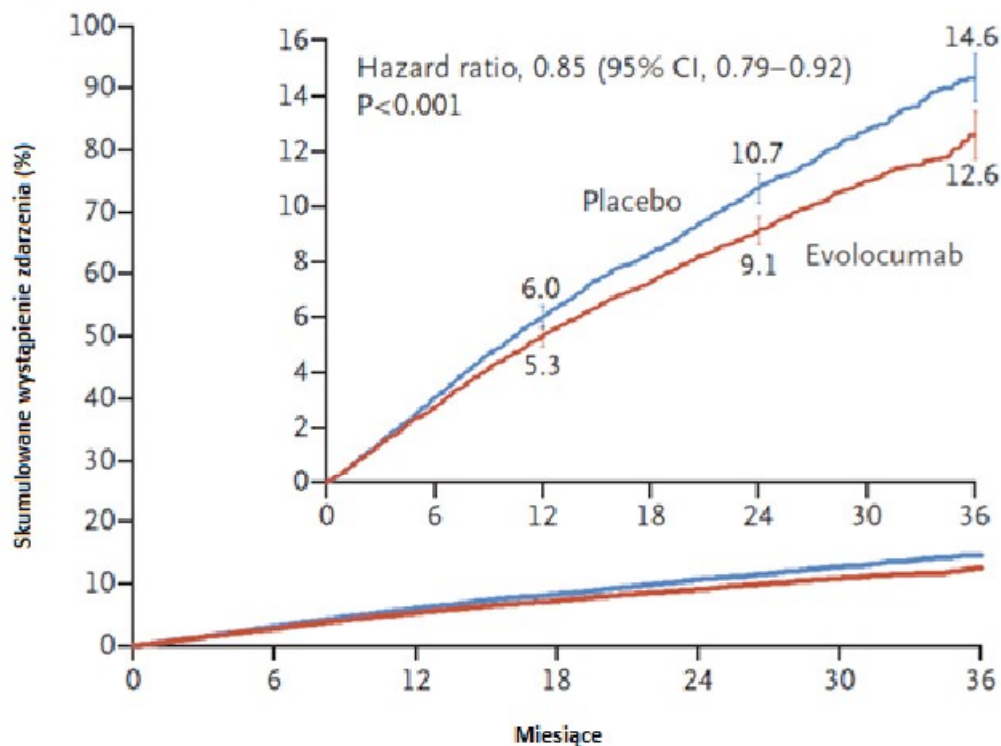
[REDAKTED]

Dla populacji ogólnej badania FOURIER określono również redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w pierwszym i kolejnym roku leczenia, gdzie w pierwszym roku wyniosła 12% (HR=0,88 [95%CI: 0,8; 0,97]) a w kolejnym roku leczenia 19% (HR=0,81 [95%CI: 0,73; 0,89]). Widoczny jest więc spodziewany wzrost obserwowanego efektu leczenia EWO w czasie.

TABELA 13. REDUKCJA RYZYKA W ZAKRESIE WYSTĘPOWANIA PIERWSZORZĘDOWEGO PUNKTU KOŃCOWEGO W PIERWSZYM I KOLEJNYM ROKU LECZENIA

| Publikacja | Populacja | Pierwszy rok leczenia, HR [95%CI] | Kolejny rok leczenia, HR [95%CI] |
|---------------------|-----------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Sabatine 2017a [13] | Ogólna | 0,88 [0,80; 0,97] | 0,81 [0,73; 0,89] |

I-rzędowy punkt końcowy



No. at Risk

| | | | | | | | |
|------------|--------|--------|--------|--------|------|------|-----|
| Placebo | 13,780 | 13,278 | 12,825 | 11,871 | 7610 | 3690 | 686 |
| Evolocumab | 13,784 | 13,351 | 12,939 | 12,070 | 7771 | 3746 | 689 |

RYSUNEK 9. SKUMULOWANY WSKAŹNIK ZDARZEŃ DLA PIERWSZORZĘDOWEGO PUNKTU KOŃCOWEGO W POPULACJI OGÓLNEJ [SABATINE 2017A]

6.1.2. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru

Wyniki dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego badania FOURIER, czyli ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru, wskazują, że zarówno w populacji ogólnej badania FOURIER [REDACTED] występują istotne statystycznie różnice na korzyść terapii z udziałem EWO względem placebo.

W populacji ogólnej badania redukcja ryzyka wystąpienia kluczowego drugorzędowego punktu końcowego wyniosła 20% (HR=0,8 [95%CI: 0,73; 0,88], p < 0,001). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

TABELA 14. WYNIKI W ZAKRESIE REDUKCJI RYZYKA DLA ZGONU Z PRZYZYCN CV, WYSTĄPIENIA MI LUB UDARU

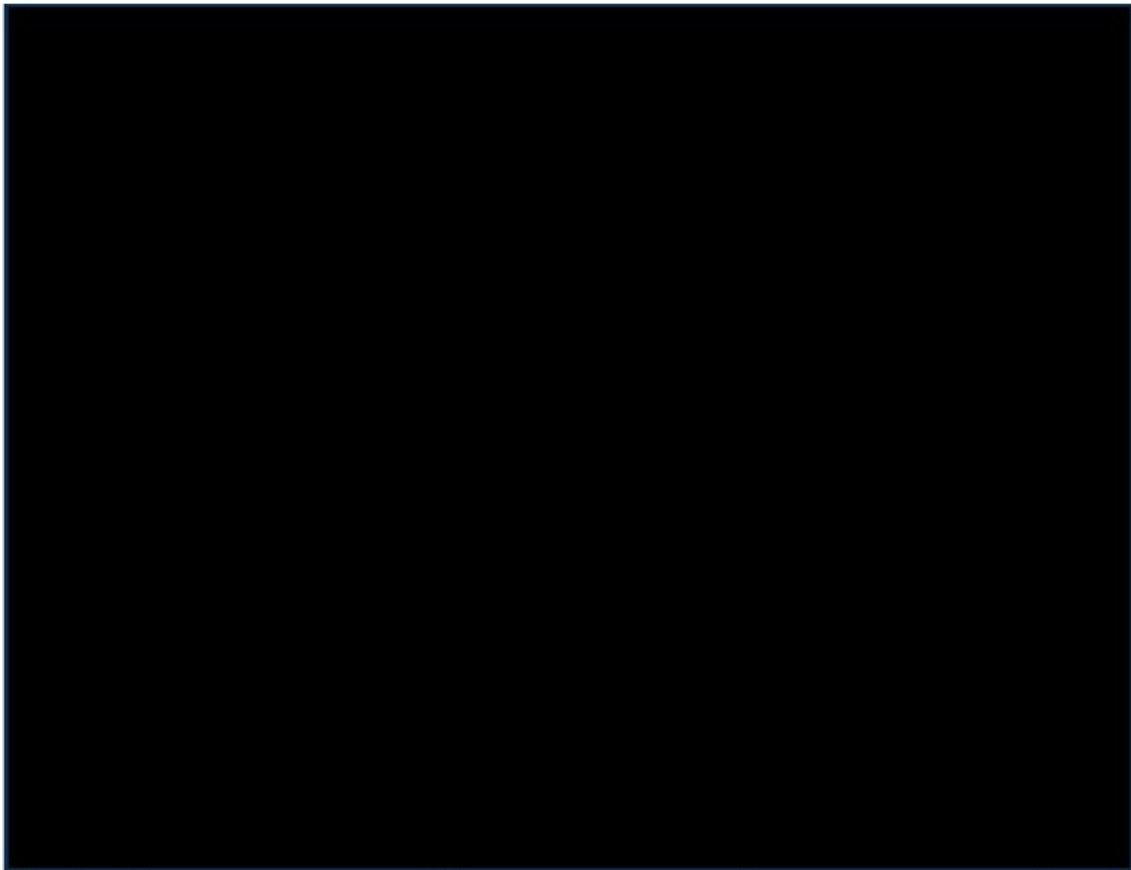
| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|--------------------|-------------------|------------|------------------|--------------------|------------------|------------|-------------------------|--------------------------|
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 816/13 784 (5,9) | 1 013/13 780 (7,4) | 0,8 [0,73; 0,88] | <0,001 | 0,01 [0,01; 0,02] | 70 [50; 119] |
| [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] | [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] |

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|------------|-----------|------------|-------------|-------------|------------|---|-------------------------|--------------------------|
| | | | | | | | | |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji; bd – brak danych; NS – nieistotny statystycznie;

a) Obliczenia własne;

[Redacted text block]



Evolocumab 4167

4028

2402

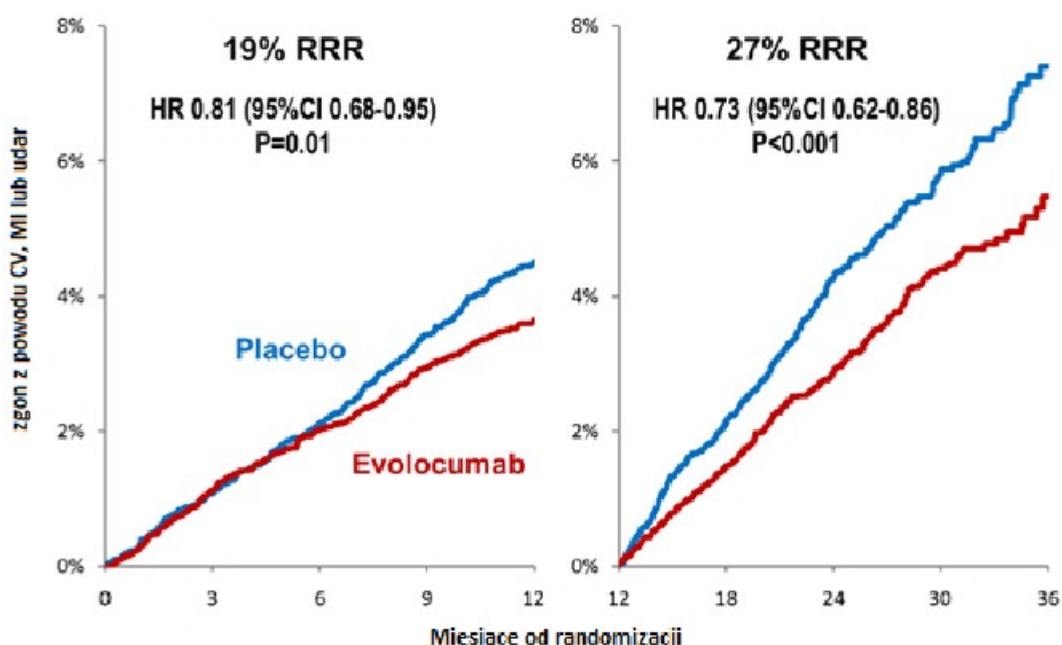
129

[Redacted text block]

Dla populacji ogólnej badania FOURIER oraz dla populacji z przynajmniej jednym czynnikiem wysokiego ryzyka określono również redukcję ryzyka w pierwszym i kolejnym roku leczenia. W populacji ogólnej redukcja ryzyka wyniosła 16% w pierwszym roku (HR=0,84 [95%CI: 0,74; 0,96]) i 25% w kolejnym roku leczenia (HR=0,75 [95%CI: 0,66; 0,85]), natomiast w populacji z przynajmniej jednym czynnikiem wysokiego ryzyka odpowiednio 19 i 27% (Rysunek 11).

TABELA 15. REDUKCJA RYZYKA W ZAKRESIE WYSTĘPOWANIA KLUCZOWEGO DRUGORZĘDOWEGO PUNKTU KOŃCOWEGO W PIERWSZYM I KOLEJNYM ROKU LECZENIA

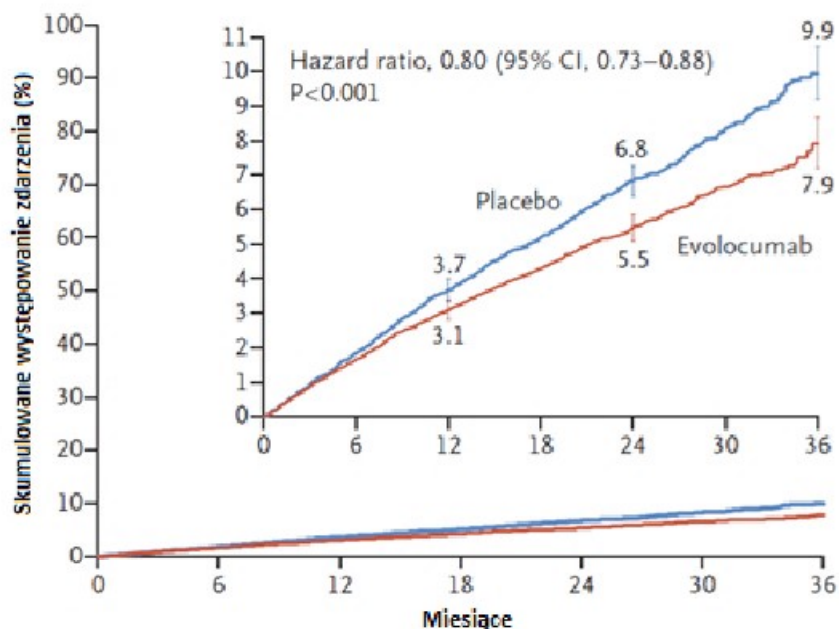
| Publikacja | Populacja | Pierwszy rok leczenia, HR [95%CI] | Kolejny rok leczenia, HR [95%CI] |
|---------------------|-----------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Sabatine 2017a [13] | Ogólna | 0,84 [0,74; 0,96] | 0,75 [0,66; 0,85] |



RYСУNEK 11. SKUMULOWANE WYSTĘPOWANIE ZDARZEŃ W PIERWSZYM I KOLEJNYM ROKU U PACJENTÓW Z PRZYNAJMNIEJ JEDNYM CZYNNIKIEM WYSOKIEGO RYZYKA [SABATINE 2018 SUPPL]

Skumulowany wskaźnik zdarzeń dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego w populacji ogólnej dla 12-, 24- i 36-miesięcznego okresu obserwacji przedstawia Rysunek 12. Widoczny jest spodziewany wzrost obserwowanego efektu leczenia EWO w czasie (redukcja ryzyka wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego w pierwszym roku vs w drugim roku leczenia: 19% vs 27%).

Kluczowy II-rzędowy punkt końcowy



No. at Risk

| | | | | | | | |
|------------|--------|--------|--------|--------|------|------|-----|
| Placebo | 13,780 | 13,449 | 13,142 | 12,288 | 7944 | 3893 | 731 |
| Evolocumab | 13,784 | 13,501 | 13,241 | 12,456 | 8094 | 3935 | 724 |

RYSUNEK 12. SKUMULOWANY WSKAŹNIK ZDARZEŃ DLA KLUCZOWEGO DRUGORZĘDOWEGO PUNKTU KOŃCOWEGO W POPULACJI OGÓLNEJ [SABATINE 2017A]

6.1.3. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Wyniki dla występowania zgonu z przyczyn CV dostępne były jedynie dla populacji ogólnej badania FOURIER, różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Należy jednak zauważyć bardzo małą liczbę zdarzeń w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w każdym z ramion badania oraz spójność wyników w zakresie zgonu w powodu ostrego MI i zgonu z powodu udaru.

Brak jednoznacznej korzyści w zakresie śmiertelności jest zgodny z wynikami innych badań dla terapii hipolipemizujących dotyczących porównania intensywności redukcji LDL-C. [19, 20, 21, 22, 23] Powyższe obrazuje trudności w wykazaniu tychże korzyści między innymi ze względu na poprawę leczenia chorób układu krążenia w ostatnich latach.

Obserwacja w badaniu FOURIER była stosunkowo krótka, co może mieć kluczowy wpływ na możliwość uzyskania wyników istotnych statystycznych w ramach zgonu z przyczyn CV. Istnieje więc prawdopodobieństwo, że w przypadku dłuższej obserwacji pacjentów w badaniu, udowodniono by

korzyść stosowania EWO również w zakresie wpływ na śmiertelność z powodu CV. Dodatkowo, badanie FOURIER nie było projektowane w celu wykazania efektu w zakresie zgonu z powodu CV.

TABELA 16. WYNIKI W ZAKRESIE REDUKCJI RYZYKA DLA ZGONU Z PRZYCZYŃ CV

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|--|-------------------|------------|------------------|------------------|-------------------|------|-------------------------|--------------------------|
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | | | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 251/13 784 (1,8) | 240/13 780 (1,7) | 1,05 [0,88; 1,25] | 0,62 | 0,00 [-;-] | nie dotyczy ^b |
| Zgon z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego | | | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 25/13 784 (0,2) | 30/13 780 (0,2) | 0,84 [0,49; 1,42] | bd | 0,00 [-;-] | nie dotyczy ^b |
| Zgon z powodu udaru | | | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 31/13 784 (0,2) | 33/13 780 (0,2) | 0,94 [0,58; 1,54] | bd | 0,00 [-;-] | nie dotyczy ^b |
| Zgon z innej przyczyny CV niż MI/udar | | | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 195/13 784 (1,4) | 177/13 780 (1,3) | 1,1 [0,9; 1,35] | bd | 0,00 [-;-] | nie dotyczy ^b |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji; bd – brak danych; NS – nieistotny statystycznie; zapis: [-;-] oznacza [0,00; 0,00];

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

6.1.4. Zawał mięśnia sercowego

Wyniki dla występowania zawału mięśnia sercowego dostępne były dla populacji ogólnej badania FOURIER. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami zaobserwowano w przypadku populacji ogólnej (HR=0,73 [95%CI: 0,65; 0,82], nominal p >0,001).

TABELA 17. WYNIKI W ZAKRESIE REDUKCJI RYZYKA WYSTĄPIENIA ZAWAŁU SERCA

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|--------------------|-------------------|------------|------------------|------------------|-------------------|--------|-------------------------|--------------------------|
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 468/13 784 (3,4) | 639/13 780 (4,6) | 0,73 [0,65; 0,82] | <0,001 | 0,01 [0,01; 0,02] | 83 [59; 129] |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji; bd – brak danych;

a) Obliczenia własne;

Dla populacji ogólnej badania FOURIER określono również redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca w pierwszym i kolejnym roku leczenia, gdzie w pierwszym roku wyniosła 20% (HR=0,80 [95%CI: 0,68; 0,94]) a w kolejnym roku leczenia 35% (HR=0,65 [95%CI: 0,55; 0,77]).

