

# Alirokumab (Praluent<sup>®</sup>) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Analiza kliniczna, ver. 2.0

Warszawa, 2020

## Autorzy

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

## Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;

[REDACTED] selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa;

[REDACTED] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

## Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o. o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

## Dane kontaktowe

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

## Zamawiający

Sanofi-Aventis Sp. z o. o.  
ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa  
Tel.: +48 22 280 07 62

# Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Cel analizy.....</b>	<b>11</b>
<b>3 Metodyka .....</b>	<b>13</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań .....	13
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	14
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	15
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	16
3.5 Metody syntezy danych .....	17
<b>4 Wyniki .....</b>	<b>19</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	19
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	25
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	28
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy .....	28
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	31
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	33
4.2.1.4 Opis populacji .....	33
4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....	37
4.3 Analiza skuteczności .....	38
4.3.1 Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w ogólnej populacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES .....	38
4.3.1.1 Pierwszorzędowy punkt końcowy - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE).....	38
4.3.1.2 Główne drugorzędowe punkty końcowe .....	40
4.3.1.3 Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe .....	46
4.3.1.4 Średni poziom LDL-C.....	49
4.3.2 Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w predefiniowanych podgrupach pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES .....	50
4.3.2.1 Skuteczność w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C.....	50
4.3.2.2 Skuteczność w zależności od współwystępowania choroby miażdżycowej tętnic.....	56
4.3.3 Inne analizy wyników z badania ODYSSEY OUTCOMES .....	60
4.4 Analiza bezpieczeństwa .....	64
4.4.1 Bezpieczeństwo alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej badania ODYSSEY OUTCOMES.....	65
4.4.2 Bezpieczeństwo terapii alirokumabem w podgrupach .....	68

4.4.2.1	Pacjenci z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych bez choroby tętnic obwodowych lub tętnic mózgowych.....	68
4.4.2.2	Pacjenci z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych i chorobą tętnic obwodowych .....	70
4.4.2.3	Pacjenci z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych i chorobą naczyń mózgowych .....	72
4.4.2.4	Pacjenci z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych i chorobą tętnic obwodowych oraz naczyń mózgowych.....	74
<b>4.5</b>		
	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL.....	78
4.5.1	URPL .....	78
4.5.2	EMA .....	78
4.5.3	FDA .....	78
4.6	Analiza efektywności praktycznej .....	79
<b>5</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>83</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	83
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	84
6.3	Wyniki innych analiz .....	89
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne .....	89
6.3.2	Inne .....	90
<b>7</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>Aneks</b> .....	<b>94</b>
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	94
8.2	Skala AMSTAR .....	95
8.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	97
8.4	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych .....	99
8.5	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych.....	100
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....	103
8.7	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych.....	104
8.8	Zestawienie odrzuconych badań efektywności praktycznej .....	109
8.9	Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	111
8.10	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....	113
	<b>Spis rycin</b> .....	<b>114</b>
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>116</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>119</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i> )
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ApoA1	apolipoproteina A1
ApoB	apolipoproteina B
ARR	bezwzględna redukcja ryzyka (ang. <i>absolute risk reduction</i> )
ASCVD	miażdżycopodobna choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> )
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
CAD	
CeVD	choroba tętnic mózgowych (ang. <i>cerebrovascular disease</i> )
CHD	choroba wieńcowa (ang. <i>coronary heart disease</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i> )
DB	metoda podwójnie ślepej próby (ang. <i>double blind</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESC/EAS	<i>European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein cholesterol</i> )
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i> )
LLT	terapia hipolipemizująca (ang. <i>lipid-lowering therapy</i> )
Lp(a)	lipoproteina a
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>major adverse cardiovascular event</i> )
n.d.	nie dotyczy
NNH	ang. <i>numer need to harm</i>
NNT	ang. <i>numer need to treat</i>
PAD	choroba tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral artery disease</i> )
PCSK9	proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i> )
Q2W	co 2 tygodnie
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i> )
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SC	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i> )
TG	trójglicerydy (ang. <i>triglyceride</i> )

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Hipercholesterolemia to stan, w którym występuje zwiększone stężenie cholesterolu LDL w osoczu. Podwyższony poziom cholesterolu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) takich jak: choroba niedokrwienna serca, zawał serca, udar mózgu czy choroba naczyń obwodowych.

Europejskie wytyczne ESC/EAS 2019 (ang. *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*) wskazują, że pacjenci po przebyłym zdarzeniu sercowo-naczyniowym, przy LDL-C  $\geq$  55 mg/dl zaliczani są do grupy bardzo wysokiego ryzyka kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i powinni niezwłocznie rozpocząć terapię farmakologiczną z równoczesną terapią niefarmakologiczną.

Alirokumab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C.

## Cel opracowania

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych alirokumabu (Praluent®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego tj. [REDACTED]

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu stosowanego w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebyłym świeżym zawał serca. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook).

W wyniku przeglądu systematycznego, przeprowadzonego 28.10.2019, do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z hipercholesterolemią (wyjściowy poziom LDL-C  $\geq$  70 mg/dl) po przebyłym świeżym ostrym zespole wieńcowym, który wystąpił 1-12 miesięcy przed randomizacją do badania (badanie ODYSSEY OUTCOMES). W odnalezionym badaniu przedstawiono podgrupy odpowiadające lub zbliżone do kryteriów włączenia do programu lekowego.

Do badania ODYSSEY OUTCOMES zakwalifikowano 18 924 pacjentów, których losowo przydzielono do jednej z grup - 9462 pacjentów do grupy przyjmującej alirokumab oraz 9462 do grupy otrzymującej placebo. Pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce początkowej 75 mg Q2W zwiększanej do 150 mg Q2W. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2,8 roku. Wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali leczenie statynami w wysokich dawkach. Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy

dotyczący poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdefiniowany jako zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego, udar niedokrwienno niezakończony lub zakończony zgonem lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły złożone punkty końcowe dotyczące jakichkolwiek zdarzeń związanych z chorobą niedokrwiennej serca, poważnej choroby niedokrwiennej serca oraz jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań wtórnych opisujących skuteczność alirokumabu w populacji z hipercholesterolemią po przebyłym świeżym zawału serca. Wobec powyższego rozszerzono kryteria włączenia o opracowania, których przedmiotem była ocena efektywności alirokumabu w zapobieganiu istotnym klinicznie punktom końcowym dotyczącym poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiovascular event*) u pacjentów z hipercholesterolemią intensywnie leczonych statynami. Zidentyfikowano 4 opracowania wtórne będące przeglądami systematycznymi z metaanalizą badań, które spełniały powyższe kryteria.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

### Skuteczność alirokumabu w ogólnej populacji pacjentów badania ODYSSEY OUTCOMES (N=18 924)

Skuteczność leczenia alirokumabem w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebyłym ACS w badaniu ODYSSEY OUTCOMES porównano z placebo. Placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES służyło jedynie do zaślepienia ocenianej interwencji, a więc ramię badania, w którym pacjenci przyjmowali placebo można traktować jako odpowiadające intensywnej terapii statynami.

Stosowanie alirokumabu wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia MACE w grupie alirokumabu w porównaniu z placebo (HR=0,85; 95% CI: 0,78-0,93; p<0,001; NNT=64). Efekt leczenia alirokumabem w porównaniu z placebo w zapobieganiu wystąpienia MACE był istotnie większy po więcej niż 1 roku obserwacji (HR=0,77; 95% CI: 0,69-0,87; p<0,001) względem skuteczności obserwowanej w ciągu pierwszych 12 mies. od rozpoczęcia leczenia (HR=0,94; 95% CI: 0,83-1,08; p=0,38).

Wykazano przewagę alirokumabu względem placebo w **zmniejszaniu ryzyka względnego wystąpienia złożonych punktów końcowych dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych tj.:**

- jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwiennej serca (HR=0,88; 95% CI: 0,81-0,95, p=0,001; NNT=63);
- poważnego zdarzenia niedokrwiennej serca (HR=0,88; 95% CI:0,80-0,96; p=0,006; NNT=89);
- jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,87; 95% CI: 0,81-0,94; p<0,001; NNT=55);
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niedokrwiennej niezakończony zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,79-0,93; p<0,001; NNT=62).