TABELA 18. REDUKCJA RYZYKA W ZAKRESIE WYSTĘPOWANIA ZAWAŁU SERCA W PIERWSZYM I KOLEJNYM ROKU LECZENIA

| Publikacja | Populacja | Pierwszy rok leczenia, HR [95%CI] | Kolejny rok leczenia, HR [95%CI] |
|---------------------|-----------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Sabatine 2017a [13] | Ogólna | 0,80 [0,68; 0,94] | 0,65 [0,55; 0,77] |

6.1.5. Udar

Wyniki dotyczące występowania udaru ogółem oraz udaru niedokrwiennego dostępne były dla populacji ogólnej badania FOURIER

Występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść terapii z udziałem EWO względem terapii z udziałem PLB zaobserwowano we wszystkich ww. populacjach.

TABELA 19. WYNIKI W ZAKRESIE REDUKCJI RYZYKA WYSTĄPIENIA UDARU I UDARU NIEDOKRWIENNEGO

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|--------------------|-------------------|------------|------------------|------------------|-------------------|------|-------------------------|--------------------------|
| Udar ogółem | | | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 207/13 784 (1,5) | 262/13 780 (1,9) | 0,79 [0,66; 0,95] | 0,01 | 0,00 [0,00; 0,01] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| Udar niedokrwienny | | | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 171/13 784 (1,2) | 226/13 780 (1,6) | 0,75 [0,62; 0,92] | 0,01 | 0,00 [0,00; 0,01] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji; bd – brak danych; NS – nieistotny statystycznie;

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

Dla populacji ogólnej badania FOURIER określono również redukcję ryzyka wystąpienia udaru w pierwszym i kolejnym roku leczenia, jednak istotne statystyczne wyniki zaobserwowano jedynie w kolejnym roku leczenia, gdzie redukcja ryzyka wystąpienia udaru wyniosła 24% (HR=0,76 [95%CI: 0,6; 0,97]).

TABELA 20. REDUKCJA RYZYKA W ZAKRESIE WYSTĘPOWANIA UDARU W PIERWSZYM I KOLEJNYM ROKU LECZENIA

| Publikacja | Populacja | Pierwszy rok leczenia, HR [95%CI] | Kolejny rok leczenia, HR [95%CI] |
|---------------------|-----------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Sabatine 2017a [13] | Ogólna | 0,83 [0,63; 1,08] | 0,76 [0,60; 0,97] |

W populacji ogólnej analizowano również ryzyko występowania IS prowadzącego/nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego ataku niedokrwiennego – zaobserwowane różnice są istotne statystycznie (HR=0,77 [95%CI: 0,65; 0,92], nominal p-value = 0,003).

TABELA 21. WYNIKI W ZAKRESIE REDUKCJI RYZYKA WYSTĄPIENIA UDARU NIEDOKRWIENNEGO PROWADZĄCEGO/ NIEPROWADZĄCEGO DO ZGONU LUB TIA

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|--------------------|-------------------|------------|------------------|------------------|-------------------|-------|-------------------------|--------------------------|
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 229/13 784 (1,7) | 295/13 780 (2,1) | 0,77 [0,65; 0,92] | 0,003 | 0,00 [0,00; 0,01] | nie dotyczy ^b |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji; bd – brak danych; NS – nieistotny statystycznie;

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

6.1.6. Rewaskularyzacja wieńcowa

Wyniki dotyczące konieczności przeprowadzania rewaskularyzacji wieńcowej dostępne były dla populacji ogólnej badania FOURIER

Występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść terapii z udziałem EWO względem terapii z udziałem PLB zaobserwowano w populacji ogólnej badania (HR=0,78 [95%CI: 0,71; 0,86], p < 0,001).

Przeprowadzono również analizę z podziałem na tryb przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej tj. pilny i planowy, która również wykazała występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badania na korzyść ramienia EWO. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

TABELA 22. WYNIKI W ZAKRESIE KONIECZNOŚCI PRZEPROWADZENIA REWASKULARYZACJI WIEŃCOWEJ

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|-------------------------------------|-------------------|------------|------------------|------------------|-------------------|--------|-------------------------|--------------------------|
| Rewaskularyzacja wieńcowa – ogółem | | | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 759/13 784 (5,5) | 965/13 780 (7,0) | 0,78 [0,71; 0,86] | <0,001 | 0,01 [0,01; 0,02] | 67 [48; 107] |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| Rewaskularyzacja wieńcowa - pilna | | | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 403/13 784 (2,9) | 547/13 780 (4,0) | 0,73 [0,64; 0,83] | bd | 0,01 [0,01; 0,01] | 96 [68; 163] |
| Rewaskularyzacja wieńcowa - planowa | | | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 171/13 784 (1,2) | 504/13 780 (3,7) | 0,83 [0,73; 0,95] | bd | 0,02 [0,02; 0,03] | 42 [36; 49] |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji; bd – brak danych;

a) Obliczenia własne;

Dla populacji ogólnej badania FOURIER określono również redukcję ryzyka przeprowadzenia rewaskularyzacji w pierwszym i kolejnym roku leczenia. W pierwszym roku leczenia istotnie statystycznie wyniki odnotowano jedynie w przypadku rewaskularyzacji wieńcowej ogółem (HR=0,96 [95%CI: 0,74; 0,96]), natomiast w kolejnym roku leczenia również dla pilnej i planowej rewaskularyzacji (Tabela 23). Ponownie więc potwierdzono zwiększenie obserwowanego efektu terapii EWO w czasie.

TABELA 23. REDUKCJA RYZYKA W ZAKRESIE REWASKULARYZACJI WIEŃCOWEJ W PIERWSZYM I KOLEJNYM ROKU LECZENIA

| Publikacja | Populacja | Pierwszy rok leczenia, HR [95%CI] | Kolejny rok leczenia, HR [95%CI] |
|-------------------------------------|-----------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Rewaskularyzacja wieńcowa – ogółem | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 0,84 [0,74; 0,96] | 0,72 [0,63; 0,82] |
| Rewaskularyzacja wieńcowa – pilna | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 0,84 [0,71; 1,0] | 0,63 [0,52; 0,75] |
| Rewaskularyzacja wieńcowa – planowa | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 0,86 [0,72; 1,03] | 0,81 [0,68; 0,97] |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji

6.1.7. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

Wyniki w zakresie hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej dostępne były jedynie dla populacji ogólnej badania – nie zaobserwowano jednak występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.

TABELA 24. WYNIKI W ZAKRESIE REDUKCJI RYZYKA HOSPITALIZACJI Z POWODU UA

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | P | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|--------------------|-------------------|------------|------------------|------------------|-------------------|------|-------------------------|--------------------------|
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 236/13 784 (1,7) | 239/13 780 (1,7) | 0,99 [0,82; 1,18] | 0,89 | 0,0 [-;-] | nie dotyczy ^b |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji; NS – nieistotny statystycznie; zapis: [-;-] oznacza [0,00; 0,00];

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

Dla populacji ogólnej badania FOURIER określono również redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu UA w pierwszym i kolejnym roku leczenia, wyniki nie były jednak istotne statystycznie (HR odpowiednio dla pierwszego vs kolejnych lat leczenia: 0,96 [0,77; 1,22] vs 0,99 [0,75; 1,30]).

6.1.9. CTTC

Wyniki w zakresie wystąpienia złożonego punktu końcowego CTTC (ang. *The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration*), składającego się z nagłego zgonu wieńcowego, wystąpienia niezakończonego zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, dostępne były jedynie dla populacji ogólnej badania, gdzie zaobserwowano występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść ramienia EWO (HR=0,83 [95%CI: 0,77; 0,9], p <0,001).

TABELA 26. WYNIKI W ZAKRESIE REDUKCJI RYZYKA WYSTĄPIENIA ZŁOŻONEGO PUNKTU KOŃCOWEGO CTTC

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|--------------------|-------------------|------------|--------------------|---------------------|------------------|--------|-------------------------|--------------------------|
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 1 271/13 784 (9,2) | 1 512/13 780 (11,0) | 0,83 [0,77; 0,9] | <0,001 | 0,02 [0,01; 0,02] | 57 [41; 97] |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji

a) Obliczenia własne;

Dla populacji ogólnej badania FOURIER określono również redukcję ryzyka w zakresie CTTC w pierwszym i kolejnym roku leczenia. Różnice pomiędzy ramionami badania były istotne statystycznie zarówno w pierwszym, jak i kolejnym roku (HR=0,87 [95%CI: 0,87; 0,97] oraz HR=0,78 [95%CI: 0,71; 0,86]), co ponownie potwierdziła zwiększenie obserwowanego efektu terapii EWO w czasie.

TABELA 27. REDUKCJA RYZYKA W ZAKRESIE WYSTĘPOWANIA ZŁOŻONEGO PUNKTU KOŃCOWEGO CTTC W PIERWSZYM I KOLEJNYM ROKU LECZENIA

| Publikacja | Populacja | Pierwszy rok leczenia, HR [95%CI] | Kolejny rok leczenia, HR [95%CI] |
|---------------------|-----------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Sabatine 2017a [13] | Ogólna | 0,87 [0,87; 0,97] | 0,78 [0,71; 0,86] |

6.1.10. Poważne zdarzenia dotyczące kończyn

W ramach poważnych zdarzeń dotyczących kończyn analizowano:

- poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (ang. *major adverse limb events*, MALE) - złożony punkt końcowy, w skład którego wchodzi punkty końcowe tj. ostre niedokrwienie kończyn (ang. *acute limb ischemia*, ALI), poważne amputacje (poniżej lub powyżej kolana) oraz pilna rewaskularyzacja;
- rewaskularyzację obwodową;
- złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, udaru, MALE.

Wyniki w zakresie redukcji ryzyka ww. punktów końcowych dostępne były dla populacji ogólnej badania FOURIER

6.1.10.1. MALE

W odniesieniu do złożonego punktu końcowego – MALE - występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania zaobserwowano w populacji ogólnej badania

(HR=0,58 [95%CI: 0,38; 0,88], p <0,01). Istotne statystycznie wyniki zaobserwowano również w populacji ogólnej badania

w przypadku ostrego niedokrwienia kończyn (ALI) lub poważnej amputacji, jak również ALI analizowanego oddzielnie (HR=0,52 [95%CI: 0,31; 0,89] oraz HR=0,55 [95%CI: 0,31; 0,97]). Należy

szczególnie podkreślić uzyskanie wyniku HR (około 0,5), które świadczą o dużej sile obserwowanego efektu. Szczegółowe wyniki dla złożonego punktu końcowego MALE oraz składowych punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

TABELA 28. WYNIKI W ZAKRESIE REDUKCJI RYZYKA WYSTĄPIENIA MALE ORAZ PUNKTÓW SKŁADOWYCH MALE

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^{a b} |
|---|-------------------|------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------|---------------------------|
| MALE | | | | | | | |
| Bonaca 2018 [10] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 37 ^a /13 784 (0,27) | 62/13 780 (0,45) | 0,58 [0,38; 0,88] | 0,0093 | 0,00 [-;-] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| ALI lub poważna amputacja | | | | | | | |
| Bonaca 2018 [10] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 23 ^a /13 784 (0,2) | 40 ^a /13 780 (0,3) | 0,52 [0,31; 0,89] | bd | 0,00 [-;-] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| ALI | | | | | | | |
| Bonaca 2018 [10] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 21 ^a /13 784 (0,15) | 33 ^a /13 780 (0,24) | 0,55 [0,31; 0,97] | bd | 0,00 [-;-] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| Poważna amputacja | | | | | | | |
| Bonaca 2018 [10] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 4 ^a /13 784 (0,03) | 7 ^a /13 780 (0,05) | 0,57 [0,17; 1,95] | bd | 0,00 [-;-] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| Rewaskularyzacja obwodowa kończyn - pilna | | | | | | | |
| Bonaca 2018 [10] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 18/13 784 (0,13) | 29/13 780 (0,21) | 0,69 [0,38; 1,26] | bd | 0,00 [-;-] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^{a,b} |
|------------|-----------|------------|-------------|-------------|------------|---|---------------------------|
| | | | | | | | |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji; bd – brak danych; zapis: [-;-] oznacza [0,00; 0,00];

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

6.1.10.2. Rewaskularyzacja obwodowa

W przypadku konieczności przeprowadzania rewaskularyzacji obwodowej

TABELA 29. WYNIKI W ZAKRESIE KONIECZNOŚCI PRZEPROWADZENIA REWASKULARYZACJI OBWODOWEJ

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^{a,b} |
|------------------|-------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|---------------------------|
| Bonaca 2018 [10] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 357/13 784 (2,59) | 328/13 780 (2,38) | 1,08 [0,92; 1,27] | 0,33 | 0,0 [-0,01; 0,00] |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji;

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

6.1.10.3. Zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, udaru, MALE

W odniesieniu do ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, występowania MI, udaru lub MALE, we wszystkich analizowanych populacjach zaobserwowano występowanie istotnych statystycznie różnic

w populacji ogólnej badania (HR=0,79 [95%CI: 0,72; 0,87], p <0,001),

TABELA 30. WYNIKI W ZAKRESIE WYSTĄPIENIA ZŁOŻONEGO PUNKTU KOŃCOWEGO: ZGON Z PRZYCZYN CV, WYSTĄPIENIE MI, UDARU, MALE

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|------------------|-------------------|------------|------------------|--------------------|-------------------|--------|-------------------------|--------------------------|
| Bonaca 2018 [10] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 952/13 784 (6,9) | 1 199/13 780 (8,7) | 0,79 [0,72; 0,87] | <0,001 | 0,02 [0,01; 0,02] | 56 [42; 87] |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^a | NNT [95%CI] ^a |
|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------------------|--------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji
 a) Obliczenia własne;

6.1.11. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

Występowanie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny analizowano w populacji ogólnej badania FOURIER,

[REDACTED] Należy jednak

zaznaczyć, że współczynnik zgonów pacjentów było niski. Obserwacja w badaniu FOURIER była stosunkowo krótka, co może mieć kluczowy wpływ na możliwość uzyskania wyników istotnych statystycznie w ramach zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Istnieje więc prawdopodobieństwo, że w przypadku dłuższej obserwacji pacjentów w badaniu, udowodniono by korzyść stosowania EWO. Dodatkowo, badanie FOURIER nie było projektowane w celu wykazania efektu w zakresie zgonu.

TABELA 31. WYNIKI W ZAKRESIE WYSTĄPIENIA ZGONU Z JAKIEJKOLWIEK PRZYZYNY

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | p | RD [95%CI] ^{a b} |
|------------------|-------------------|------------|------------------|------------------|-------------------|------------|---------------------------|
| Bonaca 2018 [10] | Ogólna (N=27 564) | 26 | 444/13 784 (3,2) | 426/13 780 (3,1) | 1,04 [0,91; 1,19] | 0,54 | 0,00 [-0,01; 0,00] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji;
 a) Obliczenia własne;
 b) W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

Odnosząc się do grupy inhibitorów PCSK9 należy wspomnieć o powszechnie akceptowanym przez ekspertów klinicznych efekcie klasy, który ma swoje potwierdzenie w badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla alirokumabu. [24] Wyniki tego badania wskazują na korzyść stosowania inhibitora PCSK9 w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR: 0,85 [95%CI: 0,73; 0,98]). Powyższe wyniki uzyskano dla dłuższego okresu obserwacji pacjentów, co sugeruje uzyskanie podobnego efektu dla ewolokumabu w przypadku przeprowadzenia badania w dłuższym horyzoncie czasowym.

6.1.12. Zmiana poziomu LDL-C

W grupie pacjentów przyjmujących ewolokumab, po 48-tygodniowym okresie obserwacji, stężenie LDL-C było średnio o 59-61% niższe niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Mediana absolutnej redukcji stężenia LDL-C w ramieniu EWO w porównaniu do ramienia PLB wyniosła 56-58 mg/dl. Zaobserwowane różnice są istotne statystycznie.

Stężenie LDL-C w ramieniu EWO zostało zmniejszone [redacted] utrzymywało się na zbliżonym poziomie przez cały okres trwania badania. Oznacza to, że redukcja stężenia LDL-c jest stała w czasie.

[redacted] Szczegółowe wyniki z podziałem na subpopulacje przedstawia Tabela 32, natomiast wyniki dla innych okresów obserwacji przedstawia Rysunek 13 oraz Rysunek 14.

W populacji ogólnej badania FOURIER, po 48-tygodniowym okresie obserwacji, 87% pacjentów z ramienia EWO i 18% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl, 67% pacjentów z ramienia EWO i 0,5% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C ≤ 40 mg/dl, a poziom LDL-C ≤ 25 mg/dl osiągnęło 42% pacjentów z ramienia EWO i $< 0,1\%$ pacjentów z ramienia PLB. Wskazane różnice są istotne statystycznie ($p < 0,001$) - Tabela 33. Powyższe wyniki są szczególnie istotne w kontekście redukcji objętości blaszki miażdżycowej, która ma miejsce w przypadku uzyskania niskich wartości LDL-C (< 70 mg/dl).

TABELA 32. ZMIANA POZIOMU LDL-C PO 48-TYGODNIOWYM OKRESIE OBSERWACJI

| Publikacja | Populacja | FU [tyg.] | % redukcja LDL-C, średnia [95%CI] EWO vs PLB | Absolutna redukcja LDL-C (mg/dl), średnia [95%CI] EWO vs PLB | p | EWO poziom LDL-C (mg/dl), mediana [IQR] | PLB poziom LDL-C (mg/dl), mediana [IQR] |
|--------------------|------------|------------|--|--|------------|---|---|
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 48 | 59 [58; 60] | 56 [55; 57] | <0,001 | 30 [19; 46] | bd |
| [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] |

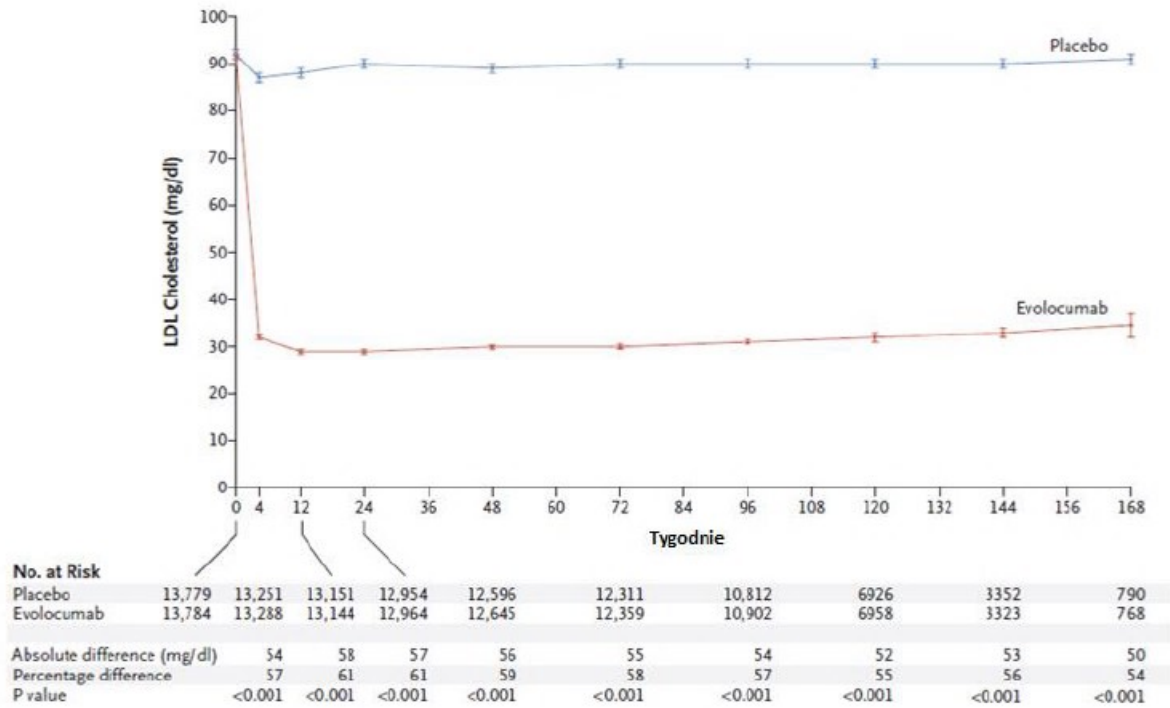
FU (ang. follow up) – okres obserwacji; IQR (ang. interquartile range) – przedział międzykwartyłowy

TABELA 33. POZIOM LDL-C W POPULACJI OGÓLNEJ BADANIA FOURIER PO 48-TYGODNIOWYM OKRESIE OBSERWACJI

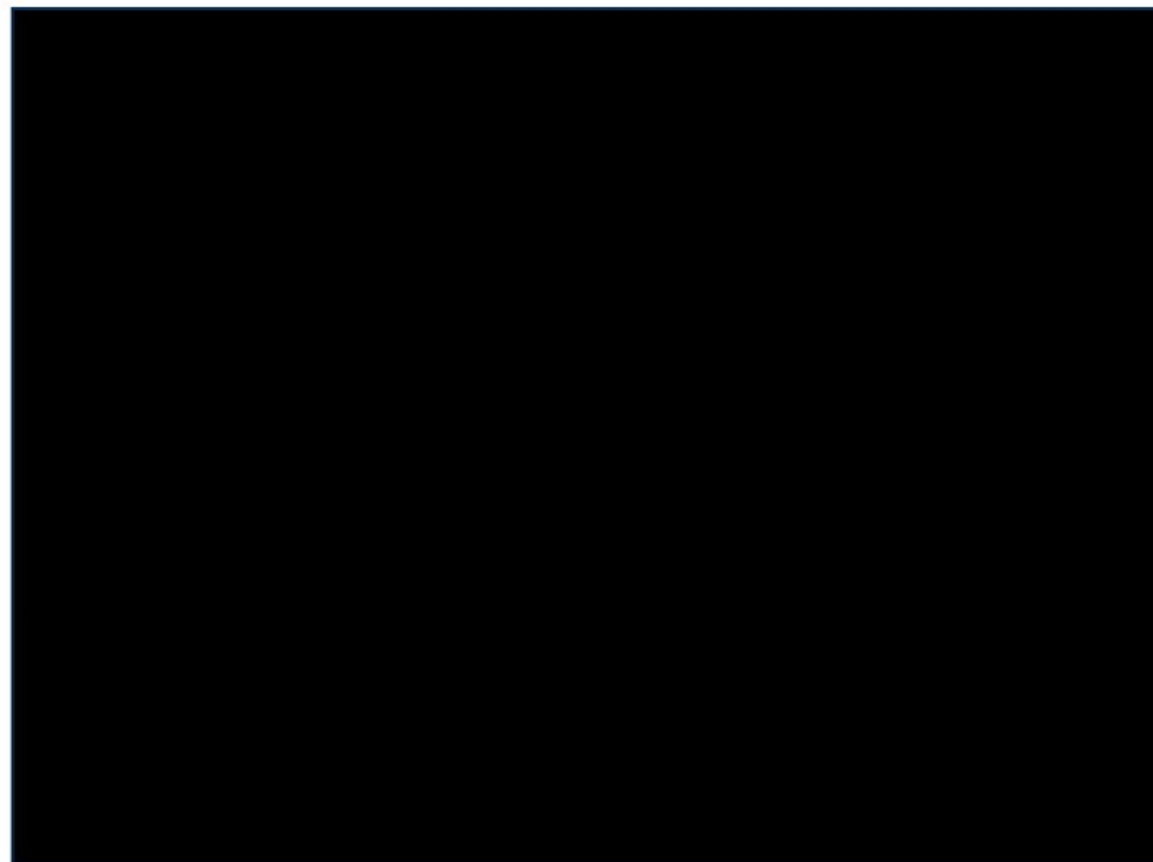
| Publikacja | Populacja | FU [tyg.] | Poziom LDL-C | EWO (%) | PLB (%) | p |
|------------|-----------|-----------|-----------------|---------|---------|--------|
| | Ogólna | 48 | ≤ 70 mg/dl | 87 | 18 | <0,001 |

| Publikacja | Populacja | FU [tyg.] | Poziom LDL-C | EWO (%) | PLB (%) | p |
|--------------------|-----------|-----------|--------------|---------|---------|---|
| Sabatine 2017 [12] | | | ≤ 40 mg/dl | 67 | 0,5 | |
| | | | ≤ 25 mg/dl | 42 | <0,1 | |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji



RYSUNEK 13. ZMIANA STĘŻENIA LDL-C W POPULACJI OGÓLNEJ BADANIA FOURIER [SABATINE 2017A]



6.2. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Profil bezpieczeństwa w badaniu FOURIER analizowany był jedynie w populacji ogólnej badania

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa EWO do PLB dodanych do standardowej terapii hipolipemizującej. Zastosowanie EWO wiąże się natomiast z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia zaćmy oraz parametrów laboratoryjnych dotyczących poziomu kinazy kreatynowej,

Występowanie istotnych statystycznie różnic na niekorzyść EWO odnotowano jedynie w przypadku reakcji występujących w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,35 [95%CI: 1,14; 1,61]) w populacji ogólnej badania. Tym niemniej należy zauważyć, iż w obu grupach występowały one u niewielkiego odsetka chorych (odpowiednio u 2,1 vs. 1,6% pacjentów) i w przeważającej większości (ok. 90% reakcji w obu

grupach) zostały zaklasyfikowane jako łagodne. Co istotne jedynie po 0,1% pacjentów w obu ramionach badania przerwało stosowanie interwencji ze względu na występujące reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Dodatkowo należy zauważać, że częstość występowania zdarzeń neurokognitywnych była podobna w obu ramionach badania, jak również zbliżona w populacji ogólnej (EWO vs PLB: 1,6 vs 1,5%)

różnice pomiędzy badanymi grupami były nieistotne statystycznie.

TABELA 34. ZESTAWIENIE WYSTĘPOWANIA AES W POPULACJI OGÓLNEJ BADANIA FOURIER

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | RR [95%CI] ^a | NNH [95%CI] ^a |
|--|-----------|------------|----------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|
| AE ogółem | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 10 664/13 769 (77,4) | 10 644/13 756 (77,4) | 1,0 [0,99; 1,01] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | |
| SAE | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 3 410/13 769 (24,8) | 3 404/13 756 (24,7) | 1,0 [0,96; 1,04] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | |
| AE powiązane z leczeniem, prowadzące do przerwania badania | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 226/13 769 (1,6) | 201/13 756 (1,5) | 1,12 [0,93; 1,36] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | |
| Reakcje w miejscu wstrzyknięcia | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 296/13 769 (2,1) | 219/13 756 (1,6) | 1,35 [1,14; 1,61] | 179 [114; 421] |
| | | | | | | |
| Reakcje alergiczne | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 420/13 769 (3,1) | 393/13 756 (2,9) | 1,07 [0,93; 1,22] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | |
| AE mięśniowe | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 682/13 769 (5,0) | 656/13 756 (4,8) | 1,04 [0,94; 1,15] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | |
| Rabdomioliza | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 8/13 769 (0,1) | 11/13 756 (0,1) | 0,73 [0,29; 1,81] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | |
| Zaćma | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 228/13 769 (1,7) | 242/13 756 (1,8) | 0,94 [0,79; 1,13] | nie dotyczy ^b |

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | RR [95%CI] ^a | NNH [95%CI] ^a |
|---|-----------|------------|------------------|------------------|-------------------------|--------------------------|
| | | | | | | |
| Rozpoznana cukrzyca | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 677/8 337 (8,1) | 644/8 339 (7,7) | 1,05 [0,95; 1,17] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | |
| Zdarzenie neurokognitywne | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 217/13 769 (1,6) | 202/13 756 (1,5) | 1,07 [0,89; 1,3] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | |
| Poziom aminotransferazy > 3-krotność górnej granicy normy | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 240/13 543 (1,8) | 242/13 523 (1,8) | 0,99 [0,83; 1,17] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | |
| Poziom kinazy kreatynowej > 5-krotność górnej granicy normy | | | | | | |
| Sabatine 2017 [12] | Ogólna | 26 | 95/13 543 (0,7) | 99/13 523 (0,7) | 0,96 [0,72; 1,27] | nie dotyczy ^b |
| | | | | | | |

FU (ang. *follow up*) – okres obserwacji;

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników RR nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNH.

7. Wyniki analizy efektywności praktycznej

7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

7.2.1. Działania niepożądane leku

[Redacted text block]

| [Redacted] | | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badania klinicznego włączonego do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Repatha®. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Europejskiej bazy danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków;
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA);
- Brytyjskiej Agencji ds. Rejestracji Produktów Leczniczych (MHRA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

8.1. URZĄD REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [25] nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha® ([REDACTED])

8.2. EUROPEJSKA AGENCJA LEKÓW

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków [26] nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha® ([REDACTED])

Przeszukano także Europejską bazę danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków [27] ([REDACTED]). Wszystkie zareportowane zdarzenia, z uwzględnieniem podziału na zdarzenia raportowane przez osoby wykonujące zawód medyczny i niewykonujące zawodu medycznego, zostały zestawione w Tabela 36.

TABELA 36. ZGŁOSZENIA O PODEJRZEWANYCH DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH U OSÓB STOSUJĄCYCH EWOLOKUMAB -EUROPEJSKA BAZA DANYCH ZGŁOSZEŃ PODEJRZENIA WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH LEKÓW [27]

| Rodzaj zdarzenia | Działania niepożądane zgłoszone przez osoby wykonujące zawody medyczne | Działania niepożądane zgłoszone przez osoby niewykonyjące zawodów medycznych | Łącznie |
|---|--|--|---------|
| Zaburzenia krwi i układu limfatycznego | 34 | 3 | 37 |
| Zaburzenia serca | 292 | 17 | 309 |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | 5 | 0 | 5 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 65 | 13 | 78 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 7 | 0 | 7 |
| Zaburzenia oka | 115 | 14 | 129 |
| Zaburzenia żołądkowo – jelitowe | 468 | 48 | 516 |
| Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania | 1 132 | 124 | 1 256 |
| Zaburzenia wątroby | 46 | 3 | 49 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 120 | 7 | 127 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 375 | 41 | 416 |
| Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami | 361 | 37 | 398 |
| Nieprawidłowe wyniki badań | 443 | 47 | 490 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 125 | 16 | 141 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 857 | 101 | 958 |
| Choroby nowotworowe | 83 | 4 | 87 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 594 | 80 | 674 |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 2 | 0 | 2 |
| Problemy związane z produktem | 26 | 4 | 30 |
| Zaburzenia psychiczne | 196 | 20 | 116 |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego | 105 | 14 | 119 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 27 | 3 | 30 |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia | 370 | 54 | 324 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 463 | 59 | 522 |
| Sytuacje społeczne | 28 | 2 | 30 |
| Zabiegi chirurgiczne i medyczne | 211 | 21 | 232 |
| Zaburzenia naczyniowe | 157 | 25 | 182 |
| Łącznie | 6 707 | 757 | 7 264 |

8.3. AMERYKAŃSKA AGENCJA DS. ŻYWNOŚCI I LEKÓW

W ramach przeszukiwania strony internetowej Amerykańskiej Agencji Leków [28] () odnaleziono 3 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego

Repatha®. Komunikaty pochodzą z Systemu Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS):

- choroby grypopodobne (FAERS: 07-09.2018)
Ulotka produktu leczniczego Repatha® została uzupełniona o dane w zakresie zdarzeń niepożądanych uzyskane po dopuszczeniu leku do obrotu. W wymienionych zdarzeniach znajdują się choroby grypopodobne, zaznaczono jednak, że z racji dobrowolnego raportowania przez pacjentów zdarzeń niepożądanych oraz nieznannej wielkości populacji przyjmującej lek, nie jest możliwe szczegółowe oszacowanie ryzyka wystąpienia wspomnianego zdarzenia bądź określić związek między przyjmowaniem leku a pojawianiem się chorób grypopodobnych. [29]
- obrzęk naczynioruchowy (ang. *angioedema*) (FAERS: 04-06.2018) - FDA jest w trakcie oceny konieczności działań regulacyjnych;
- infekcje bakteryjne skóry i tkanki podskórnej (FAERS: 04-06.2017) - FDA jest w trakcie oceny konieczności działań regulacyjnych.

8.4. BRYTYJSKA AGENCJA DS. REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Na stronie internetowej Brytyjskiej Agencji ds. Rejestracji Produktów Leczniczych [30] nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha®

8.5. WHO UPPSALA MONITORING CENTRE

Na stronie internetowej WHO Uppsala Monitoring Centre [31] odnaleziono bazę zawierającą zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych u pacjentów stosujących ewolokumab. Zestawienie zdarzeń niepożądanych znajduje się w Tabeli 37

TABELA 37. ZGŁOSZENIA O PODEJRZEWANYCH DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH EWOLOKUMAB WG BAZY WHO UPPSALA MONITORING CENTRE [31]

| Rodzaj zdarzenia | Zgłoszona liczba wystąpień |
|--|----------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu limfatycznego | 221 |
| Zaburzenia serca | 884 |
| Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne | 15 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 588 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 77 |
| Zaburzenia oka | 831 |

| Rodzaj zdarzenia | Zgłoszona liczba wystąpień |
|---|----------------------------|
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 4219 |
| Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania | 17 444 |
| Zaburzenia wątroby | 194 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 833 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 3 873 |
| Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami | 11 585 |
| Nieprawidłowe wyniki badań | 4 388 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 783 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 9 581 |
| Choroby nowotworowe | 292 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 4975 |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 1 |
| Problemy związane z produktem | 471 |
| Zaburzenia psychiczne | 1 912 |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego | 544 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 183 |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia | 5 246 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 3306 |
| Sytuacje społeczne | 244 |
| Zabiegi chirurgiczne i medyczne | 834 |
| Zaburzenia naczyniowe | 964 |
| Łącznie | 74 488 |

8.6. ALERTY BEZPIECZEŃSTWA

Nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ewolokumabu.

8.7. OSTRZEŻENIA ZAWARTE W CHARAKTERYSTYKACH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Analiza Charakterystyki Produktu Leczniczego Repatha® wykazała, że jest to lek wymagający dodatkowego monitorowania po wprowadzeniu do obrotu przez organy ds. rejestracji, co jest jedynie wypełnieniem art. 1 pkt. 4 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady zmieniającego

rozporządzenie 726/2004, który mówi o tym, że dodatkowo monitorowane pod kątem bezpieczeństwa będą:

- leki zawierające nową substancję czynną, dopuszczoną do obrotu w UE po 1 stycznia 2011 r.;
- produkty będące lekiem biologicznym, dopuszczonym do obrotu w UE po 1 stycznia 2011 r.;
- leki dopuszczone do obrotu warunkowo lub w wyjątkowych okolicznościach. [32]

Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha® wskazuje na następujące ostrzeżenia i środki ostrożności dot. stosowania:

- Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek - doświadczenie dotyczące stosowania produktu Repatha® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (określonymi jako eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) jest ograniczone. Produkt Repatha® powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby – u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano, że zmniejszenie całkowitej ekspozycji na ewolokumab może prowadzić do zmniejszenia efektu redukcji stężenia cholesterolu LDL. Dlatego może być uzasadniona uważna obserwacja tych pacjentów. Należy zachować ostrożność stosując produkt Repatha® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy podkreślić, że w związku z ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania ewolokumabu dotyczącymi pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, w kryteriach wyłączenia z programu lekowego uwzględniono właściwe zapisy dot. powyższych zaburzeń.

- Sucha naturalna guma
 - Repatha® 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce: osłonka na igłę w ampułko-strzykawce wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.
 - Repatha® 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym: osłonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych. [33]

9. Podsumowanie

Dla większości z analizowanych subpopulacji wyniki dla wszystkich punktów końcowych nie były dostępne, w związku z czym poniżej zaprezentowano jedynie te wyniki, które uzyskały istotną statystyczną różnicę. Wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej

Wyniki analizy klinicznej wskazują na wysoką skuteczność ewolokumabu we wszystkich badanych grupach

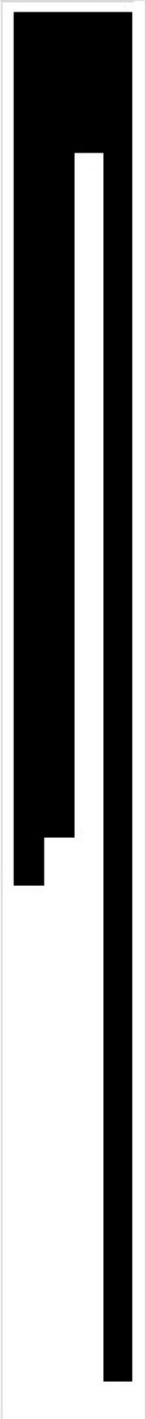
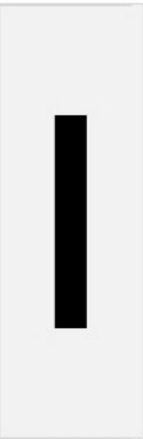
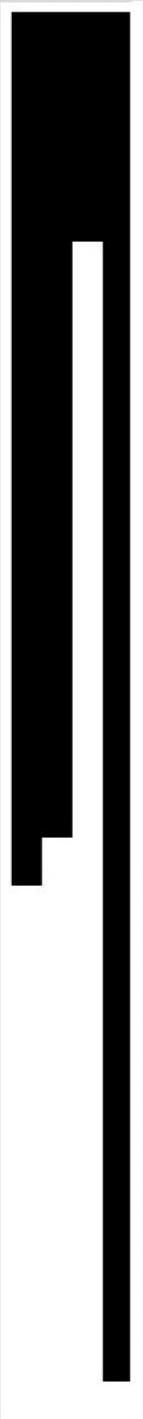

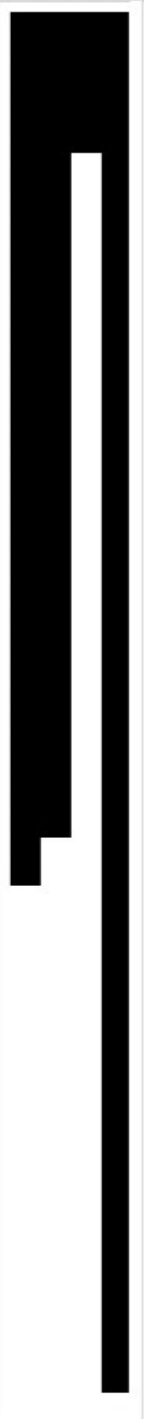


Ponadto, w badaniu dotyczącym skuteczności praktycznej potwierdzona została –
zaobserwowana w warunkach randomizowanego badania klinicznego – skuteczność EWO w zakresie redukcji LDL-C, wskazując dodatkowo na korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

Podsumowanie wyników zaprezentowano w Tabeli 38.