Alirokumab istotnie zmniejszał **ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,85; 95% CI: 0,73-0,98; p=0,03; NNT=163)**, a efekt ten był większy w podgrupie pacjentów kwalifikującej się do obserwacji  $\geq 3$  lata (N=8242, HR=0,78; 95% CI: 0,65-0,94; p=0,01).

Ponadto wykazano istotną statystycznie przewagę alirokumabu względem placebo w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń niedokrwiennej: zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienno, niestabilna dławica piersiowa oraz niedokrwienie wieńcowe prowadzące do rewalaryzacji.

## Bezpieczeństwo alirokumabu w ogólnej populacji pacjentów badania ODYSSEY OUTCOMES (N=18 924)

Analiza bezpieczeństwa dotycząca ogólnej populacji włączonej do badania ODYSSEY OUTCOMES wykazała korzystny profil bezpieczeństwa alirokumabu względem placebo. Podczas stosowania alirokumabu w porównaniu z placebo odnotowano istotnie mniej:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (RR=0,98; 95%CI: 0,97; 1,00; p=0,03);
- poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,94; 95% CI: 0,89; 0,98; p=0,01);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (RR=0,81; 95%CI: 0,67; 0,99; p=0,04);
- powikłań lub pogorszenia stanu związanego z występującą cukrzycą (RR=0,89; 95%CI: 0,80; 0,99; p=0,03).

W grupie alirokumabu w porównaniu z grupą placebo istotnie częściej raportowano wystąpienie:

- miejscowej reakcji na wstrzyknięcie (RR=1,77; 95%CI: 1,50; 2,10; p<0,0001);
- przeciwciał przeciwko alirokumabowi (RR=2,10; 95%CI: 1,38; 3,19; p=0,0006);
- przeciwciał neutralizujących alirokumab (RR=7,17; 95%CI: 3,05; 16,84; p<0,0001).

Częstość raportowania przeciwciał neutralizujących alirokumab w badaniu ODYSSEY OUTCOMES była bardzo niska i dotyczyła 0,5% pacjentów w grupie alirokumabu. Metaanaliza danych z 8 RCT z programu klinicznego ODYSSEY, dotyczącego skuteczności alirokumabu w porównaniu z placebo lub ezetymibem, wykazała że obecność przeciwciał przeciwko/neutralizujących alirokumab nie wpłynęła na poziom redukcji LDL-C, który pozostawał stały przez cały okres leczenia. Tym samym można przypuszczać, że przeciwciała neutralizujące alirokumab mają minimalny wpływ na poziom redukcji LDL-C.

Ponadto nie odnotowano istotnej różnicy w częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania alirokumabu w porównaniu do placebo.

## Skuteczność alirokumabu w podgrupach pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES

Skuteczność alirokumabu względem placebo analizowano w podgrupach pacjentów o charakterystyce odpowiadającej lub zbliżonej do kryteriów włączenia do programu lekowego. Tym samym przeprowadzono analizę wyników skuteczności alirokumabu z badania ODYSSEY OUTCOMES w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom LDL-C  $\geq 100$  mg/dl, obciążeniem chorobą miażdżycową tętnic (stwierdzoną w jednym, dwóch lub trzech łóżyskach naczyniowych) oraz w [REDACTED]

Analiza wyników w podgrupach pacjentów wykazała, że korzyść ze stosowania alirokumabu w poszczególnych podgrupach jest większa niż w ogólnej populacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES, na co wskazują m.in. niższe wartości NNT. Leczenie alirokumabem wiązało się z statystycznie istotnie większą redukcją ryzyka względnego wystąpienia MACE w podgrupie:

- pacjentów z wyjściowym LDL-C  $\geq 100$  mg/dl (HR=0,76; 95% CI: 0,65; 0,87; p=bd) przy NNT=29 co jest wartością o 2,2-raza niższą w porównaniu do populacji ogólnej z badania ODYSSEY OUTCOMES (NNT=64);

Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie mniejsze podczas stosowania alirokumabu w porównaniu z placebo w każdej z analizowanych subpopulacji pacjentów tj.:

- z wyjściowym LDL-C  $\geq 100$  mg/dl (HR=0,71; 95% CI: 0,56; 0,90; p=bd; NNT=63);



- z chorobą miażdżycową tętnic w trzech łożyskach tj. tętnicach wieńcowych, tętnicach obwodowych i tętnicach mózgowych (HR=0,23; 95% CI: 0,08; 0,68; p=bd; NNT=6).

Ponadto w podgrupie pacjentów z LDL-C  $\geq$  100 mg/dl wykazano statystycznie istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia wszystkich głównych, drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ODYSSEY OUTCOMES.

Analizy wykonane w subpopulacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES, dotyczące pacjentów z chorobą wielonaczyniową wykazały istotną statystycznie zależność częstości występowania MACE jak i zgonów ogółem w odniesieniu do liczby zajętych łożysk naczyniowych (p-interakcji odpowiednio 0,0006 oraz 0,002 dla MACE i zgonów ogółem). Według wytycznych *European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)* z 2019 roku zarówno choroba tętnic obwodowych (PAD) jak i mózgowych (CeVD) stanowi czynnik bardzo wysokiego ryzyka zawału serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu ODYSSEY OUTCOMES wykazano również, że wpływ alirokumabu na obniżenie występowania MACE jak i zgonów ogółem był tym większy im więcej zajętych było łożysk naczyniowych. Wyniki istotne statystycznie osiągnięto dla grupy z zajętymi 3 łożyskami naczyniowymi (choroba tętnic wieńcowych (CAD), tętnic obwodowych (PAD) i mózgowych (CeVD)) w odniesieniu do redukcji zgonów ogółem (HR=0,23 95%CI: 0,08-0,68). W przypadku pozostałych analizowanych podgrup wykazano tendencję w kierunku redukcji MACE oraz zgonów, jednak nie osiągnięto istotnych statystycznie wyników. Należy przy tym zwrócić uwagę, że populacja chorych z CAD oraz PAD, jak również CAD i CeVD stanowiła odpowiednio jedynie ok 3% i ok 4% całkowitej populacji badania. Mając na uwadze, że istotną statystycznie redukcję MACE jak i zgonów ogółem, wykazaną dla całej populacji chorych z badania ODYSSEY OUTCOMES oraz tym większą redukcję tych zdarzeń im więcej zajętych było łożysk naczyniowych, należy spodziewać się, że skuteczność alirokumabu w tej grupie (tj. z chorobą wielonaczyniową) będzie co najmniej na poziomie określonym dla populacji ITT.

## Bezpieczeństwo alirokumabu w podgrupach pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES

Wyniki analizy w podgrupach odpowiadają profilowi bezpieczeństwa obserwowanego w ogólnej populacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie alirokumabu względem placebo była reakcja w miejscu wstrzyknięcia (p<0,001) w podgrupie chorych wyłącznie z chorobą wieńcową oraz zaostrenie lub powikłanie cukrzycy (p=0,03) w podgrupie z chorobą wielonaczyniową w trzech łożyskach.

## Wyniki przeglądu badań wtórnych

Odnaleziono 4 opracowania, dotyczące wpływu stosowania inhibitorów PCSK9 w populacji z hipercholesterolemią na poziom LDL-C, śmiertelność z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny (Dicembrini 2019) oraz na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (Turgeon 2018). Przegląd systematyczny Wilson 2019 obejmował populację z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego (ASCVD ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) lub dużym ryzykiem ASCVD a przegląd Guedeney 2019 populację z dyslipidemią lub ASCVD. Wszystkie z zakwalifikowanych opracowań wtórnych charakteryzowały się wysoką jakością i otrzymały po  $\geq$  9 pkt w skali AMSTAR.