TABELA 38. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

| Podsumowanie wyników |
|---------------------------------|
| Analiza skuteczności klinicznej |

Podsumowanie wyników

| | |
|---|---|
| | <p>Dla populacji ogólnej badania FOURIER, istotne statystycznie wyniki odnotowano w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędnego punktu końcowego – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (HR=0,85 [95%CI: 0,79; 0,92], NNT=63, p <0,001); • kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru (HR=0,8 [95%CI: 0,73; 0,88], NNT=70, p <0,001); • redukcji występowania zawału mięśnia sercowego (HR=0,73 [95%CI: 0,65; 0,82], NNT=83, p >0,001); • redukcji występowania udaru (HR=0,79 [95%CI: 0,66; 0,95], NNT=209, p=0,01), udaru niedokrwienego (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,92], NNT=250, p=0,01) oraz IS prowadzącego/nieprowadzącego do zgonu lub TIA (HR=0,77 [95%CI: 0,65; 0,92], NNT=250); • częstości wykonywania rewaskularyzacji wieńcowej (HR=0,78 [95%CI: 0,71; 0,86], NNT=67, p <0,001); • CTC – nagły zgon wieńcowy, wystąpienie niezakończzonego zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacja wieńcowa (HR=0,83 [95%CI: 0,77; 0,9], NNT=57, p <0,001); • MALE (złożony punkt końcowy obejmujący: ostre niedokrwienie kończyn (ALI), poważne amputacje (poniżej lub powyżej kolana) oraz pilna rewaskularyzacja) (HR=0,58 [95%CI: 0,38; 0,88], NNT=551, p <0,01) oraz • redukcji występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, występowania MI, udaru lub MALE (HR=0,79 [95%CI: 0,72; 0,87], NNT=56, p <0,001). |
| <p>Populacja ogólna</p> |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Podsumowanie wyników

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Podsumowanie wyników

| | |
|------------------------------------|---|
| <p>Zmiana poziomu LDL-C</p> | <p>Zmiana poziomu LDL-C po 48-tygodniowym okresie obserwacji była zbliżona we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Stężenie LDL-C w grupie EWO było średnio o 59-61% niższe w porównaniu do ramienia PLB, co stanowi o występowaniu istotnych statystycznie różnic na korzyść ocenianej interwencji.</p> <p>W populacji ogólnej badania FOURIER, po 48-tygodniowym okresie obserwacji, 87% pacjentów z ramienia EWO i 18% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C \leq 70 mg/dl, 67% pacjentów z ramienia EWO i 0,5% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C \leq 40 mg/dl, a poziom LDL-C \leq 25 mg/dl osiągnęło 42% pacjentów z ramienia EWO i < 0,1% pacjentów z ramienia PLB. Wskazane różnice są istotne statystycznie ($p < 0,001$).</p> |
| | <p style="text-align: center;">Analiza bezpieczeństwa</p> <p>Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych terapii. Zastosowanie EWO wiąże się natomiast z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia śmiertelny oraz parametrów laboratoryjnych dotyczących poziomu kinazy kreatynowej. Występowanie istotnych statystycznie różnic na niekorzyść EWO odnotowano jedynie w przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,35 [95%CI: 1,14; 1,61]) w populacji ogólnej badania. Należy jednak zauważyć, iż w obu grupach występowały one rzadko i w przeważającej większości (ok. 90% reakcji) zostały zaklasyfikowane jako łagodne.</p> |
| | <p style="text-align: center;">Analiza skuteczności praktycznej</p> <p>[Redacted]</p> |
| | <p style="text-align: center;">Poszerzona analiza bezpieczeństwa</p> <p>W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie zidentyfikowano komunikatów podważających bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu.</p> |

10. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

1. W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

■ Nie zidentyfikowano opublikowanych wyników badań odpowiadających bezpośrednio wnioskowanej populacji, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej – ze względu na stałość efektu niezależnie od rozpatrywanej populacji. ■

■
■
■
■
■

■
■
■

■ Należy podkreślić, iż wnioskowane populacje docelowe zostały opracowane przez polskich ekspertów w dziedzinie lipidologii i kardiologii również na podstawie wyników badania FOURIER, przedstawionych w niniejszej AKL. ■

■
■
■
■
■
■
■
■
■
■
■
■
■

W badaniu FOURIER nie wszyscy pacjenci stosowali ezetymib, a dostępne dane nie umożliwiły przeprowadzenia analizy w subpopulacjach tylko dla osób stosujących ezetymib w skojarzeniu ze statynami. Należy jednak zaznaczyć, że test interakcji przeprowadzony dla pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą osób stosujących ezetymib i nie stosujących ezetymibu ($p=0,26$) (Sabatine 2017 – Suplement [7]), co wskazuje na braku wpływu częstości stosowania ezetymibu na wnioskowanie w zakresie skuteczności EVO na podstawie wyników badania FOURIER. Zaznaczenia wymaga również fakt, że analogiczna sytuacja związana z przedłożeniem dostępnych wyników badań na wnioskowane stosowanie inhibitorów PCSK9 (EWO lub alirokumab) ze statynami i ezetymibem została uznana przez AOTMiT podczas oceny wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych Repatha® oraz Praluent® we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna. Obie oceny zakończyły się pozytywną rekomendacją, zaś jeden z nich już również pozytywną decyzją refundacyjną.

3. Do badania FOURIER kwalifikowani byli pacjenci z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 70 mg/dl, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

4. Dane dla wszystkich [REDACTED] badania FOURIER dostępne były jedynie dla pierwszorzędowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, które jednak ze względu na swój złożony charakter, uwzględniały również wszystkie istotne z punktu widzenia pacjenta, zdarzenia sercowo-naczyniowe.

11. Dyskusja

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w skojarzeniu z podstawową terapią obniżającą poziom lipidów z wykorzystaniem statyn i ezetymibu, [REDACTED]. Efektywność kliniczną wnioskowanej interwencji porównywano z komparatorem, wybranym na etapie analizy problemu decyzyjnego (placebo dodanego do kontynuacji dotychczasowej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i ezetymibu).

Do analizy włączono jedno, wysokiej wiarygodności badanie (FOURIER), w ramach którego porównano efektywność kliniczną ewolokumabu względem placebo (dodanych do standardowej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i ezetymibu). Populację badania FOURIER stanowili pacjenci z klinicznie potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, definiowaną jako zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub objawowa choroba tętnic obwodowych, ze stężeniem cholesterolu LDL na czczo ≥ 70 mg/dl lub cholesterolu nie-HDL ≥ 100 mg/dl.

Wyniki badania FOURIER, które zostały wykorzystane do określenia kryteriów dla wnioskowanej populacji docelowej oraz zostały następnie uwzględnione w niniejszej analizie, zostały opublikowane w następujących 3 pracach:

- Sabatine 2017 [12] – wyniki dla populacji ogólnej badania,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W populacji ogólnej badania FOURIER, w wyniku zastosowania terapii z udziałem EWO ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej) względem terapii z udziałem statyn \pm ezetymib zostało zredukowane o 15%. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Na uwagę zasługuje również wyższa siła interwencji zaobserwowana w populacjach bardziej obciążonych. W celu uniknięcia jednego niekorzystnego zdarzenia CV w populacji ogólnej badania należałoby bowiem w ciągu roku poddać leczeniu więcej osób niż w analizowanych subpopulacjach o większym ryzyku sercowo-naczyniowym (w populacji ogólnej NNT=63,

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w populacjach bardziej obciążonych (tj. [REDACTED] [REDACTED]) korzyści zdrowotne ze stosowania EWO są wyższe niż w populacji odpowiadającej charakterystyce pacjentów z populacji ogólnej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powyższe znajduje potwierdzenie również w wynikach zaprezentowanych dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru), gdzie w wyniku zastosowania terapii z udziałem EWO, wyższą korzyść zdrowotną zaobserwowano u pacjentów z subpopulacji bardziej obciążonych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prezentowane w publikacjach badania FOURIER wyniki dla pozostałych punktów końcowych dostępne były jedynie dla populacji ogólnej badania

Po 48-tygodniowym okresie obserwacji stężenie LDL-C w grupie EWO było średnio o 59-61% niższe w porównaniu do ramienia PLB, zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie. Uzyskane w warunkach randomizowanego badania klinicznego FOURIER wyniki znajdują potwierdzenie w badaniu przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – utrzymywał się przez cały okres trwania badania.

W badaniu FOURIER stężenie LDL-C w ramieniu EWO zostało i utrzymywało się na zbliżonym poziomie przez cały okres trwania badania, Powyższe wyniki są szczególnie istotne w kontekście redukcji objętości blaszki miażdżycowej, która ma miejsce w przypadku uzyskania niskich wartości LDL-C. Efekt ten nie jest osiągalny u pacjentów uzyskujących wyższe wartości LDL-C tak jak w grupie placebo (mediana 91 mg/dl), u których dodatkowo ma miejsce ciągłe narastanie blaszki miażdżycowej - eksperci kliniczni wskazują, że proces miażdżycowy przestaje narastać dopiero przy poziomie LDL-C <70 mg/dl, a przy poziomie powyżej 100 mg/dl miażdżycy dalej postępuje. [34].

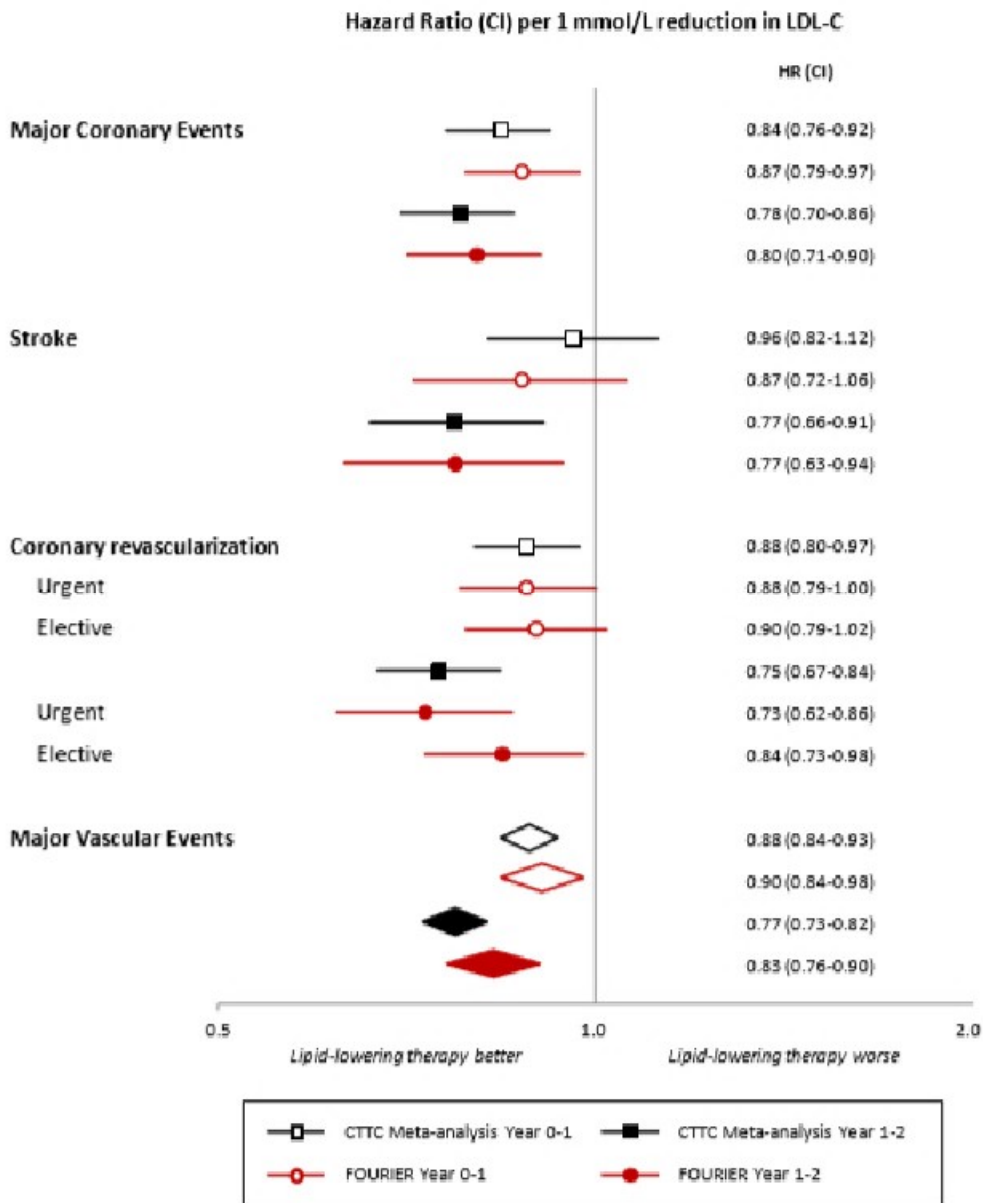
Oprócz wspomnianych korzyści związanych z redukcją cholesterolu frakcji LDL, w badaniu FOURIER wykazano również istotną statystycznie przewagę stosowania ewolokumabu w przypadku innych parametrów lipidowych, tj. wzrostu poziomu HDL-C i ApoA1 oraz redukcji stężenia nie-HDL-C, cholesterolu całkowitego, ApoB, trójglicerydów, Lp(a), w porównaniu z kontynuacją terapii statynami ± ezetymib. [12]

W badaniu FOURIER nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej, jednakże należy podkreślić, że badanie to nie

zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic w śmiertelności. Warto jednak zaznaczyć, że w związku z przyjętym powszechnie dla inhibitorów PCSK9 efektem klasy, w celu określenia wpływu EWO na śmiertelność można powoływać się na wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania ODDYSEY przeprowadzonego dla innego inhibitora PCSK9 (alirokumabu), w którym okres obserwacji był dłuższy niż w badaniu FOURIER (mediana okresu obserwacji chorych w badaniu — 2,8 roku vs. 2,2 roku w FOURIER). Zgodnie z wynikami badania ODDYSEY różnice w występowaniu zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych także nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy PCSK9i (alirokumabem) a placebo (HR=0,88 [95%CI: 0,74; 1,05]), jednak co istotne – występowanie zgonów ogółem było istotnie statystycznie mniejsze w ramieniu alirokumabu w porównaniu do ramienia placebo (HR=0,85 [95%CI: 0,73; 0,98]). Warty uwagi jest również fakt, że w badaniu ODDYSEY krzywe na wykresach skumulowanej częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wskazują na pogłębianie się różnic pomiędzy alirokumabem a placebo (dodanym do standardowej terapii hipolipemizującej) w dłuższym horyzoncie czasowym ich stosowania, tj. odpowiednio po ok. 2 latach i ok.1,5 roku. [35, 36]

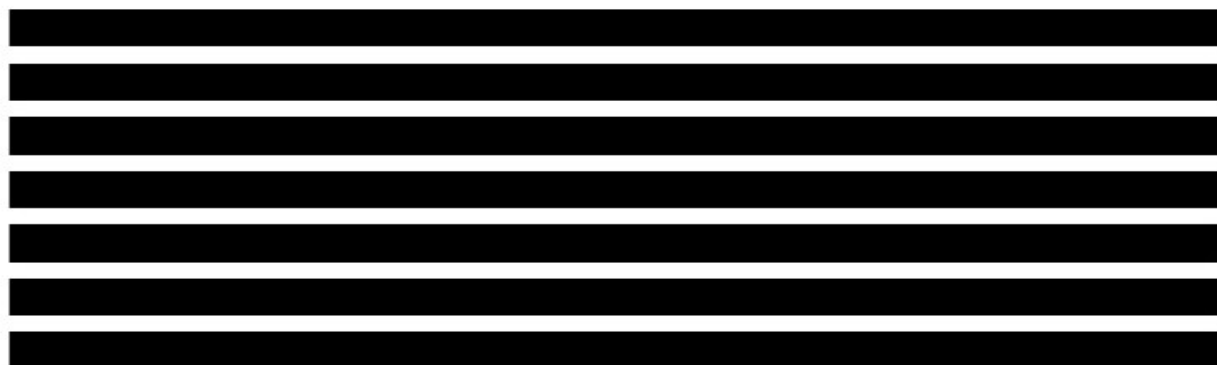
Odnotowane korzyści ze stosowania ewolokumabu w zakresie redukcji ryzyka poważnych incydentów wieńcowych, udaru i nagłej rewaskularyzacji wieńcowej są w dużej mierze zgodne z zaobserwowanymi w metaanalizie wykonanej przez CTTC korzyściami w przypadku statyn, związanymi z obniżeniem poziomu LDL-C o 1 mmol/l (Rysunek 16). Poprzez obniżenie poziomu LDL-C o 1 mmol/l ryzyko wystąpienia ryzyka poważnych incydentów wieńcowych zostaje zredukowana w pierwszym roku stosowania terapii hipolipemizującej o 13-16%, natomiast w kolejnym roku o około 22%. W przypadku redukcji ryzyka wystąpienia udaru, istotne statystycznie korzyści wynikające z redukcji poziomu LDL-C o każdy 1 mmol/l zaobserwowano w dłuższym horyzoncie czasowym – od drugiego roku stosowania terapii hipolipemizującej[12] Obserwacje te są zgodne z wynikami metaanaliz z badań klinicznych różnych interwencji hipolipemizujących, wykazując spójne korzyści kliniczne związane z jednostkową redukcją LDL-C. [37]

Zgodnie z wynikami najnowszej metaanalizy 28 RCT (N= 62 281 pacjentów) dla PCSK9i (ewolokumabu i alirokumabu) – Casula 2019 – dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych, stosowanie inhibitorów PCSK9 znacznie poprawia wyniki sercowo-naczyniowe (OR=0,83 [95%CI: 0,78; 0,87]). Wykazano, że leczenie PCSK9i powodowało znaczną redukcję częstości występowania zawału serca oraz udaru. Wyniki metaanalizy wskazują, że częstość występowania zgonów ogółem oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych leczonych PCSK9i i placebo jest zbliżona (odpowiednio OR=0,93 [95%CI: 0,85; 1,03]) oraz OR=0,94 [95%CI: 0,83; 1,07]). [38]



Confidence intervals (CI) are 95% for all data from FOURIER and are 95% and 99% for major vascular events and for individual outcomes, respectively, from the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC, Lancet 2010;376:1670-81).

RYSUNEK 16. PORÓWNANIE WYNIKÓW BADANIA FOURIER Z DANYMI CTTC [SABATINE 2017A SUPPL]



Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa ewolokumabu i placebo. Występowanie istotnych statystycznie różnic na niekorzyść EWO odnotowano jedynie w przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia w populacji ogólnej badania. Niemniej jednak w obu grupach występowały one rzadko (odpowiednio u 2,1 vs 1,6% pacjentów) i w przeważającej większości (ok. 90% reakcji w obu grupach) zostały zaklasyfikowane jako łagodne.

Zastosowanie EWO wiąże się natomiast z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia zaćmy oraz parametrów laboratoryjnych dotyczących poziomu kinazy kreatynowej, [REDACTED]. Profil bezpieczeństwa terapii potwierdza również badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej [REDACTED] oraz przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa, w ramach której nie zidentyfikowano komunikatów podważających bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu.

Wnioski końcowe

Wykazane różnice w skuteczności klinicznej schematu EWO względem PLB dodanych do standardowej terapii hipolipemizującej z zastosowaniem MTD statyn i ezetymibu wykazują na nie tylko istotną statystycznie przewagę EWO, ale cechują się również wysoką istotnością kliniczną. Korzyść zdrowotna związana z dodaniem EWO do terapii złożonej MDT statyn i ezetymibu vs. kontynuacji standardowej terapii została wyrażona nie tylko zmianą stężenia LDL-C względem wartości początkowych (*baseline*), ale co szczególnie istotne, istotnymi statystycznie różnicami w zakresie klinicznie istotnych (twardych) punktów końcowych.

Ewolokumab skutecznie redukuje poziom cholesterolu LDL u chorych, którzy nie mogą uzyskać odpowiedniego poziomu cholesterolu LDL pomimo stosowania intensywnej terapii statynami i ezetymibem. Zgodnie z wytycznymi PTK SFSN 2018 docelowe stężenie LDL-C dla pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka wynosi < 55 mg/dl i jest tożsame z docelowym stężeniem dla ryzyka ekstremalnego w wytycznych AACE/ACE 2017. Jednak w większości wytycznych dla kategorii bardzo wysokiego ryzyka wskazywany cel terapeutyczny stanowi poziom LDL-C < 70 mg/dl. [REDACTED]

Co istotne, stężenie LDL-C w ramieniu EWO zostało zmniejszone i utrzymywało się na zbliżonym poziomie przez cały okres trwania badania. W związku z powyższym można uznać, że pacjenci leczeni ewolokumabem w skojarzeniu z terapią z zastosowaniem MTD statyn i ezetymibu osiągają cel terapeutyczny dla tej grupy ryzyka, a osiągnięte korzyści są istotne klinicznie.

Stosowanie ewolokumabu związane jest z wysoką skutecznością kliniczną we wszystkich analizowanych subpopulacjach

Obecnie pacjenci stanowią w Polsce grupę z niezaspokojoną potrzebą zdrowotną. Zastosowanie terapii ewolokumabem w skojarzeniu z MTD statyn + ezetymib wiąże się z wysoką skutecznością kliniczną w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej. Dostęp do terapii ewolokumabem (jako terapii dodanej do MTD statyn i ezetymibu) będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych

Jest też dla nich jedyną opcją terapeutyczną umożliwiającą doprowadzenie do redukcji objętości blaszki miażdżycowej, a więc cofnięcia zmian miażdżycowych w naczyniach.

Najnowsze wyniki europejskiego badania obserwacyjnego (Petrov 2019) ukierunkowanego na osiągnięcie docelowych wartości poziomu LDL-C przez pacjentów z wysokim (12% pacjentów populacji badanej) i bardzo wysokim (88% pacjentów populacji badanej) ryzykiem sercowo-naczyniowym wykazały, że jedynie 24% pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i 42% pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka osiąga cele terapeutyczne terapii (odpowiednio <2,5 mmol/l i <1,8 mmol/l, tj. <96,5 mg/dl oraz <70 mg/dl)).¹ [39] Świadczy to nie tylko o konieczności optymalizacji standardowego leczenia hipolipemizującego z zastosowaniem MTD statyn i ezetymibu, które będzie naturalną konsekwencją

¹ Badanie składało się z dwóch okresów obserwacji – okresu retrospektywnego obejmującego 12 miesięcy wstecz (N= 1 244 pacjentów) – oraz 6-miesięcznego okresu prospektywnego (N=582 pacjentów). Spośród wszystkich pacjentów stosujących terapię hipolipemizującą, około 53% stosowało wysokie dawki statyn a jedynie 13% stosowało terapię skojarzoną statyny + ezetymib. Pacjenci stosujący prewencję wtórną CVD stanowili 75,8% populacji badanej.

zapisów wnioskowanego programu lekowego, dot. konieczności zastosowania u chorych MTD statyn i ezetymibu przed włączeniem pacjenta do leczenia ewolokumabem, ale również wskazuje jednoznacznie, że niezbędne jest wprowadzenie kolejnej opcji terapeutycznej – w postaci ewolokumabu, która umożliwi chorym osiągnięcie celu terapeutycznego.

Zastosowanie ewolokumabu u osób

przynosząc choremu korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, co znajduje potwierdzenie w wynikach twardych punktów końcowych, które stanowią definitywne potwierdzenie korzyści. 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). Europejskie badanie kosztów pośrednich, do którego kwalifikowano pacjentów z hospitalizacją z powodu ostrego zespołu wieńcowego (N=38 pacjentów z Polski) lub udaru (N=30 pacjentów z Polski) w ciągu 3 do 12 miesięcy przed rekrutacją do badania wykazało, że koszty pośrednie związane z utratą produktywności są znaczne, porównywalne nawet z kosztami bezpośrednimi. Wyniki badania z wykorzystaniem metody kapitału ludzkiego wskazują, że w Polsce roczne koszty pośrednie związane z utratą produktywności wynoszą łącznie prawie 54,5 tys. zł w przeliczeniu na jednego pacjenta z ostrym zespołem wieńcowym oraz około 53 tys. zł na pacjenta po udarze. Z kolei z wykorzystaniem metody kosztów frykcyjnych, oszacowane na jednego pacjenta po przebytych ASC lub udarem koszty pośrednie związane z utratą produktywności wyniosły odpowiednio 46 tys. oraz 40 tys. zł na rok. [40]

Mając powyższe na względzie, brak refundacji ewolokumabu będzie skutkowało utrzymywaniem się straty z perspektywy społecznej, zarówno pod względem zdrowotnym, jak i ekonomicznym.



| ■ | ■ | ■ |
|---|---|---|
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |

■

| ■ | ■ | ■ |
|---|---|---|
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |

TABELA 42. PRZYCZYNY WYKLUCZENIA DONIESIĘ NAUKOWYCH NA ETAPIE WERYFIKACJI PEŁNYCH TEKSTÓW PUBLIKACJI

| Autor | Rok | Przyczyna wykluczenia | Komentarz | Ref. |
|-----------------------|------|-----------------------|---|------|
| ANONYMOUS | 2017 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [41] |
| AL TURKI | 2017 | Interwencja | Brak informacji dot. dawki i schematu dawkowania EWO | [42] |
| BAI | 2018 | Typ badania | Metaanaliza zawierająca dostępne wcześniej dane | [43] |
| BOHULA | 2018 | Inne | Inny czynnik stratyfikujący (hsCRP) | [44] |
| CARROLL | 2017 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [45] |
| COLANTONIO | 2019 | Interwencja | Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa ewokolumabu | [46] |
| COLANTONIO | 2018 | Interwencja | Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa ewokolumabu | [47] |
| DESAI | 2017 | Punkty końcowe | Badanie dotyczy parametrów farmakokinetycznych | [48] |
| ERLICH | 2017 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [49] |
| GIUGLIANO | 2017 | Inne | Czynnik stratyfikacji populacji niezgodny z wnioskowaną populacją (punkt odcięcia LDL-C 70 mg/dl niezgodny z punktem odcięcia dla wnioskowanych subpopulacji (100 mg/dl)) | [50] |
| GIUGLIANO | 2017 | Inne | Inny sposób analizy wyników | [51] |
| GLERUP | 2017 | Punkty końcowe | Badanie obejmuje biologiczne zagadnienia związane z ewolokumabem | [52] |
| GOUNI-BERTHOLD | 2016 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [53] |
| KARATASAKIS | 2017 | Typ badania | Metaanaliza zawierająca dostępne wcześniej dane | [54] |
| KOHLI | 2012 | Populacja | Niezgodność populacji w zakresie MI | [55] |
| LAMBOOIJ | 2017 | Język publikacji | Publikacja w języku niderlandzkim | [56] |
| MARTIN | 2018 | Inne | Analiza obejmują pacjentów z odmiennym od wnioskowanego poziomem LDL-C (40 mg/dl) | [57] |
| MARTINEZ-RUBIO | 2017 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [58] |
| MAULUCCI | 2018 | Punkty końcowe | Badanie dotyczy wpływu ewolokumabu na funkcje śródbrzońka | [59] |
| MIKHAIL | 2017 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [60] |
| NAVARESE | 2018 | Typ badania | Metaanaliza zawierająca dostępne wcześniej dane | [61] |

| Autor | Rok | Przyczyna wykluczenia | Komentarz | Ref. |
|---------------------------|------|-----------------------|---|------|
| OLRY DE LABRY LIMA | 2018 | Inne | Badanie dotyczy analizy kosztów-efektywności w przypadku badania FOURIER | [62] |
| PEDERSEN | 2017 | Typ badania | Abstrakt konferencyjny przed datą publikacji pełnotekstowej | [63] |
| PETTERSEN | 2018 | Punkty końcowe | Badanie dotyczy zagadnień biologicznych związanych z inhibitorami PCSK9 | [64] |
| PIRILLO | 2018 | Typ badania | Metaanaliza zawierająca dostępne wcześniej dane | [65] |
| QAMAR | 2019 | Inne | Inny sposób analizy wyników (brak ITT - wykluczenie części pacjentów) | [66] |
| SABATINE | 2017 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [67] |
| SABATINE | 2016 | Inne | Artykuł stanowi projekt badania FOURIER | [68] |
| SABATINE | 2015 | Populacja | Niezgodność populacji z wnioskowaną w zakresie MI | [69] |
| SABATINE | 2017 | Inne | Odmienne od wnioskowanej stratyfikacja pacjentów (pacjenci z i bez cukrzycy) | [70] |
| SABATINE | 2016 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [71] |
| SABATINE | 2018 | Typ badania | Metaanaliza zawierająca dostępne wcześniej dane | [72] |
| SCHMIDT | 2017 | Typ badania | Metaanaliza zawierająca dostępne wcześniej dane | [73] |
| TICE | 2016 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [74] |
| WASSERMANN | 2018 | Populacja | Niezgodność populacji z wnioskowaną w zakresie MI | [75] |
| WHITE | 2015 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [76] |
| WHITE | 2018 | Typ badania | Artykuł przeglądowy | [77] |
| WILSON | 2018 | Inne | Stanowi zbiór wytycznych dotyczących leczenia cholesterolu w oparciu o wyniki badań | [78] |
| WIVIOTT | 2017 | Punkty końcowe | Badanie dotyczy charakterystyki zawałów | [79] |
| ZHU | 2017 | Typ badania | Metaanaliza zawierająca dostępne wcześniej dane | [80] |

TABELA 43. NIEZAKWALIFIKOWANE BADANIA NIEOPUBLIKOWANE ODNALEZIONE W BAZIE CLINICALTRIALS.GOV (DOSTĘP 26.03.2019)

| Numer NCT | Temat badania | Status | Kwalifikacja (tak/nie) | Przyczyna wykluczenia |
|-------------|---|-------------------------------|------------------------|--|
| NCT03403374 | Safety and Tolerability of Repatha in Indian Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia | <i>Recruiting</i> | Nie | Populacja – hipercholesterolemia rodzinna |
| NCT03096288 | Impact of Evolocumab on the Effects of Clopidogrel in Patients With High On-Treatment Platelet Reactivity | <i>Recruiting</i> | Nie | Punkty końcowe |
| NCT02275156 | Estimation Study to Assess the Effect of Severe Renal Impairment and End-stage Renal Disease Hemodialysis on the Pharmacokinetics of Evolocumab | <i>Completed</i> | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |
| NCT01879319 | Study to Assess in Home Use of Evolocumab (AMG 145) Administration Using Either an Automated Mini-doser or a Prefilled Autoinjector/Pen | <i>Completed</i> | Nie | Punkty końcowe -dot. samodzielnego podania przez pacjentów EWO w warunkach domowych |
| NCT01849497 | Study to Assess In-home Use of Evolocumab (AMG 145) Using a Prefilled Syringe or a Prefilled Autoinjector/Pen | <i>Completed</i> | Nie | Punkty końcowe - dot. samodzielnego podania przez pacjentów EWO w warunkach domowych |
| NCT02948777 | Effects of PCSK9 Inhibition by Evolocumab on Postprandial Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes | <i>Completed</i> | Nie | Populacja - pacjenci z cukrzycą typu 2 |
| NCT03515304 | Evolocumab in Acute Coronary Syndrome (EVACS) | <i>Recruiting</i> | Nie | Interwencja – EWO w monoterapii |
| NCT03258281 | Effects of Evolocumab on Platelet Reactivity in Patients With Diabetes Mellitus After Elective Percutaneous Coronary Intervention (ISS-DMII) | <i>Recruiting</i> | Nie | Populacja |
| NCT02957604 | Evolocumab Pregnancy Exposure Registry | <i>Recruiting</i> | Nie | Populacja - ciężarne pacjentki z hipercholesterolemią rodzinną |
| NCT02833844 | Safety, Tolerability & Efficacy on LDL-C of Evolocumab in Subjects With HIV & Hyperlipidemia/Mixed Dyslipidemia | <i>Active, not recruiting</i> | Nie | Populacja – pacjenci z HIV |
| NCT03791593 | EVOlocumab in Stable Heart Failure With Reduced Ejection Fraction of Ischemic Etiology: EVO-HF Pilot (EVO-HF) | <i>Recruiting</i> | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |
| NCT01133522 | 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 | <i>Not yet recruiting</i> | Nie | Ograniczony czas stosowania EWO (3 dawki) |

| Numer NCT | Temat badania | Status | Kwalifikacja (tak/nie) | Przyczyna wykluczenia |
|-------------|--|-------------------------------|------------------------|--|
| NCT01133522 | Cholesterol Lowering With EVOlocumab to Prevent Cardiac Allograft Vasculopathy in De-novo Heart Transplant Recipients (EVOLVD) | <i>Not yet recruiting</i> | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc; populacja - pacjenci po transplantacji serca |
| NCT02770131 | Chart Review of Repatha® in Subjects With Hyperlipidaemia | <i>Recruiting</i> | Nie | Badanie dot. klinicznej charakterystyki pacjentów, którzy przyjmują EWO oraz prowadzenia terapii |
| NCT02624869 | Open Label Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Pediatric Subjects (10 to 17 Years of Age) With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). (HAUSER-OLE) | <i>Recruiting</i> | Nie | Populacja -pacjenci w wieku 10-17 lat z rodzinną hipercholesterolemią |
| NCT01652703 | A Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Japanese Subjects (AMG145) | <i>Completed</i> | Nie | Ograniczenie czasowe stosowanej interwencji |
| NCT02304484 | Open-label Extension (OLE) Study to Assess Safety and Efficacy of Evolocumab | <i>Completed</i> | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc w monoterapii |
| NCT02585895 | Evolocumab Compared to LDL-C Apheresis in Patients Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment | <i>Completed</i> | Nie | Populacja – pacjenci poddani uprzednio LDL-aferezie |
| NCT03500302 | Effect of Evolocumab on Coronary Endothelial Function (EVOLVE) | <i>Recruiting</i> | Nie | Punkty końcowe, interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |
| NCT03060577 | An Extension Trial of Inclisiran Compared to Evolocumab in Participants With Cardiovascular Disease and High Cholesterol | <i>Active, not recruiting</i> | Nie | Interwencja – EWO w monoterapii |
| NCT03869073 | Evolocumab for PCSK9 Lowering in Early Acute Sepsis (The PLEASE Study) (PLEASE) | <i>Recruiting</i> | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc; Populacja – pacjenci z sepsą |
| NCT02739984 | Evaluation of Evolocumab (AMG 145) Efficacy in Diabetic Adults With Hypercholesterolemia/ Mixed Dyslipidemia (BANTING) | <i>Completed</i> | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |
| NCT03872401 | Effect of Evolocumab in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke (VESALIUS-CV) | <i>Not yet recruiting</i> | Nie | Interwencja -EWO w monoterapii |
| NCT01953328 | Study of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Reduction Using Evolocumab (AMG 145) in Japanese Patients With Advanced Cardiovascular Risk (AMG145) | <i>Completed</i> | Nie | Ograniczenie czasowe stosowanej interwencji |