Wysokiej jakości metaanalizy danych (wg skali AMSTAR) wykazały silny wpływ inhibitorów PCSK9, w tym alirokumabu, na zmniejszenie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz na obniżenie poziomu LDL-C a także satysfakcjonujący profil bezpieczeństwa wśród pacjentów z hipercholesterolemią. Wyniki przedstawionych badań wtórnych były zgodne z analizą wyników badań pierwotnych, przedstawionych w niniejszej analizie.

## Wnioski

Stosowanie alirokumabu w populacji pacjentów z utrzymującym się wysokim poziomem LDL-C pomimo intensywnej terapii statynami, po przebytych zawale serca wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zdarzeń związanych z chorobą niedokrwienną serca oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wpływ alirokumabu na redukcję zgonów ogółem był wyższy przy dłuższym okresie obserwacji chorych ( $\geq 3$  lata). Stosowanie alirokumabu w połączeniu z intensywną terapią statynami oferuje więc istotną korzyść kliniczną w porównaniu do kontynuacji leczenia bez alirokumabu. Jednocześnie terapia alirokumabem była dobrze tolerowana, a najczęstsze zdarzenia niepożądane dotyczyły wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji leku.

Alirokumab, jako proponowana opcja terapeutyczna dla pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych świeżym zawale serca, a więc grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i zapewnia dostępność terapii dla najbardziej potrzebujących chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD<sup>1</sup>).

## 2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa alirokumabu stosowanego u pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych świeżym zawale serca. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	[Redacted]
Interwencja (I)	Alirokumab w dawce 150 mg podawany podskórnie co 2 tygodnie
Komparator (C)	Placebo, rozumiane jako optymalna dostępna terapia hipolipemizująca
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca,</li> <li>• zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem,</li> <li>• śmiertelny lub niezakończony zgonem udar niedokrwieny,</li> <li>• niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji,</li> <li>• przypadki choroby wieńcowej (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej spowodowany niedokrwieniem),</li> <li>• poważna choroba wieńcowa (zgon z powodu choroby wieńcowej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem),</li> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwieny bez zawału, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia),</li> <li>• zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem,</li> <li>• udar niedokrwieny niezakończony zgonem,</li> <li>• zgon z powodu choroby wieńcowej,</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>• zabieg rewaskularyzacji wieńcowej spowodowany niedokrwieniem,</li> <li>• hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca,</li> </ul> bezpieczeństwo terapii.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efektywność eksperymentalna - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych</li> <li>• Efektywność praktyczna - pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów</li> </ul>

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest węższe niż wskazanie rejestracyjne alirokumabu (ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Praluent®<sup>21</sup>). Ograniczenie populacji ma na

celu zapewnienie dostępności terapii dla populacji pacjentów bardzo wysokiego/ekstremalnego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.

Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne oraz dostępne w Polsce terapie, jako interwencję porównawczą dla alirokumabu przyjęto placebo. Należy zwrócić uwagę, iż w badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów po świeżym zawale serca, zarówno chorym z grupy alirokumabu, jak i z grupy placebo, podawano towarzyszącą terapię hipolipemizującą, która obejmowała statyny (opisane szczegółowo w rozdziale 4.2.1.4). Placebo w badaniach alirokumabu służyło jedynie do zaślepienia ocenianej interwencji, a więc grupę otrzymującą placebo można traktować jako odpowiadającą optymalnej dostępnej terapii hipolipemizującej. Dobór komparatorów został szczegółowo opisany w dokumencie Analiza problemu decyzyjnego.<sup>1</sup>

## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych alirokumabu stosowanego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu:

- MEDLINE (PubMed): do 28.10.2019 roku,
- EMBASE (Embase.com): do 28.10.2019 roku,
- Cochrane Library: do 28.10.2019 roku.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([REDACTED]), a następnie sprawdzona przez drugiego ([REDACTED]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([REDACTED]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów ([REDACTED]).

## 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo alirokumabu. Do analizy włączano badania wtórne o ile były opublikowane po 2013 roku, które uwzględniały najbardziej aktualne dane dotyczące skuteczności klinicznej alirokumabu tj. wyniki badania ODYSSEY OUTCOMES.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>[Redacted]</p> <p>Jeżeli nie zostaną odnalezione dane dotyczące populacji wnioskowanej wówczas do analizy zostaną włączone dane dla szerszej populacji. Wówczas do przeglądu zostaną włączone badania dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat z hipercholesterolemią po ostrym zespole wieńcowym intensywnie leczonych statynami [Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niespełnienie kryteriów włączenia</li> <li>• pacjenci z hiperlipidemią wtórną</li> <li>• badania, w których rasa biała stanowiła mniej niż 70% populacji</li> </ul>
Interwencja	alirokumab	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	placibo	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne klinicznie punkty końcowe dotyczące skuteczności:</li> <li>• zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca,</li> </ul>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem,</li> <li>• udar niedokrwienny (zakończony lub niezakończony zgonem),</li> <li>• niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji</li> <li>• przypadki choroby wieńcowej (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej spowodowany niedokrwieniem),</li> <li>• poważna choroba wieńcowa (zgon z powodu choroby wieńcowej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem),</li> <li>• wszelkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienny bez zawału, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia),</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny, z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych.</li> <li>• badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) dla &gt; 20 pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków dotyczące ≤ 20 pacjentów</li> <li>• artykuły przeglądowe i poglądowe</li> </ul>
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji</li> <li>• doniesienia konferencyjne</li> <li>• badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne) opublikowane do 2013 włącznie, nie uwzględniające wyników badania ODYSSEY OUTCOMES (wysokie ryzyko oparciu wniosków na nieaktualnych danych klinicznych)</li> </ul>
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:



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

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR<sup>2</sup>, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.2). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR)<sup>2</sup>.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.3) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook<sup>3</sup>).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności. W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD).

W analizie skuteczności stosowano również miarę bezwzględną - bezwzględna redukcja ryzyka (ang. *absolute risk reduction*, ARR), która odpowiada parametrowi różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku gdy miary bezwzględne były istotne statystycznie wówczas

obliczano wartości NNT (ang. *numer neet to treat*) dla punktów końcowych dotyczących skuteczności lub NNH (ang. *number need to harm*) dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, które określają liczbę pacjentów wymagających leczenia, celem wystąpienia/uniknięcia dodatkowego zdarzenia w określonym czasie.

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych nie odnaleziono publikacji dotyczących populacji ściśle odpowiadającym kryteriom włączenia do przeglądu (porównaj Tab. 2 w rozdziale 3.2). Wobec powyższego rozszerzono kryteria włączenia o opracowania, których przedmiotem była ocena efektywności alirokumabu w zapobieganiu istotnie klinicznym punktom końcowym dotyczącym poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów z hipercholesterolemią, intensywnie leczonych statynami. W miarę dostępności danych prezentowano wyniki w populacji pacjentów po ostrym zespole wieńcowym.

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo stosowanych u pacjentów z hipercholesterolemią zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 4 opracowania wtórne. Wszystkie włączone opracowania wtórne były przeglądami systematycznymi z metaanalizami badań i dotyczyły wpływu stosowania inhibitorów PCSK9 w populacji z hipercholesterolemią na poziom LDL-C, śmiertelność z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny (Dicembrini 2019<sup>6</sup>) oraz na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (Turgeon 2018<sup>5</sup>). Przegląd systematyczny Wilson 2019<sup>4</sup> odnosił się do wpływu leczenia inhibitorami PCSK9 w populacji pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego (ASCVD ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) lub dużym ryzykiem ASCVD natomiast przegląd Guedeney 2019<sup>7</sup> do populacji pacjentów z dyslipidemią lub ASCVD.

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR<sup>2</sup>, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów (szczegółowe kryteria oceny jakości badań przedstawiono w aneksie 8.2.). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik < 5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Wszystkie z zakwalifikowanych opracowań wtórnych charakteryzowały się wysoką jakością i otrzymały po ≥ 9 pkt w skali AMSTAR (Tab. 4).