| Numer NCT | Temat badania | Status | Kwalifikacja (tak/nie) | Przyczyna wykluczenia |
|-------------|--|--------------------|------------------------|--|
| NCT03429998 | Evolocumab Versus LDL Apheresis in Patients With Hypercholesterolemia | Completed | Nie | Populacja - pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem CVD; Interwencja – EWO stosowany w monoterapii |
| NCT03570697 | Imaging of Coronary Plaques in Subjects Treated With Evolocumab | Recruiting | Nie | Punkty końcowe; Interwencja - EWO raz w miesiącu |
| NCT03247972 | Antiplatelet Effects of Evolocumab in Patients With Peripheral Arterial Disease | Recruiting | Nie | Punkty końcowe; Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |
| NCT02906124 | Study to Evaluate the Safety of Repatha® in Pregnancy | Recruiting | Nie | Populacja - ciężarne pacjentki ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną; Punkty końcowe |
| NCT03689946 | Effect of Evolocumab on Coronary Artery Plaque Volume and Composition by CCTA and Microcalcification by F18-NaF PET | Recruiting | Nie | Punkty końcowe |
| NCT02662569 | Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination With Statin Therapy in Adults With Diabetes and Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia (BERSON) | Completed | Nie | Populacja -pacjenci z cukrzycą, przewencja pierwotna |
| NCT03811223 | Effects of Evolocumab Versus Placebo Added to Standard Lipid-lowering Therapy on Fasting and Post Fat Load Lipids in Patients With Familial Dysbetalipoproteinemia (EVOLVE-FD) | Not yet recruiting | Nie | Populacja - pacjenci z rodzinną dysbetalipoproteinemią |
| NCT02729025 | Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition on Arterial Wall Inflammation Study in Patients With Elevated Lipoprotein(a) (Lp(a)). (ANITSCHKOW) | Completed | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc; Populacja - pacjenci z niskim ryzykiem CVD |
| NCT01375764 | Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects (GAUSS) | Completed | Nie | Interwencja – EWO 240 mg s.c./miesiąc; Interwencja – pacjenci, u których statyny są przeciwwskazane |
| NCT01588496 | Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities (TESLA) | Completed | Nie | Populacja - pacjenci homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną bez dodatkowych czynników ryzyka CVD |
| NCT01813422 | GLobal Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antiBody as Measured by intraVascular Ultrasound (GLAGOV) | Completed | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc; Punkty końcowe |
| NCT03331666 | Impact of LDL-cholesterol Lowering on Platelet Activation | Not yet recruiting | Nie | Populacja -pacjenci hipercholesterolemią rodzinną bez dodatkowych czynników ryzyka CVD |

| Numer NCT | Temat badania | Status | Kwalifikacja (tak/nie) | Przyczyna wykluczenia |
|-------------|--|--------------------|------------------------|---|
| NCT01624142 | Trial Assessing Long Term USE of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (TAUSSIG) | Completed | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |
| NCT01375751 | Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study (RUTHERFORD) | Completed | Nie | Populacja - pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną, bez innych czynników ryzyka CVD Interwencja – EWO 350/420 mg s.c./miesiąc |
| NCT03851263 | Multislice Computed Tomography Assessment of PCSK9 Inhibition on Coronary Perfusion (MARKOV) | Not yet recruiting | Nie | Interwencja – EWO w monoterapii |
| NCT01763918 | Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2 (RUTHERFORD-2) | Completed | Nie | Populacja - pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną, bez innych czynników ryzyka CVD; Interwencja – EWO w monoterapii |
| NCT02207634 | Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascular Risk Subjects (EBBINGHAUS) | Completed | Nie | Punkty końcowe – dot. funkcji neurokognitywnych |
| NCT03829046 | The Effects of Evolocumab in Patients With Myocardial Microvascular Dysfunction | Not yet recruiting | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |
| NCT01380730 | LAPLACE-TIMI 57: Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Assessment With PCSK9 monoclonAL Antibody Inhibition Combined With Statin thErapy (LAPLACE) | Completed | Nie | Populacja - brak czynników ryzyka CVD (kryteria wykluczenia uwzględniają pacjentów z MI oraz dusznicą) |
| NCT03626831 | Effect of Evolocumab on Vascular Function (EVO) | Not yet recruiting | Nie | Punkty końcowe; Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |
| NCT01516879 | Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study (DESCARTES) | Completed | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |
| NCT02808403 | Long Term Post Marketing Specified Drug Use Result Survey for Evolocumab in Japan | Recruiting | Nie | Populacja – hipercholesterolemia |
| NCT03193047 | Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy | Completed | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc łącznie z kwasem bempediowym |
| NCT02634580 | Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-4 (GAUSS-4) | Completed | Nie | Populacja - pacjenci z nietolerancją statyn |
| NCT02392559 | Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of PCSK9 Inhibition in Paediatric Subjects With Genetic LDL Disorders (HAUSER-RCT) | Recruiting | Nie | Populacja - pacjenci do 17 r.ż. z hipercholesterolemią rodzinną i brakiem czynników ryzyka CVD; Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |

| Numer NCT | Temat badania | Status | Kwalifikacja (tak/nie) | Przyczyna wykluczenia |
|-------------|--|-------------------|------------------------|---|
| NCT02189837 | Effects on Lipoprotein Metabolism From PCSK9 Inhibition Utilizing a Monoclonal Antibody (FLOREY) | <i>Completed</i> | Nie | Populacja – pacjenci z hipercholesterolemią i brakiem czynników ryzyka CVD Interwencja – EWO 420 mg s.c. co 2 tygodnie |
| NCT01763905 | Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects -2 (GAUSS-2) | <i>Completed</i> | Nie | Populacja – pacjenci z nietolerancją statyn |
| NCT01375777 | Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Adults Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels (MENDEL) | <i>Completed</i> | Nie | Interwencja – EWO w monoterapii |
| NCT01854918 | Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial-2 (OSLER-2) | <i>Completed</i> | Nie | Populacja – pacjenci z hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną i brakiem czynników ryzyka CVD |
| NCT01439880 | Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial (OSLER) | <i>Completed</i> | Nie | Populacja - pacjenci z hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną i brakiem czynników ryzyka CVD |
| NCT01763827 | Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels-2 (MENDEL-2) | <i>Completed</i> | Nie | Interwencja - EWO w monoterapii |
| NCT01984424 | Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3 (GAUSS-3) | <i>Completed</i> | Nie | Populacja – pacjenci z nietolerancją statyn |
| NCT01763866 | LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2 (LAPLACE-2) | <i>Completed</i> | Nie | Populacja - brak czynników ryzyka CVD (kryteria wykluczenia uwzględniają pacjentów z MI oraz dusznicą) |
| NCT02941016 | Vascular Inflammation and Cholesterol Lowering Therapy | <i>Recruiting</i> | Nie | Punkty końcowe – dot.. zmian zapalnych naczyń |
| NCT03110432 | Prospective German Very High Cardiovascular Risk Patients Dyslipidemia Treatment Indication Registry (PERI-DYS) | <i>Recruiting</i> | Nie | Populacja – hipercholesterolemia |
| NCT03175367 | Study of Evinacumab (REGN1500) in Participants With Persistent Hypercholesterolemia | <i>Recruiting</i> | Nie | Niezgodność populacji - brak czynników ryzyka CVD (kryteria wykluczenia uwzględniają pacjentów z MI oraz dusznicą) |

TABELA 44. NIEZAKWALIFIKOWANE BADANIA NIEOPUBLIKOWANE ODNALEZIONE W BAZIE CLINICALTRIALREGISTER.EU (DOSTĘP 26.03.2019)

| Numer EUDRA CT | Temat badania | Kwalifikacja (tak/nie) | Przyczyna wykluczenia |
|----------------|--|------------------------|--|
| 2016-002983-16 | Pilot study to compare the efficacy of evolocumab vs LDL-apheresis in patients with hypercholesterolemia | Nie | Populacja - pacjenci z hipercholesterolemią |
| 2017-004656-30 | EVolocumab in stable Heart Failure with reduced ejection fraction of ischemic etiology: EVO-HF Pilot | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc |
| 2013-000723-14 | A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Combination With Statin Therapy in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia and Mixed Dyslipidemia | Nie | Populacja - pacjenci z cukrzycą, przewleczona |
| 2014-001524-30 | A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab | Nie | Interwencja – EWO 420 mg s.c./miesiąc, w monoterapii |
| 2016-003815-37 | An open label, active comparator extension trial to assess the effect of long term dosing of inclisiran and evolocumab given as subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular risk and elevated LDL-C (ORION-3) | Nie | Interwencja – EWO w monoterapii |
| 2014-002277-11 | Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-On to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) | Nie | Populacja - pacjenci do 17 r.ż. z hipercholesterolemią rodzinną i brakiem czynników ryzyka CVD |
| 2016-001176-30 | Effects of PCSK9 inhibition by Evolocumab on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes | Nie | Populacja - pacjenci z cukrzycą |
| 2017-004129-33 | Randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, prospective clinical study to analyse the effect of evolocumab on vascular function | Nie | Punkty końcowe |
| 2014-001976-75 | A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid Lowering Therapy: A Study for Subjects Enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial Evolocumab (AMG 145) | Nie | Punkty końcowe -dot. funkcji kognitywnych |

| Numer EUDRA CT | Temat badania | Kwalifikacja (tak/nie) | Przyczyna wykluczenia |
|----------------|---|------------------------|---|
| 2015-002276-25 | Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) | Nie | Populacja - pacjenci w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną bez innych czynników ryzyka CVD |
| 2015-004735-12 | A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy on LDL-C of Evolocumab (AMG 145) in Subjects with HIV and with Hyperlipidemia and/or Mixed Dyslipidemia | Nie | Populacja – pacjenci z HIV |
| 2015-001343-37 | 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 | Nie | Interwencja - EWO w monoterapii |
| 2017-003236-37 | High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study (HUYGENS) | Nie | Punkty końcowe, interwencja – EWO raz w miesiącu |
| 2017-005097-19 | Cholesterol lowering with EVOlocumab to prevent cardiac allograft Vasculopathy in De-novo heart transplant recipients | Nie | Interwencja – EWO raz w miesiącu |
| 2011-001915-29 | Multicenter, Controlled, Open-Label Extension (OLE) Study To Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) | Nie | Interwencja – EWO raz w miesiącu |
| 2015-004711-21 | Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) on LDL-C in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia | Nie | Interwencja – EWO w dawce 420 mg/miesiąc) |
| 2015-003731-35 | A Randomized Double-blind Placebo Controlled Study Characterizing The Effects of PCSK9 Inhibition On Arterial Wall inflammation in Patients With Elevated Lp(a) | Nie | Interwencja – EWO w dawce 420 mg/miesiąc) |
| 2012-004357-83 | A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145 | Nie | Interwencja – nieznaną stosowaną dawką |

| Numer EUDRA CT | Temat badania | Kwalifikacja (tak/nie) | Przyczyna wykluczenia |
|----------------|---|------------------------|--|
| 2012-004208-37 | A Double-Blind, Randomized, Multi-Center, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Effects of Evolocumab (AMG-145) Treatment on Atherosclerotic Disease Burden As Measured By Intravascular Ultrasound in Patients Undergoing Coronary Catheterization | Nie | Niezgodność punktów końcowych |
| 2017-001508-31 | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Varying Doses and Dose Regimens of Evinacumab in Patients with Persistent Hypercholesterolemia Despite Maximally Tolerated Lipid Modifying Therapy | Nie | Populacja – brak czynników ryzyka CVD (kryteria wykluczenia uwzględniają pacjentów z MI oraz dusznicą) |
| 2011-005400-15 | A Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Subjects With Severe Familial Hypercholesterolemia | Nie | Interwencja - EWO w dawce 420 mg/miesiąc |
| 2011-005399-40 | A two part, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Part A - Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Part B - Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of AMG 145 in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia | Nie | Populacja – pacjenci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną bez dodatkowych czynników ryzyka CVD |
| 2016-003551-30 | Modeling of the impact of a PCSK9 inhibition on lipoproteins in patients with dyslipidemia | Nie | Interwencja – nieznaną stosowaną dawką |

TABELA 45. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO ZGODNIE Z "THE COCHRANE COLLABORATION'S TOOL FOR ASSESING RISK OF BIAS"[6]

| Domena | Źródło błędu | Ryzyko błędu | |
|-----------------------|--|--------------|---------------------------------------|
| Selection bias | Metoda wygenerowania kodu randomizacji (allocation sequence) | Właściwa | Niskie ryzyko błędu systematycznego |
| | | Niewłaściwa | Wysokie ryzyko błędu systematycznego |
| | | Brak danych | Nieznane ryzyko błędu systematycznego |
| | | Właściwa | Niskie ryzyko błędu systematycznego |

| Domena | Źródło błędu | Ryzyko błędu | |
|-------------------------|--|--|---------------------------------------|
| | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (allocation concealment) | Niewłaściwa | Wysokie ryzyko błędu systematycznego |
| | | Brak danych | Nieznane ryzyko błędu systematycznego |
| Performance bias | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji | Badanie zaślepienie/ badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki | Niskie ryzyko błędu systematycznego |
| | | Badanie opisane jako niezaślepienie, co ma wpływ na wynik końcowy | Wysokie ryzyko błędu systematycznego |
| | | Brak danych na temat zaślepienia | Nieznane ryzyko błędu systematycznego |
| Detection bias | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników | Badanie zaślepienie/ badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki | Niskie ryzyko błędu systematycznego |
| | | Badanie opisane jako niezaślepienie, co ma wpływ na wynik końcowy | Wysokie ryzyko błędu systematycznego |
| | | Brak danych na temat zaślepienia | Nieznane ryzyko błędu systematycznego |
| Attrition bias | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | 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 | Nieznane ryzyko błędu systematycznego |
| Reporting bias | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej) | 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 |
| Other bias | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej | 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 systematycznego |

| Domena | Źródło błędu | Ryzyko błędu | |
|--------|--------------|--------------|---------------------------------------|
| | | Brak danych | Nieznane ryzyko błędu systematycznego |

TABELA 46. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA WG SKALI NICE

| Pytanie | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|--|-------------------|---------------|
| 1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku? | | |
| 2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany? | | |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane? | | |
| 4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe? | | |
| 5. Czy dane były ANALIZOWANE poprawnie? | | |
| 6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno? | | |
| 7. Czy opisano jasno wyniki badania? | | |
| 8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)? | | |
| SUMA PUNKTÓW | | |

TABELA 47. WZÓR FORMULARZA EKSTRAKЦИИ DANYCH W ZAKRESIE SKUTECZNOŚCI

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | HR [95%CI] | P | RD [95%CI] | NNT [95%CI] |
|------------|-----------|------------|-------------|-------------|------------|---|------------|-------------|
| | | | | | | | | |

TABELA 48. WZÓR FORMULARZA EKSTRAKЦИИ DANYCH W ZAKRESIE BEZPIECZEŃSTWA

| Publikacja | Populacja | FU [mies.] | EWO n/N (%) | PLB n/N (%) | RR [95%CI] | NNH [95%CI] |
|------------|-----------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| | | | | | | |

TABELA 49. CHARAKTERYSTYKA (CRITICAL APPRAISAL) BADANIA FOURIER

| Metodyka | |
|-----------------------|---|
| Rodzaj badania | Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kontrolowane placebo, fazy III |
| Randomizacja | <ul style="list-style-type: none"> • przydział do grup ewolokumab : placebo w stosunku (1:1) • stratyfikacja – zgodna z wynikiem badania przesiewowego frakcji cholesterolu LDL-C < 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl oraz ze względu na region geograficzny • z użyciem centralnego systemu komputerowego |
| Zaślepienie | Podwójne |

| Metodyka | |
|-----------------------------|---|
| Skala Cochrane | Niskie ryzyko błędu |
| Klasyfikacja AOTMIT | IIA |
| Sponsor | Amgen |
| Liczba ośrodków | 1242 ośrodki w 49 krajach |
| Okres obserwacji | Mediana czasu obserwacji (<i>follow-up</i>) wyniosła 26 miesięcy (IQR: 22-30 mies.) |
| Oszacowanie wielkości próby | Wielkość próby oszacowano na około 27 500 pacjentów (z około 1630 oraz 3550 zdarzeniami odpowiednio w ramach II-rzędowego i -rzędowego punktu końcowego), którzy mają zostać poddani procesowi randomizacji. |
| Typ hipotezy | <i>Superiority*</i> (EWO vs PLB) |
| Analiza statystyczna | <p>Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ dla pierwszorzędowego, kluczowego drugorzędowego punktu końcowego oraz dla punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo – naczyniowych.</p> <p>Jeżeli dla punktu końcowego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych osiągnięto istotność statystyczną, to punkt końcowy zgon z jakiegokolwiek przyczyny testowano na poziomie istotności statystycznej $p < 0,04$ oraz dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych $p < 0,01$.</p> <p>W ramach analizy punktów końcowych (zarówno dla pierwszorzędowych, jaki drugorzędowych) typu czas do wystąpienia zdarzenia („<i>time-to-event</i>”), wykorzystano test log-rank stratyfikowany zgodnie z czynnikami stratyfikacji randomizacji. Krzywe Kaplana-Meyera (K-M) przedstawiono zgodnie z leczeniem przydzielonych w drodze randomizacji, podano również estymację K-M (95% CI). Ryzyko względne (HR) i 95% CI oszacowano w oparciu o model Coxa stratyfikowanego zgodnie z czynnikami stratyfikacji randomizacji.</p> |
| Punkty końcowe | <p>Zgodnie z protokołem badania**</p> <p>Pierwszorzędowy:</p> <p>Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.</p> <p>Drugorzędowe:</p> <p>Kluczowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej. <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; • Czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • Czas do pierwszego zawału mięśnia sercowego; • Czas do pierwszego udaru; • Czas do pierwszej rewaskularyzacji wieńcowej; • Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; • Czas do udaru niedokrwiennego prowadzącego, nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do zgonu sercowego; • Całkowita liczba zdarzeń składowych dla pierwszorzędowego punktu końcowego; • Odpowiedź LDL-C (LDL-C < 70 mg/dl) podczas każdej zaplanowanej oceny; • Zmiana liczbowa oraz procentowa względem wartości wyjściowych (<i>baseline</i>) podczas każdej zaplanowanej oceny dla następujących parametrów: LDL-C, całkowity cholesterol, nie-HDL-C, ApoB, stosunek całkowity cholesterol/HDL-C, stosunek ApoB/ApoA1, trójglicerydy, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, Lp(a); • Zmiana PCSK9 względem wartości wyjściowej (<i>baseline</i>) przy każdej zaplanowanej ocenie; • HbA1C podczas każdej zaplanowanej oceny; |