Wysokiej jakości metaanalizy danych (wg skali AMSTAR) wykazały silny wpływ inhibitorów PCSK9, w tym alirokumabu, na zmniejszenie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz na obniżenie poziomu LDL-C a także satysfakcjonujący profil bezpieczeństwa wśród pacjentów z hipercholesterolemią. Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 5.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.4, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.5.

Tab. 4. Ocena jakości włączonych badań wtórnych wg skali AMSTAR<sup>2</sup>.

Pytanie	Wilson 2019	Turgeon 2018	Dicembrini 2019	Guedeney 2019
1. Czy badanie zaprojektowano a priori?	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Nie	Tak	Tak	Tak
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Tak	Tak	Tak	Nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Tak	Tak	Nie	Tak
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i> )?	Nie	Tak	Tak	Tak
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	9/11	11/11	10/11	10/11
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>				

Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków w odnalezionych opracowaniach wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu (Praluent®) u pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych zawale serca.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Wilson 2019<sup>4</sup> Źródło finansowania: <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i></p>	<p><b>Cel:</b> ocena korzyści i /lub szkód związanych z terapią statynami w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi poziom lipidów w porównaniu z monoterapią statynami</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> PubMed, EMBASE (2.12.2009-30.07.2017)</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci (≥20 roku życia) z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego (ASCVD; definiowane jako ostre zespoły wieńcowe [ACS], przebyty zawal serca, stabilna lub niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja tętnic wieńcowych lub innych, udar, przemijający atak niedokrwieny lub choroba tętnic obwodowych (PAD), przypuszczalnie pochodzenia miażdżycowego) lub z wysokim ryzykiem ASCVD</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> statyny w porównaniu z jednym z wymienionych preparatów: ezetymib, niacyna, niacyna + laropiprant, inhibitor białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP) lub inhibitor PCSK9</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zdarzenia sercowo-naczyniowe zakończone zgonem, zawal serca lub udar niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja wieńcowa</p> <p><b>Metodyka badań:</b> opublikowane, podwójnie zaślepione, randomizowane próby kliniczne o zaplanowanym czasie trwania ≥12 miesięcy, w których udział brało co najmniej 1000 osób</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 10 badań RCT, w których udział wzięło od 3414 do 30 449 osób, w tym jedno badanie dotyczące alirokumabu (ODYSSEY OUTCOMES)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Analiza wykazała, iż terapia statynami w połączeniu z <b>alirokumabem</b> lub ezetymibem istotnie obniża ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie punktów końcowych w porównaniu do terapii statynami. Ponadto leczenie charakteryzowało się dobrym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo, po ponad roku terapii zaobserwowano znamienne obniżenie poziomu LDL-C.</p> <p><b>Wnioski:</b> stosowanie inhibitorów PCSK9 lub ezetymibu w połączeniu ze statynami wiąże się z redukcją ryzyka ASCVD i dobrym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do stosowania statyn w monoterapii</p>	<p>9/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Turgeon 2018<sup>5</sup> Źródło finansowania: bd</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitorami PCSK9</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> CENTRAL, EMBASE, Medline, clinicaltrials.gov (data odcięcia: 7.11.2018)</p>	<p><b>Populacja:</b> wszystkie badania oceniające inhibitory PCSK9 bez względu na początkową charakterystykę pacjentów</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) w porównaniu do placebo, standardowej opieki lub innych terapii obniżających poziom lipidów</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> pierwszorzędowe: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) definiowane jako: zgony z dowolnego powodu, zgony spowodowane zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zawał serca oraz udar; drugorzędowe: rewaskularyzacja wieńcowa, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolność serca oraz bezpieczeństwo terapii obejmujące poważne zdarzenia niepożądane, przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, całkowite działania niepożądane, zaburzenia poznawcze, zdarzenia związane z cukrzycą (nowa lub postępująca cukrzyca), zdarzenia związane z mięśniami i bóle mięśni</p> <p><b>Metodyka badań:</b> opublikowane, zaslepienie, randomizowane próby kliniczne o zaplanowanym czasie trwania <math>\geq 6</math> miesięcy</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 23 RCT, w których łącznie wzięty udział 60 723 osoby. 17 badań dotyczyło alirokumabu (w tym badanie ODYSSEY OUTCOMES). W badaniach dotyczących alirokumabu najczęściej oceniano dawkę 75 mg, którą zwiększano do 150 mg w przypadku nieosiągnięcia zakładanego poziomu LDL-C. Odsetek pacjentów z ASCVD w wywiadzie raportowano w 7 badaniach dotyczących alirokumabu. Z kolei w 14 badaniach alirokumabu raportowano odsetek pacjentów z CAD w wywiadzie. W 11 badaniach alirokumabu porównania dokonano względem placebo, w 5 względem ezetymibu, a w 3 względem statyn.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> na podstawie dowodów wysokiej jakości w analizie wykazano, iż terapia inhibitorami PCSK9 istotnie redukuje częstość występowania MACE (RR = 0,83; 95% CI: 0,78-0,88) w tym zawału serca, hospitalizacji z powodu rewaskularyzacji wieńcowej oraz udaru. Nie wykazano istotnej różnicy w występowaniu działań niepożądanych (poważnych, prowadzących do przerwania udziału w badaniu, zaburzenia poznawcze oraz dotyczących bóli mięśni). Nie wykazano również istotnego wpływu inhibitorów PCSK9 na śmiertelność ogólną oraz związaną ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.</p> <p><b>Wnioski:</b> Zaobserwowano istotną redukcję występowania MACE wśród pacjentów przyjmujących inhibitory PCSK9 nie obserwując jednocześnie zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Z kolei nie odnotowano znamiennej redukcji śmiertelności wśród chorych.</p>	<p>11/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Dicembrini 2019<sup>6</sup> Źródło finansowania: własne</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitorami PCSK9 <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> Medline, clinicaltrials.gov, EMA i FDA (data odcięcia: 1.12.2017)</p>	<p><b>Populacja:</b> wszystkie badania oceniające inhibitory PCSK9 bez względu na początkową charakterystykę pacjentów</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab, bokocyzumab) w porównaniu do placebo lub innych terapii obniżających poziom lipidów (ezetymib, statyny)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> pierwszorzędowe: poziom LDL-C, zgony z dowolnej przyczyny i MACE (definiowane jako zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz niezakończony zgonem zawał serca lub udar); drugorzędowe: zawał mięśnia sercowego, udar, zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych</p> <p><b>Metodyka badań:</b> opublikowane, zaślepione, randomizowane próby kliniczne o zaplanowanym czasie trwania <math>\geq 3</math> miesięcy</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 38 badań RCT, w których udział wzięły w sumie 89 603 osoby. W 30 badaniach komparatorami było placebo, w 12 - ezetymib, a w 2 badaniach - statyny. 18 badań dotyczyło alirokumabu (w tym badanie ODYSSEY OUTCOMES). W 13 badaniach komparatorem było placebo. Z kolei w 5 komparatorach był ezetymib, a w 2 - statyny. Schorzenia sercowo-naczyniowe w wywiadzie raportowano w 15 badaniach dotyczących alirokumabu.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> w analizie autorzy wykazali znaczącą redukcję występowania MACE wśród pacjentów przyjmujących alirokumab. Z kolei, w tej grupie nie odnotowano znaczącej redukcji śmiertelności z dowolnej przyczyny ani z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto w grupie przyjmującej inhibitory PCSK9 raportowano istotnie większą redukcję poziomu LDL-C.</p> <p><b>Wnioski:</b> Zaobserwowano istotną redukcję występowania MACE wśród pacjentów przyjmujących inhibitory PCSK9 nie obserwując jednocześnie obniżenia częstości zgonów z dowolnej przyczyny.</p>	<p>10/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości</p>



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Guedeney 2019<sup>7</sup> Źródło finansowania: bd</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii alirokumabem i ewolokumabem <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> CENTRAL, Medline, clinicaltrials.gov oraz doniesienia konferencyjne opublikowane w formie prezentacji (data odcięcia: 13.03.2018)</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z dyslipidemią i/lub z chorobą miążdżycową układu sercowo-naczyniowego (ASCVD) <b>Porównane interwencje:</b> inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab,) w porównaniu do placebo lub innych terapii obniżających poziom lipidów <b>Punkty końcowe:</b> pierwszorzędowe dotyczące skuteczności: zgon z dowolnej przyczyny, zawał serca, udar niedokrwienno; pierwszorzędowe dotyczące bezpieczeństwa: przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zaburzenia poznawcze, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, rabdomioliza <b>Metodyka badań:</b> opublikowane, randomizowane, kontrolowane próby kliniczne 2 lub 3 fazy dotyczące porównania alirokumabu lub ewolokumabu z placebo i/lub innymi LLT, bez względu na czas obserwacji i wielkość włączonej populacji</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 39 RCT, w których udział wzięło 66 478 pacjentów, z pośród których 14 639 leczonych było alirokumabem w ramach 22 RCT (w tym w badaniu ODYSSEYOUTCOMES). Średni ważony okres obserwacji wyniósł 3,1 lat w badaniach alirokumabu. <b>Kluczowe wyniki:</b> Stosowanie alirokumabu ale ewolokumabu wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z kontrolą. Stosowanie alirokumabu wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zawału serca, niedokrwienno udaru mózgu, rewaskularyzacji wieńcowej i niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy alirokumabem a kontrolą w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz niewydolności serca wymagającej hospitalizacji. W zakresie bezpieczeństwa terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem a kontrolą w ryzyku wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami poznawczymi, podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych, reakcji alergicznych, udaru krwotocznego, rabdomiolizy i cukrzycy, u pacjentów którzy jej wcześniej nie mieli. Wykazano istotnie większe ryzyko miejscowych reakcji alergicznych w miejscu podania alirokumabu w porównaniu z kontrolą. <b>Wnioski:</b> stosowanie inhibitorów PCSK9 w populacji pacjentów z hiperlipidemią lub ASCVD znacznie zmniejsza ryzyko zawału serca, udaru niedokrwienno i rewaskularyzacji wieńcowej. Alirokumab jest skuteczny w zapobieganiu zgonom z jakiegokolwiek przyczyny. Profil bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9 nie budzi zastrzeżeń.</p>	<p>10/11 pkt. Przeгляд wysokiej jakości</p>

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań alirokumabu stosowanego w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytym świeżym zawale serca oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ściśle odpowiadającej kryteriom włączenia (porównaj Tab. 2 w rozdziale 3.2) wobec czego do przeglądu włączono badanie dotyczące szerszej populacji tj. pacjentów z hipercholesterolemią po ostrym zespole wieńcowym (ACS, ang. *acute coronary syndrome*) intensywnie leczonych statynami ██████████

Do dnia 28.10.2019 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedno badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo, stosowanego w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po zespole wieńcowym przeżytym do 12 mies. przed włączeniem do badania tj. zawale serca lub niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji (ODYSSEY OUTCOMES). Badanie ODYSSEY OUTCOMES stanowiło jedno z kilkunastu badań programu klinicznego ODYSSEY, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu w różnych populacjach pacjentów.<sup>8</sup> Do przeglądu włączono 5 pełnotekstowych artykułów, opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych, odnoszących się do:

- Schwartz 2018<sup>9</sup> - metodologii badania ODYSSEY OUTCOMES, skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w ogólnej populacji pacjentów;
- Steg 2019<sup>10</sup> - skuteczności alirokumabu w populacji pacjentów kwalifikujących się do obserwacji  $\geq 3$  lata w badaniu ODYSSEY OUTCOMES ;
- Jukema 2019a<sup>11</sup> - skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w populacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES z chorobą miażdżycową tętnic w wywiadzie;
- Szarek 2019a<sup>12</sup> - wpływu alirokumabu na zdarzenia sercowo-naczyniowe nieprowadzące do zgonu (pierwsze i kolejne) w badaniu ODYSSEY OUTCOMES;
- White 2019<sup>13</sup> - wpływu alirokumabu na wystąpienie zawału mięśnia sercowego w zależności od typu wg Trzeciej Uniwersalnej Definicji zawału serca w badaniu ODYSSEY OUTCOMES;

Ponadto do przeglądu włączono dodatkowe dane od zleceniodawcy, które stanowiły 2 pełnotekstowe artykuły dotyczące dodatkowych analiz z badania ODYSSEY OUTCOMES, odnoszących się do:

- Szarek 2019b<sup>14</sup> - wpływu alirokumabu na hospitalizację (pierwszą i kolejne) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- Jukema 2019b<sup>15</sup> - wpływu alirokumabu na wystąpienie udaru mózgu w zależności od jego rodzaju;

oraz

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

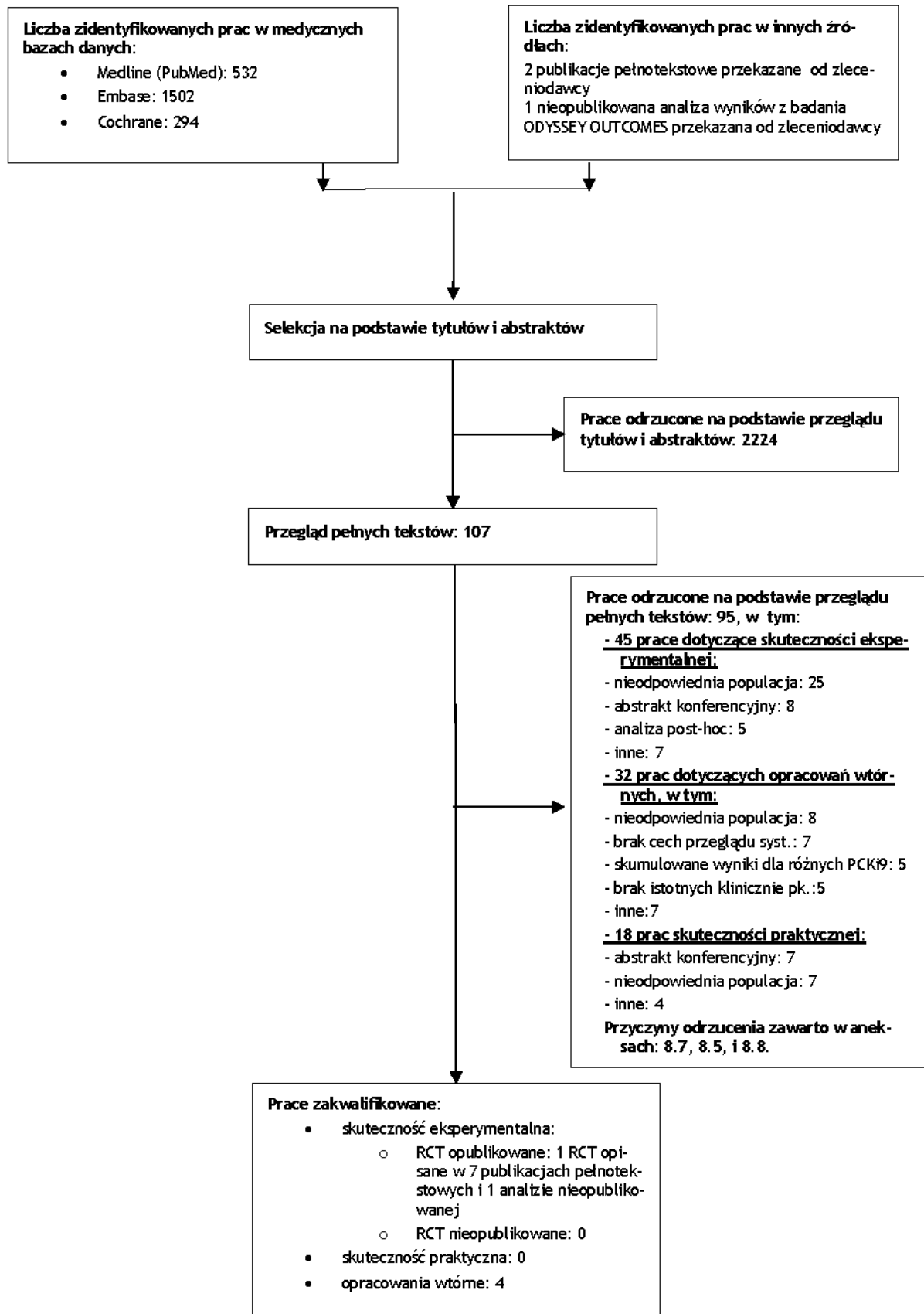
Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.6, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 1.1.