| Metodyka | |
|----------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • hsCRP podczas każdej zaplanowanej oceny. <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania AEs zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE); • Wartości laboratoryjne i parametry życiowe podczas każdej zaplanowanej oceny; • Parametry EKG (odstęp RR, PR, QRS, QT, QTc) podczas każdej zaplanowanej oceny; • Częstość występowania przeciwciał anti-ewolokumab (wiążących i neutralizujących). |
| Interwencja i komparatory | |
| Grupa badana | <p>Ewolokumab – podawany za pomocą wstępnie napełnionego automatycznego iniektora (ang. <i>Autoinjector/Pen</i>, Al/Pen) o pojemności 1,0 ml lub za pomocą iniektora osobistego (ang. <i>personal injector</i>) o pojemności 3,5 ml, do ustalonej dawki. Podawanie w jednym z dwóch schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ewolokumab 140 mg w 1,0 ml, s.c., Q2W (co dwa tygodnie) (1 iniekcja napełnionym Al/Pen), lub • Ewolokumab 420 mg w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (co miesiąc) (3 iniekcje napełnionym Al/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym). |
| Grupa kontrolna | <p>Placebo – dopasowane do leku, podawanie w jednym z dwóch schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo w 1 ml, s.c., Q2W (1 iniekcja napełnionym Al/Pen) lub • Placebo w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (3 iniekcje napełnionym Al/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym) |
| Leczenie dodatkowe | <p>Terapia podstawowa obniżająca poziom lipidów (ang. <i>Background Lipid-lowering Therapy</i>)</p> <p>Podstawowa terapia powinna być zoptymalizowana dla poszczególnych pacjentów zgodnie z lokalnymi wytycznymi profesjonalnych towarzystw. Pacjenci podlegający randomizacji muszą otrzymać przynajmniej jedną skuteczną dawkę statyny tj. atorwastatynę w dawce 20 mg na dobę lub jej odpowiednik. Zalecane jest stosowanie wysoce skutecznego leczenia statynami, co najmniej 40 mg atorwastatyny dziennie lub odpowiednikiem. W przypadku osób z LDL-C > 100 mg/dl (> 2,6 mmol/l) i nie otrzymujących wysoce skutecznej terapii statynami (atorwastatyna ≥ 40 mg na dobę lub równoważna), konieczne jest poświadczenie badacza, że terapia z wyższą dawką nie jest odpowiednia dla danego pacjenta.</p> <p style="text-align: center;">Dozwolone leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorwastatyna (20 mg^a, 40mg^b, 80 mg^b) • Simwastatyna(40 mg^a, 80mg^{b,c}) • Rosuwastatyna (5 mg^a, 10 mg^b, 20 mg^b, 40 mg^b) • Pitawastatyna (4 mg^a) |
| Leczenie zabronione | <ul style="list-style-type: none"> • Inne leczenie inhibitorami PCSK9 niż dopuszczone w badaniu, • mipomersen, lomitapid, fibraty i pochodne inne niż fenofibrat (leczenie musi być stabilne przez co najmniej 6 tygodni przed ostatecznym badaniem przesiewowym przy zoptymalizowanej dawce odpowiedniej do czasu trwania badania), • wszystkie terapie lipidowe, które nie zostały podjęte w czasie oceny kwalifikowalności do włączenia do badania FOURIER (finalna wizyta przesiewowa), włączając statyny inne niż wymienione. WYJĄTEK: ezetymib – można rozważyć dodanie do terapii. |
| Populacja | |
| Kryteria włączenia | <ol style="list-style-type: none"> 1. Podpisana świadoma zgoda. 2. Kobiety lub mężczyźni w wieku >40 do ≤85 lat w czasie wyrażania świadomej zgody. 3. Histologicznie lub klinicznie udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa rozpoznana jako którakolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • zawał mięśnia sercowego (MI) • udar niedokrwienny (przemijający udar niedokrwienny (TIA) nie stanowi kryterium włączenia), • objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) – chromanie przestankowe ze wskaźnikiem ABI < 0,85 lub rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby miażdżycowej. |

| Metodyka | |
|-----------------------------|---|
| | <p>4. Obecność co najmniej 1 głównego lub przynajmniej 2 drugorzędnych czynników ryzyka.</p> <p><u>Główne czynniki ryzyka (wymagany 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca (typu 1. lub 2.), • wiek ≥ 65 lat w czasie randomizacji (i ≤ 85 lat w chwili świadomej zgody), • zawał serca lub udar niedokrwieny w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego, • dodatkowa diagnostyka zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwienego wykluczająca ich wystąpienie, • obecnie codzienne palenie tytoniu, • historia objawowego PAD (chromanie przestankowe z ABI $< 0,85$ lub przebyta procedura rewaskularyzacji tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby miażdżycowej), jeśli kwalifikują się ze względu na kryterium zawału mięśnia sercowego lub udaru. <p><u>Drugorzędne czynniki ryzyka (wymagane 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • historia rewaskularyzacji wieńcowej nie związanej z zawałem mięśnia sercowego^d, • resztkowa choroba wieńcowa z $\geq 40\%$ zwężeniem w ≥ 2 dużych naczyniach, • najnowsze wyniki badań HDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet z centralnego laboratorium przed randomizacją, • najnowsze wyniki badań hsCRP $> 2,0$ mg/l z centralnego laboratorium przed randomizacją, • najnowsze wyniki badań LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) lub nie-HDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) z centralnego laboratorium przed randomizacją, • zespół metaboliczny^e. <p>5. Najnowsze wyniki LDL-C oznaczone na czczo ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) z centralnego laboratorium podczas badania przesiewowego po ≥ 2 tygodniach stabilnej terapii obniżającej poziom lipidów.</p> <p>6. Najnowsze wyniki trójglicerydów oznaczone na czczo ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) z centralnego laboratorium przed randomizacją.</p> |
| Kryteria wykluczenia | <ol style="list-style-type: none"> 1. Przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar w czasie krótszym niż 4 tyg. od randomizacji. 2. Niewydolność serca stopnia III lub IV wg skali NYHA lub ostatnia znana LVEF $< 30\%$. 3. Przebyty udar krwotoczny w dowolnym momencie. 4. Niekontrolowany lub nawracający częstoskurcz komorowy. 5. Planowana lub spodziewana operacja kardiochirurgiczna lub rewaskularyzacja w ciągu 3 miesięcy od randomizacji. 6. Niekontrolowane nadciśnienie definiowane jako SBP > 180 mmHg lub DBP > 110 mmHg mierzone w pozycji siedzącej. 7. Leczenia za pomocą inhibitora białka transferującego ester cholesterolu (I), lub mipomersenu lub lomitapidu w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją. Terapia fenofibratem musi być stabilna przez co najmniej 6 tygodni przed finalnym badaniem przesiewowym w dawce odpowiedniej dla czasu trwania badania w ocenie badacza. Inne terapie fibratem (i pochodnymi) są zabronione. 8. Wcześniejsze stosowanie leczenia inhibitorem PCSK9 innego niż ewolokumab lub zastosowanie ewolokumabu < 12 tygodni przed finalnym badaniem przesiewowym lipidów. 9. Nieleczona lub niedostatecznie leczona nadczynność lub niedoczynność tarczycy, określona przez hormon tarczycy (TSH), $<$ dolna granica normy (LLN) lub $> 1,5$-krotność górnej granicy normy (ULN) i odpowiednio wolna tyroksyna (T4) poza normą podczas finalnego badania przesiewowego. 10. Ciężkie zaburzenia czynności nerek - oszacowana eGFR < 20 ml/min/1,73 m² w finalnym badaniu przesiewowym. 11. Aktywna choroba wątroby lub zaburzenie czynności wątroby, określone przez aminotransferazę asparaginową (AST) lub aminotransferazę alaninową (ALT) > 3-krotność ULN, podczas centralnej analizy laboratoryjnej w finalnym badaniu przesiewowym. 12. Biorca jakiegokolwiek przeszczepionego głównego narządu (np. płuc, wątroby, serca, szpiku kostnego, nerki). |

Metodyka

13. Własne lub rodzinne przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśniowych.
14. Afereza LDL lub plazmy w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją.
15. Ciężka, współistniejąca choroba niebędąca sercowo-naczyniową, która przypuszczalnie może skrócić oczekiwaną długość życia do < 3 lat.
16. Kinaza keratynowa (CK) > 5-krotność ULN w finalnym badaniu przesiewowym.
17. Znana, poważna, czynna infekcja lub poważna dysfunkcja hematologiczna, nerkowa, metaboliczna, żołądkowo-jelitowa lub endokrynną w ocenie badacza.
18. Guz złośliwy (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, raka szyjki macicy *in-situ*, raka przewodowego piersi *in-situ* lub raka prostaty stopnia 1) w ciągu ostatnich 10 lat.
19. Otrzymanie leczenia drogą ogólnoustrojową, które posiadają znane poważne interakcje z terapią podstawową statynami w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją lub konieczność takiego leczenia w okresie badania.
20. Udział w innym, eksperymentalnym badaniu lekowym lub nielekowym lub < 30 dni od zakończenia takiego badania lub przyjmowanie innego leczenia eksperymentalnego.
21. U kobiet: jeśli nie zastosowano akceptowalnych metod antykoncepcji przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym lub nie ma zgody na stosowanie takich metod podczas podawania produktu badawczego (IP) oraz przez dodatkowe 15 tygodni po jego zakończeniu, chyba, że nastąpiła sterylizacja lub kobieta jest w okresie po-menopauzalnym.
 - Menopauza – zdefiniowana jako 12 miesięcy spontanicznego i ciągłego braku miesiączki u kobiet w wieku ≥ 55 lat lub 12 miesięcy spontanicznego i ciągłego braku miesiączki z poziomem hormonu folikulotropowego (FSH) > 40 IU/l (lub zgodnie z definicją zakresu "po menopauzie" właściwego dla włączonego laboratorium) u kobiety w wieku <55 lat, jeśli wykonano obustronne wycięcie jajowodów.
 - Dopuszczalne metody zapobiegania ciąży: brak stosunku płciowego, pigułki antykoncepcyjne, zastrzyki, implanty lub plastry, wkładki domaciczne, podwiązanie jajowodowe/okluzja, aktywność seksualna z partnerem płci męskiej, który miał wazektomię, prezerwatywa lub zatyczka okluzyjna stosowane ze środkiem plemnikobójczym.
22. Ciąża lub karmienie piersią lub planowanie ciąży lub karmienie piersią podczas leczenia IP i/lub w ciągu 15 tygodni po zakończeniu leczenia IP.
23. Wrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą produktu badanego.
24. Przypuszczenie (zgodnie z najlepszą wiedzą badacza), że pacjent prawdopodobnie nie będzie zdolny ukończyć wszystkich wizyt lub procedur zawartych w protokole badania.
25. Historia lub dowody na jakikolwiek inny klinicznie istotne zaburzenie, stan lub chorobę (inne niż opisane powyżej), które w opinii lekarza prowadzącego badanie lub lekarza Amgen (w przypadku konsultacji) mogą zagrozić zdolności pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody, mogą stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa lub ingerować w ocenę, procedury lub realizację badania.

Liczba pacjentów (n)

| | | Ewolokumab | Placebo | łącznie |
|---|------------------------|------------|------------|--------------|
| Pacjenci poddani randomizacji (ITT, analiza efektywności – FAS) | | 13 784 | 13 780 | 27 564 |
| Pacjenci otrzymujący ≥ 1 dawkę leku (analiza bezpieczeństwa) | | 13 769 | 13 756 | 27 525 |
| Zaprzestanie leczenia | Ogółem [n (%)] | 1 682 (12) | 1 746 (13) | 3 428 (12,4) |
| | AE (n) | 628 | 581 | 1 209 |
| | Na prośbę pacjenta (n) | 786 | 881 | 1 667 |
| | Decyzja lekarza (n) | 34 | 47 | 81 |

| Metodyka | | | | |
|---|---|----------------------|----------------------|-----------|
| | Kryteria określone w protokole (n) | 14 | 11 | 25 |
| | Zamknięcie ośrodka/decyzja sponsora (n) | 22 | 37 | 59 |
| | Inne (n) | 198 | 189 | 387 |
| | Zgony w trakcie obserwacji [n (%)] | 444 (3,2) | 426 (3,1) | 871 (3,2) |
| | Wycofanie zgody [n (%)] | 88 (0,6) | 105 (0,8) | 193 (0,7) |
| | Utrata z okresu obserwacji [n (%)] | 5 (<0,1) | 13 (<0,1) | 18 (<0,1) |
| Charakterystyka populacji | | | | |
| | | Ewolokumab | Placebo | |
| | Liczba pacjentów | 13 784 | 13 780 | |
| | Wiek (lata±SD) | 62,5 ± 9,1 | 62,5 ± 8,9 | |
| | Płeć żeńska [n (%)] | 3 387 (24,6) | 3 382 (24,5) | |
| | Masa ciała [kg] | 85,0 ± 17,3 | 85,5 ± 17,4 | |
| Region | Amerika Północna [n (%)] | 2 287 (16,6) | 2 284 (16,6) | |
| | Europa [n (%)] | 8 666 (62,9) | 8 669 (62,9) | |
| | Amerika Łacińska [n (%)] | 913 (6,6) | 910 (6,6) | |
| | Azja, Pacyfik i RPA [n (%)] | 1 918 (13,9) | 1 917 (13,9) | |
| Typ choroby miażdżycowej | Zawał mięśnia sercowego [n (%)] | 11 145 (80,9) | 11 206 (81,3) | |
| | Udar niedokrwienny [n (%)] | 2686 (19,5) | 2651 (19,2) | |
| | Choroba tętnic obwodowych [n (%)] | 1 858 (13,5) | 1 784 (12,9) | |
| Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego | Nadciśnienie [n/N (%)] | 11 045/13 784 (80,1) | 11 039/13 779 (80,1) | |
| | Cukrzyca [N (%)] | 5 054 (36,7) | 5 027 (36,5) | |
| | Palenie tytoniu (aktualne) [n/N (%)] | 3 854/13 783 (28,0) | 3 923/13 779 (28,5) | |
| Stosowanie statyn | Wysoka intensywność [n (%)] | 9 585 (69,5) | 9 518 (69,1) | |
| | Umiarkowana intensywność [n (%)] | 4 161 (30,2) | 4 231 (30,7) | |
| | Niska intensywność (w tym nieznaną i brak danych) [n (%)] | 38 (0,3) | 31 (0,2) | |
| | Ezetymib [n (%)] | 726 (5,3) | 714 (5,2) | |
| | Aspiryna, inhibitor P2Y ₁₂ lub łącznie [n/N (%)] | 12 766/13 772 (92,7) | 12 666/13 767 (92,0) | |

| Metodyka | | | |
|---|---|--|----------------------|
| Inne terapie sercowo-naczyniowe | Beta-bloker [n/N (%)] | 10 441/13 772 (75,8) | 10 374/13 767 (75,4) |
| | Inhibitor ACE lub ARB, antagonist aldosteronu lub łącznie [n/N (%)] | 10 803/13 772 (78,4) | 10 730/13 767 (77,9) |
| Mediana frakcji lipidów | LDL-C [mg/dl (IQR)] | 92 (80-109) | 92 (80-109) |
| | Cholesterol całkowity [mg/dl (IQR)] | 168 (151-188) | 168 (151-189) |
| | HDL-C [mg/dl (IQR)] | 44 (37-53) | 44 (37-53) |
| | Triglicerydy [mg/dl (IQR)] | 134 (101-183) | 133 (99-181) |
| | Lipoproteina (A) [nmol/l (IQR)] | 37 (13-166) | 37 (13-164) |
| Wyjściowe różnice między grupami | | Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami z wyjątkiem masy ciała (p = 0,01) oraz zastosowania aspiryny, inhibitora P2Y12 lub łącznie (p = 0,03). | |

IQR – przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); ACE – Inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB – bloker receptora angiotensyny;

*Typ hipotezy badania *superiority* wynika z porównania zastosowanego w badaniu - ewolokumabu jako terapii *add-on* do standardowej terapii hipolipemizującej w postaci statyn ± ezetymib w porównaniu z placebo z tą samą standardową terapią hipolipemizującą.

**Punkty końcowe określone zgodnie z protokołem badania; w publikacjach źródłowych przedstawiano wyniki odnośnie wystąpienia poszczególnych zdarzeń, a nie czasu do ich wystąpienia, tak jak to określono w protokole;

^a W przypadku osób włączonych do LDL-C > 100 mg/dL, wymagane jest potwierdzenie, że wybrana dawka statyn została zoptymalizowana i jest odpowiednia na czas trwania badania.

^b Wysoce skuteczna terapia obejmuje atorwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg, rosuwastatynę w dawce 10 mg, 20 mg lub 40 mg i monoterapię simwastatyną w dawce 80 mg. Ponadto każda z powyższych dawek statyn podawana w skojarzeniu z ezetymibem kwalifikuje się jako wysoce skuteczna terapia.

^c Stosowanie simwastatyny w dawce 80 mg wiązało się z miofalią i nie jest zwykle zalecane do stosowania. Lek Simwastatin 80 mg nie jest dostępny we wszystkich krajach uczestniczących w tym badaniu. U pacjentów stosujących simwastatynę w dawce 80 mg w tym badaniu wymagane jest zatwierdzenie simwastatyny w dawce 80 mg przez lokalny organ regulacyjny.

^d Brak limitu czasowego na dodatkową kwalifikowalną historię choroby.