W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań efektywności praktycznej ściśle odpowiadającej kryteriom włączenia (porównaj Tab. 2) wobec czego do analizy włączono dane dotyczące szerszej populacji tj. populacji pacjentów po ACS intensywnie leczonych statynami [REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED] Jedyne odnalezione dane dotyczące skuteczności praktycznej alirokumabu w analizowanej populacji miały charakter doniesień konferencyjnych (Parhofer 2018<sup>26</sup>, Von Stritzky 2018<sup>27</sup>), których wyniki omówiono w rozdziale 6.3.2.

Badania efektywności praktycznej wykluczone z analizy wraz z powodem odrzucenia zestawiono w aneksie 8.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA)<sup>17</sup>.



## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia alirokumabem w porównaniu z placebo w populacji pacjentów po zespole wieńcowym (zawale serca lub niestabilnej dławicy piersiowej) i z hipercholesterolemią pomimo intensywnej terapii statynami (badanie ODYSSEY OUTCOMES<sup>9,10,11,12,13,14,15,16</sup>).

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównano skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu 75/150 mg w co dwutygodniowym (Q2W) wstrzyknięciu podskórnym z placebo.<sup>9</sup>

Przed randomizacją do badania przeprowadzono fazę wdrożenia trwającą od 2 do 16 tyg., podczas której zakwalifikowani pacjenci byli uczeni wstrzyknięć podskórnych leku. Ponadto był to okres, który umożliwił osiągnięcie stanu równowagi metabolicznej po ACS oraz osiągnięcie stabilnego poziomu terapii hipolipemizującej. Po co najmniej 2-tygodniowym okresie stabilnego leczenia hipolipemizującego pacjentom pobierano krew w celu określenia, czy spełnione jest co najmniej jedno z kryteriów włączenia dotyczące poziomu lipoprotein.<sup>9</sup>

Do badania ODYSSEY OUTCOMES zrandomizowano 18 924 pacjentów, których losowo przydzielono do jednej z grup - 9462 pacjentów do grupy przyjmującej alirokumab oraz 9462 do grupy otrzymującej placebo. Pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce początkowej 75 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C po 1 miesiącu od randomizacji wynosił  $\geq 50$  mg/dl wówczas, przy zachowaniu zaślepienia, zwiększano dawkowanie alirokumabu do 150 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C  $< 50$  mg/dl nie zmieniano dawkowania. Po stwierdzeniu poziomu LDL-C  $< 15$  mg/dl w 2 kolejnych pomiarach zaprzestawano leczenia alirokumabem i w sposób zaślepiony zmieniano przypisane podczas randomizacji leczenie na placebo (ang. *switch*) w dalszej części badania. W trakcie badania u 730 pacjentów z grupy alirokumabu stwierdzono poziom LDL-C  $< 15$  mg/dl co wiązało się ze zmianą leczenia na placebo.<sup>9</sup> W badaniu ODYSSEY OUTCOMES pacjenci przyjmowali wysokie dawki statyn (opisane szczegółowo w rozdziale 4.2.1.4).

Badanie ODYSSEY OUTCOMES było badaniem o zasięgu globalnym, które przeprowadzono w 1315 ośrodkach na świecie. Badanie przeprowadzono m.in. w ośrodkach w Polsce, w których włączono 962 pacjentów (17% populacji z podgrupy pacjentów pochodzących z Europy Środkowo-Wschodniej). Mediana okresu obserwacji wyniosła 2,8 roku. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z przyczyn innych niż zgon wyniósł 14,2% w grupie alirokumabu i 15,8% w grupie placebo. Uwzględniając zgony badanie przedwcześnie zakończyło 17,7% i 19,3% odpowiednio w grupie alirokumabu i placebo (Tab. 8).<sup>9</sup>

W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza *Intention-To-Treat*, ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Ostateczną analizę danych z badania przeprowadzono gdy u 1613 pacjentów wystąpił co najmniej raz pierwszorzędowy punkt końcowy lub 24 miesiącach po dacie włączenia ostatniego pacjenta, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze. Jeżeli stwierdzono istotną statystycznie różnicę w ryzyku wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie alirokumabu względem placebo zastosowano model hierarchiczny testowania hipotez dla drugorzędowych punktów końcowych wg ustalonej wcześniej kolejności. Hierarchiczną analizę przerywano po wystąpieniu pierwszej wartości p-value, wskazującej na nieistotną różnicę pomiędzy grupami. Według protokołu badania nie

dokonywano dalszych korekt w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych lub analiz w podgrupach, dla których wartości p-value podano wyłączenie w celu opisowym (p-value nominalne).<sup>9</sup>

Tab. 6. Charakterystyka badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych zawale serca.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
ODYSSEY OUTCOMES <sup>9</sup>	1315 ośrodków w 57 krajach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, Australii, Azji i Afryce	18 924	mediana 2,8 roku (IQR 2,3-3,4)	Pacjenci w wieku minimum 40 lat z ostrym zespołem wieńcowym w czasie od 1 do 12 miesięcy	alirokumab 75/150 mg w co dwutygodniowym (Q2W) wstrzyknięciu podskórnym (9462)*	placebo w co dwutygodniowym wstrzyknięciu (Q2W) podskórnym (9462)*	1343 (14,2%) w ramieniu alirokumabu 1496 (15,8%) w ramieniu placebo	wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione

\* w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia: N= 9451 w grupie alirokumabu i N=9443 w grupie placebo.

Tab. 7. Charakterystyka badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych zawale serca – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
ODYSSEY OUTCOMES	IIA	Opisane	Tak	<i>Superiority</i>	ITT	Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

Tab. 8. Odsetek pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu ODYSSEY OUTCOMES, włączonym do opracowania.

Przyczyna przerwania udziału w badaniu	alirokumab 75/150 mg Q2W N=9462; n (%)	Placebo N=9462; n (%)
Zdarzenia niepożądane	362 (3,8)	347 (3,7)
Niestosowanie się do protokołu badania	454 (4,8)	529 (5,6)
Inne, w tym:	520 (5,5)	611 (6,5)
decyzja lekarza	62 (0,7)	77 (0,8)
zamknięcie ośrodka/decyzja sponsora badania	3 (0)	1 (0)
przeprowadzka pacjenta	104 (1,1)	139 (1,5)
wycofanie zgody na udział w badaniu	91 (1)	118 (1,2)
związane ze sposobem podawania leku	105 (1,1)	96 (1)
utrata z obserwacji	15 (0,2)	17 (0,2)
pozostałe	140 (1,5)	163 (1,7)
bd	7 (0,1)	9 (0,1)
<b>SUMA</b>	<b>1343 (14,2)</b>	<b>1496 (15,8)</b>
zgon	334 (3,5)	329 (3,5)
<b>SUMA z uwzględnieniem zgonów</b>	<b>1677 (17,7)</b>	<b>1825 (19,3)</b>

#### 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Wiarygodność zakwalifikowanych badań oceniono przeprowadzając analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook)<sup>3</sup>.

Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu ODYSSEY OUTCOMES przedstawiono w Tab. 9 i Tab. 10. Badanie ODYSSEY OUTCOMES było poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją, charakteryzującą się niskim ryzykiem błędu systematycznego dla wszystkich ocenianych, kluczowych domen. Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w podręczniku Cochrane przedstawiono w aneksie 8.3.



Tab. 9. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
ODYSSEY OUTCOMES <sup>9</sup>	losowa randomizacja w stosunku 1:1 ze względu na kraj pochodzenia*	Centralny proces randomizacji z wykorzystaniem systemu IRVS lub IWRS	Badanie podwójnie zaślepienie. Sponsorzy uczestniczyli w wyborze krajów pochodzenia pacjentów, monitorowaniu badań oraz nadzorowaniu gromadzonych danych.	Instytut Badań Klinicznych Duke'a prowadził zaślepienie oceny punktów końcowych.	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

\*614 pacjentów z Chin poddano randomizacji po 4 latach od głównej randomizacji

Tab. 10. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ODYSSEY OUTCOMES	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania ODYSSEY OUTCOMES włączano pacjentów w wieku  $\geq 40$  lat, którzy byli hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego, który wystąpił w ciągu 1-12 mies. przed randomizacją do badania. Jednocześnie u pacjentów był niedostatecznie kontrolowany poziom lipidów pomimo stosowania atorwastatyny lub rosuwastatyny zdefiniowany jako poziom LDL-C  $\geq 70$  mg/dl lub nie-HDL-C  $\geq 100$  mg/dl lub apoB  $\geq 80$  mg/dl mierzony po min. 2 tygodniach stabilnego leczenia statynami. W przypadku nietolerancji lub innych wskazań zdrowotnych (np. zaawansowany wiek, niski wskaźnik BMI lub z innych przyczyn) dawka atorwastatyny lub rosuwastatyny mogła być zmniejszona przez badacza. Protokół badania dopuszczał włączenie pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję na najniższą zarejestrowaną dawkę atorwastatyny lub rosuwastatyny pod warunkiem, że spełnione były pozostałe kryteria włączenia i chorzy byli na innej terapii hipolipemizującej przez co najmniej 4 tyg. przed kwalifikacją do badania.<sup>9</sup>

Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia do badania ODYSSEY OUTCOMES zestawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu ODYSSEY OUTCOMES.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ODYSSEY OUTCOMES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 40</math> lat</li> <li>- hospitalizacja z powodu ACS (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa) 1-12 mies. przed randomizacją</li> <li>- LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl lub nie-HDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl lub apoB <math>\geq 80</math> mg/dl mierzone po min. 2 tygodniach stabilnego leczenia atorwastatyną 80 mg/dobę, rosuwastatyną 20-40 mg/dobę lub maksymalną tolerowaną dawką jednej z ww. statyn w tym brak leczenia statynami w przypadku występowania niedopuszczalnych skutków ubocznych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>&lt; 40</math> lat</li> <li>- ACS które wystąpiło później niż 12 mies. i wcześniej niż 1 mies. przed randomizacją</li> <li>- brak stabilnej terapii modyfikującej poziom lipidów przez co najmniej 2 tyg. przed randomizacją</li> <li>- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze</li> <li>- zastoinowa niewydolność serca w III lub IV klasie wg NYHA pomimo leczenia lub frakcja wyrzutowa Lewej komory <math>&lt; 25\%</math></li> <li>- udar krwotoczny w wywiadzie</li> <li>- trójglicerydy na czczo <math>&gt; 400</math> mg/dl</li> <li>- nawrót ACS w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</li> <li>- procedura rewaskularyzacji wieńcowej przeprowadzona w ciągu 2 tyg. przed randomizacją lub zaplanowana po randomizacji</li> <li>- aktywność transaminaz wątrobowych ponad 3x powyżej górnej granicy normy</li> <li>- zapalenie wątroby typu B lub C</li> <li>- poziom kinazy kreatyniny ponad 3x powyżej górnej granicy normy</li> <li>- szacowana filtracja kłębuszkowa <math>&lt; 30</math> mL/(min 1,73m<sup>2</sup>)</li> <li>- ciąża</li> <li>- stosowanie fibratów innych niż fenofibat lub kwas fenofibrynowy</li> </ul>

ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*)

### 4.2.1.4 Opis populacji

Do badana ODYSSEY OUTCOMES włączono pacjentów w wieku średnio ok. 59 lat. Około 80% populacji stanowiły osoby rasy białej. Zdiagnozowany ACS, który wystąpił w okresie 1-12 mies. przed randomizacją, stanowił zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST

(48%), zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (35%) oraz niestabilna dławica piersiowa (17%). U około 72% pacjentów wykonano przezskórną interwencję wieńcową lub bypass z powodu ACS kwalifikującego do udziału w badaniu. Mediana czasu od zdiagnozowania ACS do włączenia do badania wyniosła 2,6 miesiąca. Wśród włączonych pacjentów najczęściej występującymi schorzeniami w wywiadzie było nadciśnienie (66%), cukrzyca (29%) oraz przebyty wcześniej zawał serca (19%). Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do badania ODYSSEY OUTCOMES zawarto w Tab. 12.

Średnie wyjściowe poziomy LDL-C, nie-HDL-C oraz ApoB w populacji włączonej do badania ODYSSEY OUTCOMES wyniosły odpowiednio 92 mg/dl, 122 mg/dl oraz 83 mg/dl. Wyjściowy poziom pozostałych parametrów lipidowych w populacji włączonej do badania ODYSSEY OUTCOMES zawarto w Tab. 13.

Leki stosowane przez pacjentów w momencie włączenia do badania ODYSSEY OUTCOMES zawarto w Tab. 14. Większość pacjentów (ok. 89%) stosowało intensywne leczenie atorwastatyną/rosuwastatyną, natomiast około 9% ww. statyny w niskich i umiarkowanych dawkach. Pacjenci leczeni ezetymibem lub innymi statynami stanowili odpowiednio około 3% i <1%.


Tab. 12. Charakterystyka pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES, włączonego do opracowania.

Parametr	Alirokumab 75/150 mg Q2W N=9462	Placebo N=9462
Wiek, średnia (SD)	58,5 (±9,3)	58,6 (±9,4)
Płeć żeńska, n (%)	2390 (25,3)	2372 (25,1)
Rasa, n(%)	Biała	7500 (79,3)
	Azjatycka	1251 (13,2)
	Czarna	235 (2,5)
Pochodzenie, n (%)	Europa środkowo-wschodnia	2719 (28,7)
	Europa Zachodnia	2084 (22,0)
	Kanada i Stany Zjednoczone	1435 (15,2)
	Ameryka Łacińska	1293 (13,7)
	Azja	1150 (12,2)
choroby w wywiadzie przed wystąpieniem ACS, n(%)	cukrzyca	2693 (28,5)
	nałóg tytoniowy	2282 (24,1)
	przedwczesne zachorowania na zespół wieńcowy serca w rodzinie	3408 (36,0)
	zawał mięśnia sercowego	1790 (18,9)
	przezskórną interwencję wieńcową	1626 (17,2)
	pomostowanie tętnic wieńcowych	521 (5,5)
	wylew	306 (3,2)

Parametr		Alirokumab 75/150 mg Q2W N=9462	Placebo N=9462
	choroba tętnic obwodowych	373 (3,9)	386 (4,1)
	zastoinowa niewydolność serca	1365 (14,1)	1449 (15,3)
Zdiagnozowany rodzaj ACS, n (%)	zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST	3301 (34,9)	3235 (34,2)
	zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST	4574 (48,3)	4601 (48,6)
	niestabilna dławica piersiowa	1568 (16,6)	1614 (17,1)
	bd	19 (<0,1)	12 (<0,1)
Przezkórna interwencja wieńcowa lub bypass n (%)		6798 (71,8)	6979 (72,7)
Czas od zdiagnozowania ostrego zespołu wieńcowego do randomizacji, mies., mediana (IQR)		2,6 (1,7-4,4)	2,6 (1,7-4,3)
BMI, średnia (SD)		28,5 (±4,9)	28,5 (±4,8)

Tab. 13. Wyjściowe parametry lipidowe pacjentów zakwalifikowanych do badania ODYSSEY OUTCOMES.