*Zespół metaboliczny został zdefiniowany jako ≥ 3 z następujących:

- obwód w talii > 102 cm (> 40 cali) dla mężczyzn i > 88 cm (> 35 cali) dla kobiet (mężczyźni pochodzenia azjatyckiego, w tym japońskiego > 90 cm; kobiety pochodzenia azjatyckiego, z wyjątkiem japońskiego > 80 cm, Japonki > 90 cm),

- trójglicerydy ≥ 150 mg/dl (1,7mmol/l) oznaczone z centralnego laboratorium w finalnym badaniu przesiewowym,

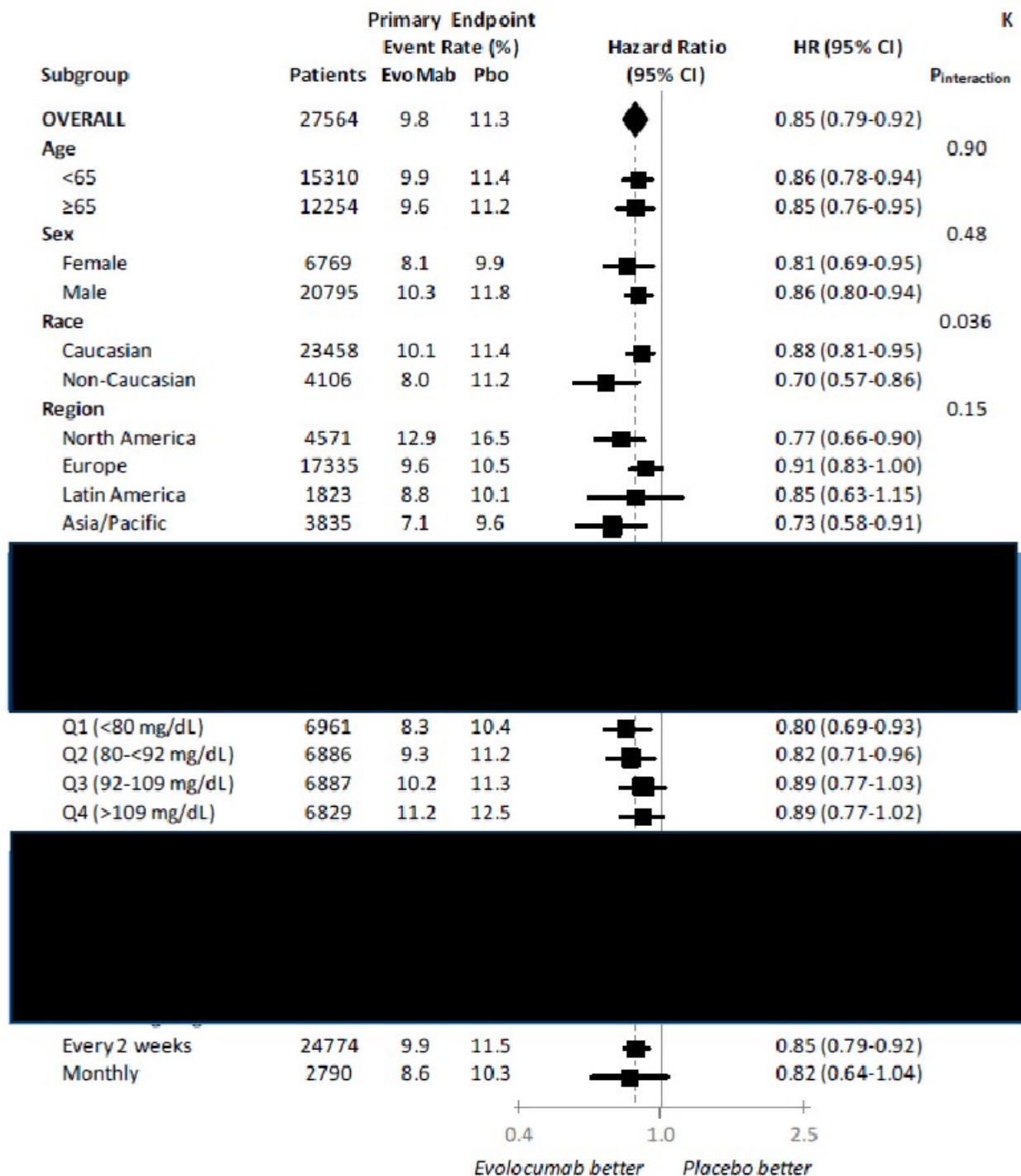
- HDL-C < 40 mg/dl (1,0mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet z centralnego laboratorium w finalnym badaniu przesiewowym (Uwaga: jeżeli poziom HDL-C jest jednym z kryteriów diagnozy zespołu metabolicznego, nie można go stosować jako osobnego czynnika ryzyka),

- skurczowe ciśnienie krwi (SBP) ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) ≥ 85 mmHg lub nadciśnienie leczone lekami,

- glukoza na czczo ≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l) z centralnego laboratorium w finalnym badaniu przesiewowym.

| [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] |



RYSUNEK 17. WYNIKI ANALIZY W PODGRUPACH DLA PIERWSZORZĘDOWEGO PUNKTU KOŃCOWEGO [SABATINE 2017A]

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Schemat PICOS | 17 |
| Tabela 2. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia badań z przeglądu systematycznego | 19 |
| Tabela 3. Zestawienie zakwalifikowanych badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov (dostęp 26.03.2019) | 25 |
| Tabela 4. Zestawienie zakwalifikowanych badań odnalezionych w bazie clinicaltrialregister.eu (dostęp 26.03.2019) | 25 |
| Tabela 5. Badania włączone do przeglądu systematycznego (analiza efektywności klinicznej) | 32 |
| Tabela 6. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania FOURIER [] | 34 |
| Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów badania Fourier [12] | 42 |
| | 44 |
| Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration [15] | 46 |
| | 49 |
| | 53 |
| Tabela 12. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka zgonu z przyczyn CV, WYSTĄPIENIA MI, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej..... | 57 |
| Tabela 13. Redukcja ryzyka w zakresie WYSTĘPOWANIA pierwszorzędowego punktu końcowego w pierwszym i kolejnym roku leczenia..... | 58 |
| Tabela 14. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka dla zgonu z przyczyn CV, wystąpienia MI lub udaru | 60 |
| Tabela 15. Redukcja ryzyka w zakresie WYSTĘPOWANIA kluczowego drugorzędowego punktu końcowego w pierwszym i kolejnym roku leczenia | 62 |
| Tabela 16. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka dla zgonu z przyczyn CV..... | 64 |
| Tabela 17. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia zawału serca | 64 |
| Tabela 18. Redukcja ryzyka w zakresie WYSTĘPOWANIA zawału serca w pierwszym i kolejnym roku leczenia | 65 |
| Tabela 19. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia udaru i udaru niedokrwiennego..... | 65 |
| Tabela 20. Redukcja ryzyka w zakresie WYSTĘPOWANIA udaru w pierwszym i kolejnym roku leczenia | 66 |
| Tabela 21. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego prowadzącego/ nieprowadzącego do zgonu lub TIA..... | 66 |
| Tabela 22. Wyniki w zakresie konieczności przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej..... | 67 |
| Tabela 23. Redukcja ryzyka w zakresie rewaskularyzacji wieńcowej w pierwszym i kolejnym roku leczenia..... | 67 |
| Tabela 24. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu UA | 68 |
| | 68 |
| Tabela 26. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego CTTC | 69 |
| Tabela 27. Redukcja ryzyka w zakresie WYSTĘPOWANIA złożonego punktu końcowego cttc w pierwszym i kolejnym roku leczenia..... | 69 |
| Tabela 28. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia MALE oraz punktów składowych MALE | 70 |
| Tabela 29. Wyniki w zakresie konieczności przeprowadzenia rewaskularyzacji obwodowej..... | 71 |
| Tabela 30. Wyniki w zakresie wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, udaru, MALE | 71 |
| Tabela 31. Wyniki w zakresie wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny | 72 |
| Tabela 32. Zmiana poziomu LDL-C po 48-tygodniowym okresie obserwacji | 73 |
| Tabela 33. Poziom LDL-C w populacji ogólnej badania FOURIER po 48-tygodniowym okresie obserwacji..... | 73 |
| Tabela 34. Zestawienie występowania AEs w populacji ogólnej badania FOURIER | 76 |
| | 79 |
| Tabela 36. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab -Europejska baza danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków [27] | 81 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 37. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u pacjentów stosujących ewolokumab wg bazy WHO Uppsala Monitoring Centre [31]..... | 82 |
| Tabela 38. Podsumowanie wyników | 85 |
| | 99 |
| | 99 |
| | 100 |
| Tabela 42. Przyczyny wykluczenia doniesień naukowych na etapie weryfikacji pełnych tekstów publikacji..... | 101 |
| Tabela 43. Niezakwalifikowane badania nieopublikowane odnalezione w bazie clinicaltrials.gov (dostęp 26.03.2019) | 103 |
| Tabela 44. Niezakwalifikowane badania nieopublikowane odnalezione w bazie clinicaltrialregister.eu (dostęp 26.03.2019)..... | 108 |
| Tabela 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z "The Cochrane Collaboration's tool for assesing risk of bias"[6]..... | 110 |
| Tabela 46. Ocena wiarygodności badania wg skali NICE..... | 112 |
| Tabela 47. Wzór formularza ekstrakcji danych w zakresie skuteczności | 112 |
| Tabela 48. Wzór formularza ekstrakcji danych w zakresie bezpieczeństwa | 112 |
| Tabela 49. Charakterystyka (critical appraisal) badania FOURIER | 112 |
| | 118 |

Spis rysunków

| | |
|--|-----|
| Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA- analiza kliniczna | 32 |
| Rysunek 2. Schemat leczenia oraz plan badania FOURIER [13] | 37 |
| Rysunek 3. Schemat doboru pacjentów w badaniu FOURIER [12] | 41 |
| Rysunek 4. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA - analiza efektywności praktycznej | 49 |
| | 50 |
| | 51 |
| | 52 |
| | 58 |
| Rysunek 9. Skumulowany wskaźnik zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ogólnej [sabatine 2017a]..... | 59 |
| | 61 |
| Rysunek 11. Skumulowane występowanie zdarzeń w pierwszym i kolejnym roku u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem wysokiego ryzyka [Sabatine 2018 suppl] | 62 |
| Rysunek 12. Skumulowany wskaźnik zdarzeń dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego w populacji ogólnej [SABATINE 2017A]..... | 63 |
| Rysunek 13. Zmiana stężenia LDL-C w populacji ogólnej badania FOURIER [Sabatine 2017a]..... | 74 |
| | 75 |
| | 78 |
| Rysunek 16. Porównanie wyników badania FOURIER z danymi CTTC [Sabatine 2017a suppl] | 95 |
| Rysunek 17. Wyniki analizy w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego [SABATINE 2017A] | 121 |

Bibliografia

1. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J*. 2016;176:83-92.
2. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373-2384.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
4. 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
5. [REDACTED]
6. Higgins J.P.T., Grees S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
7. Sabatine M.S. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease (Supplemental Material) *N Engl J Med* 2017
8. Sabatine M.S. et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):756-766.
9. Sabatine M.S. et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease (Supplemental Material). *Circulation* 2018
10. Bonaca M.P. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):338-350.
11. Bonaca M.P. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Supplemental Material
12. Sabatine M.S. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22
13. Sabatine M.S. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease (Supplemental Material) *N Engl J Med* 2017, FOURIER trial protocol
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, 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. *Circulation*. Jun 24 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
15. Higgins J.P.T., Grees S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
16. [REDACTED]
17. Patient adherence and the pharmacological treatment of arterial hypertension. *Choroby Serca i Naczyń* 2010, tom 7, nr 4, 159–164
18. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), wersja 3.0, Warszawa 2016
19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
20. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *NEJM*. 2005;352:1425-1435.
21. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-2445.

22. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol Homocysteine Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1658-1669.
23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
24. Schwartz G., Steg P., Szarek M. et al., Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
25. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://www.urpl.gov.pl> (data dostępu: 2.03.2019)
26. Europejska Agencja Leków, <https://www.ema.europa.eu> (data dostępu: 25.03.2019)
27. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/pl/> (data dostępu: 25.03.2019)
28. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, <https://www.fda.gov/> (data dostępu: 25.03.2019)
29. Ulotka dla pacjenta produktu leczniczego Repatha®
30. Brytyjska Agencja ds. Rejestracji Produktów Leczniczych, <http://www.mhra.gov.uk> (data dostępu: 25.03.2019)
31. WHO Uppsala Monitoring Centre, <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu: 25.03.2019)
32. European Medicines Agency. Leki dodatkowo monitorowane, 23 października 2013 r.
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha®
34. Banach M. Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT i analiz wnioskodawcy dla produktu leczniczego Repatha w ramach programu lekowego „Leczenie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10:E78.01)
35. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Rorick T, Sasiela WJ, Shirodaria C, Szarek M, Tamby JF, Tricoci P, White H, Zeiher A, Steg PG. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014 Nov;168(5):682-9. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028. Epub 2014 Aug 7.
36. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lectorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7.
37. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. (2016) Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289-97.
38. Casula M, Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, Pirillo A, Catapano AL. Cardiovascular Events with Pcsk9 Inhibitors: an Updated Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Pharmacol Res*. 2019 Mar 26. pii: S1043-6618(18)31849-8.
39. Petrov I., et al. (2019). Clinical Management of High and very High Risk Patients with Hyperlipidaemia in Central and Eastern Europe: An Observational Study – doniesienie konferencyjne
40. Kotseva K., Gerlier L., Sidelinkov E., Kutikova L., Amarenco P., Annemans L. (2018). Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe.
41. Anonymous (2017). Evolocumab as an adjunct to statins for CVD." *Drug and Therapeutics Bulletin* 55(7): 76-77.
42. AlTurki, A., et al. (2017). "The effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on mortality and cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials." *Canadian Journal of Cardiology* 33(10): S120.
43. Bai, J., et al. (2018). "Long-term efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibodies: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials." *Journal of Clinical Lipidology* 12(2): 277-291.e273.
44. Bohula, E. A., et al. (2018). "Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial." *Circulation*. 138(2): 131-140.
45. Carroll, C., et al. (2017). "Evolocumab for Treating Primary Hypercholesterolaemia and Mixed Dyslipidaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal." *Pharmacoeconomics* 35(5): 537-547.
46. Colantonio, L. D., et al. (2019). "Characteristics and Cardiovascular Disease Event Rates among African Americans and Whites Who Meet the Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) Trial Inclusion Criteria." *Cardiovascular Drugs and Therapy*.
47. Colantonio, L., et al. (2018). "Characteristics and cardiovascular disease event rates among african americans who meet the fourier inclusion criteria." *Journal of the American College of Cardiology* 71(11).
48. Desai, N. R., et al. (2017). "Association between circulating baseline proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels and efficacy of evolocumab." *JAMA Cardiology* 2(5): 556-560.
49. Erlich, D. R. (2016). "Evolocumab (Repatha) for the treatment of hyperlipidemia." *American Family Physician* 94(10): 845-846.

50. Giugliano, R. P., et al. (2017). Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin: secondary analysis of patients with low LDL cholesterol levels and in those already receiving a maximal-potency statin in a randomized clinical trial." *JAMA cardiology* 2(12): 1385-1391
51. Giugliano, R. P., et al. (2017). "Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial." *Lancet* (no pagination) C3 - EMBASE 618044503.
52. Glerup, S., et al. (2017). "Physiological and therapeutic regulation of PCSK9 activity in cardiovascular disease." *Basic Res Cardiol.* 112(3): 32. doi: 10.1007/s00395-00017-00619-00390. Epub 02017 Apr 00324.
53. Gouni-Berthold, I. (2016). "The efficacy of PCSK9 inhibitors: Results from recent trials." *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 20(5): 543.
54. Karatasakis, A., et al. (2017). "Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: A meta-analysis of 35 randomized controlled trials." *Journal of the American Heart Association* 6(12).
55. Kohli, P., et al. (2012). "Design and rationale of the LAPLACE-TIMI 57 trial: a phase II, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a monoclonal antibody inhibitor of PCSK9 in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy." *Clinical cardiology* 35(7): 385-391
56. Lambooj, A. and L. Kok (2017). "First outcome study completed with evolocumab: PCSK9 inhibitors reduce the risk of myocardial infarction and stroke." *Pharmaceutisch Weekblad* 152(26): 14-15.
57. Martin, S. S., et al. (2018). "Comparison of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Assessment by Martin/Hopkins Estimation, Friedewald Estimation, and Preparative Ultracentrifugation: Insights From the FOURIER Trial." *JAMA Cardiol.* 3(8): 749-753.
58. Martínez-Rubio, A. and R. F. Pamiás (2017). "Key recent advances in atherosclerosis treatment with modern lipid-lowering drugs: The new frontier with PCSK9 inhibitors." *European Cardiology Review* 12(1): 30-32.
59. Maulucci, G., et al. (2018). "Improved endothelial function after short-term therapy with evolocumab." *Journal of Clinical Lipidology* 12(3): 669-673.
60. Mikhail, N. (2017). "Effects of evolocumab on cardiovascular events." *Current Cardiology Reviews* 13(4): 319-324.
61. Navarese, E. P., et al. (2018). "Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering a systematic review and meta-analysis." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 319(15): 1566-1579.
62. Olry de Labry Lima, A., et al. (2018). "Cost-effectiveness and Budget Impact of Treatment with Evolocumab Versus Statins and Ezetimibe for Hypercholesterolemia in Spain." *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 71(12): 1027-1035.
63. Pedersen, T. R., et al. (2017). "The further cardiovascular outcomes research with pcsk9 inhibitor in subjects with elevated risk (fourier) trial: Effect of evolocumab on cerebrovascular disease." *European Stroke Journal* 2(1): 485.
64. Pettersen, D. and O. Fjellström (2018). "Small molecule modulators of PCSK9 – A literature and patent overview." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 28(7): 1155-1160.
65. Pirillo, A. and A. L. Catapano (2018). "Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibitors." *Cardiology Clinics* 36(2): 241-256.
66. Qamar, A., et al. (2019). "Interindividual Variation in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level Reduction with Evolocumab: An Analysis of FOURIER Trial Data." *JAMA Cardiology* 4(1): 59-63.
67. Sabatine, M. S. and R. P. Giugliano (2017). "Low-density lipoprotein cholesterol treatment in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor era: Getting back on target." *JAMA Cardiology* 2(9): 935-936.
68. Sabatine, M. S., et al. (2016). "Rationale and design of the Further cardiovascular OUtcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial." *American Heart Journal* 173: 94-101.
69. Sabatine, M. S., et al. (2015). "Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events." *New England Journal of Medicine* 372(16): 1500-1509
70. Sabatine, M. S., et al. (2017). "Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial." *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (no pagination)
71. Sabatine, M. S., et al. (2016). "Focus on PCSK9 Inhibitors: From Genetics to Clinical Practice: Highlights from a CME symposium held at the Cardiometabolic Health Congress (CMHC) Sheraton Boston Hotel, Boston, MA, USA, 23 October 2015." *Postgraduate Medicine* 128: 31-39.
72. Sabatine, M. S., et al. (2018). "Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: A meta-analysis." *JAMA Cardiology* 3(9): 823-828.
73. Schmidt, A. F., et al. (2017). "PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease." *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4).
74. Tice, J. A., et al. (2016). "Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors for treatment of high cholesterol levels effectiveness and value." *JAMA Internal Medicine* 176(1): 107-108.

75. Wasserman, S. M., et al. (2018). "Comparison of LDL-C Reduction Using Different Evolocumab Doses and Intervals: Biological Insights and Treatment Implications." *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 23(5): 423-432.
76. White, C. M. (2015). "Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab." *Annals of Pharmacotherapy* 49(12): 1327-1335.
77. White, C. M. (2018). "The Pharmacologic Role and Clinical Utility of PCSK9 Inhibitors for the Treatment of Hypercholesterolemia." *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 23(4): 301-308.
78. Wilson, P. W. F., et al. (2018). "Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ABC/ACPM/ADA /AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines." *J Am Coll Cardiol* 3(18): 39035-39031
79. Wiviott, S. D., et al. (2017). "Characterization of types and sizes of myocardial infarction reduced with evolocumab in fourier." *Circulation* 136
80. Zhu, Y., et al. (2017). "Effects of monoclonal antibodies against PCSK9 on clinical cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials." *Herz* 7(10): 017-4640.