Parametry lipidowe, mg/dl		Alirokumab 75/150 mg Q2W N=9462	Placebo N=9462
LDL-C	średnia (SD)	92 (±31)	92 (±31)
	mediana (IQR)	87 (73-104)	87 (73-104)
nie-HDL-C	średnia (SD)	122 (±35)	123 (±36)
	mediana (IQR)	115 (99-136)	115 (99-137)
ApoB	średnia (SD)	83 (±21)	83 (±22)
	mediana (IQR)	79 (69-93)	80 (69-93)
HDL-C, mediana (IQR)		43 (37-50)	42 (36-50)
ApoA1, mediana (IQR)		131 (118-148)	132 (117-147)
Triglicerydy, mediana (IQR)		129 (94-181)	129 (95-183)
Lp(a), mediana (IQR)		21 (7-59)	22 (7-60)

IQR - interquartile range

Tab. 14. Leki stosowane przez pacjentów w momencie randomizacji do badania ODYSSEY OUTCOMES.

Rodzaj terapii	Alirokumab 75/150 mg Q2W N=9462; n (%)	Placebo N=9462; n (%)
<b>Terapia hipolipemizująca</b>		
Atorwastatyna/rosuwastatyna w wysokich dawkach	8380 (88,6)	8431 (89,1)
Atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg	2607 (27,6)	2572 (27,2)
Atorwastatyna 40 mg lub rosuwastatyna 20 mg	5773 (61,0)	5859 (61,9)
Atorwastatyna/rosuwastatyna w niskich lub umiarkowanych dawkach	830 (8,8)	777 (8,2)
Inne statyny	19 (0,2)	27 (0,3)
Bez statyn	227 (2,4)	233 (2,5)
Ezetymib	269 (2,8)	285 (3,0)



#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ODYSSEY OUTCOMES był złożony punkt końcowy dotyczący poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiovascular event*), zdefiniowany jako: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno niezakończony lub zakończony zgonem lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano inne złożone punkty końcowe dotyczące: jakichkolwiek zdarzeń związanych z chorobą niedokrwienno serca, poważnej choroby niedokrwiennej serca, jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto w badaniu oceniano zgon w zależności od przyczyny oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniu oceniano także poziom parametrów lipidowych i bezpieczeństwo.<sup>9</sup>

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES poziom LDL-C oznaczano za pomocą formuły Friedewalda, która jest zalecana w aktualnych wytycznych ESC/EAS<sup>18</sup>. W przypadku występowania poziomu triglicerydów > 400 mg/dl przeprowadzano pomiar bezpośredni metodą ultrawiwiania (ang. *B-quantification*).<sup>9</sup>

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych w badaniu zakwalifikowanym do analizy przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ODYSSEY OUTCOMES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- złożony punkt końcowy: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno niezakończony lub zakończony zgonem lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwienno serca tj. zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwienno;</li> <li>- poważne zdarzenie niedokrwienne serca (zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem);</li> <li>- jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienno niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwienno);</li> <li>- złożony punkt końcowy: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niedokrwienno niezakończony zgonem;</li> <li>- zgon z powodu choroby wieńcowej;</li> <li>- zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych;</li> <li>- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>- poszczególne zdarzenia złożonych punktów końcowych;</li> <li>- parametry lipidowe;</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul>

## 4.3 Analiza skuteczności

Dane dotyczące skuteczności alirokumabu w porównaniu z placebo pochodzą z jednego badania dotyczącego populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych ostrym zespole wieńcowym tj. zawale serca lub niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji (ODYSSEY OUTCOMES). Skuteczność przedstawiono w ogólnej populacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES oraz w predefiniowanych podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom LDL-C ( $\leq 80$  mg/dl, od 80 do  $< 100$  mg/dl oraz  $\geq 100$  mg/dl) oraz stopień obciążenia miażdżycą tętnic innych niż wieńcowe (stwierdzoną w jednym, dwóch lub trzech łożyskach naczyniowych).

### 4.3.1 Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w ogólnej populacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES

Do badania ODYSSEY OUTCOMES zakwalifikowano 18 924 pacjentów, których losowo przydzielono do jednej z grup - 9462 pacjentów do grupy przyjmującej alirokumab oraz 9462 do grupy otrzymującej placebo. Pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce początkowej 75 mg Q2W zwiększanej do 150 mg Q2W. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2,8 roku.

#### 4.3.1.1 Pierwszorzędowy punkt końcowy - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES pierwszorzędowym punktem końcowym było występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zdefiniowanych jako: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwiennoudar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji.

Skumulowana częstość wystąpienia MACE była istotnie mniejsza w grupie pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu z grupą placebo (HR=0,85; 95% CI: 0,78-0,93;  $p<0,001$ , Tab. 17; Ryc. 2). Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia MACE po 4 latach obserwacji wyniosło 12,5% w grupie alirokumabu i 14,5% w grupie placebo.<sup>9</sup> Według predefiniowanej analizy dotyczącej skuteczności leczenia alirokumabem w porównaniu z placebo w zależności od czasu obserwacji wykazano, że w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji redukcja ryzyka wystąpienia MACE była taka sama jak w grupie placebo (HR=0,94; 95% CI: 0,83-1,08;  $p=0,38$ ) natomiast po 1 roku obserwacji była istotnie większa (HR=0,77; 95% CI: 0,69-0,87;  $p<0,001$ ).<sup>10</sup>

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono analizę w predefiniowanych wyodrębnionych podgrupach (wiek, płeć, rasa, region pochodzenia, indeksowany rodzaj ostrego zespołu wieńcowego, czas do randomizacji, intensywność leczenia statynami, wyjściowy poziom LDL-C, nie-HDL-C, ApoB, hs-CRP). Nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami co wskazuje, że przewaga alirokumabu względem placebo dotyczyła całej analizowanej populacji niezależnie od występowania testowanych zmiennych (Ryc. 3). Ponadto w podgrupie pacjentów pochodzących z Europy Środkowo-

Wschodniej, której 17% stanowili obywatele Polski, skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w zapobieganiu MACE była zbliżona jak w ogólnej populacji badania i bliska istotności statystycznej (HR=0,84; 95% CI: 0,70; 1,01; porównaj Ryc. 3 poniżej).

Tab. 17. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: poważne zdarzenia sercowo naczyniowe (MACE)<sup>†</sup>.

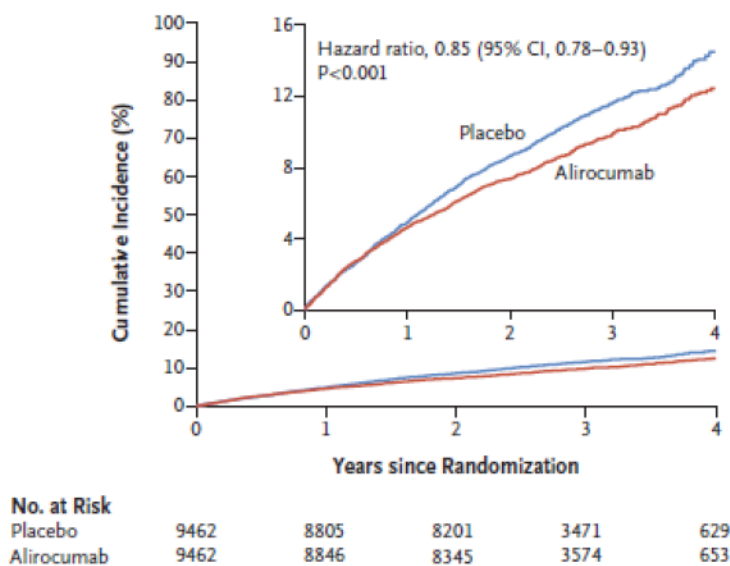
Alirokumab			Placebo			p-value	HR* (95% CI) p-value*	RD <sup>‡</sup> [%] (95% CI) p-value	NNT <sup>‡</sup> (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
903	9462	9,5%	1052	9462	11,1%	<0,001	0,85 (0,78-0,93) <0,001	-1,57 (-2,44; -0,71) p<0,001	64 (41; 141)

<sup>†</sup> zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwienny udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji

\* na podstawie publikacji źródłowych badania ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018)

<sup>‡</sup> oszacowanie własne

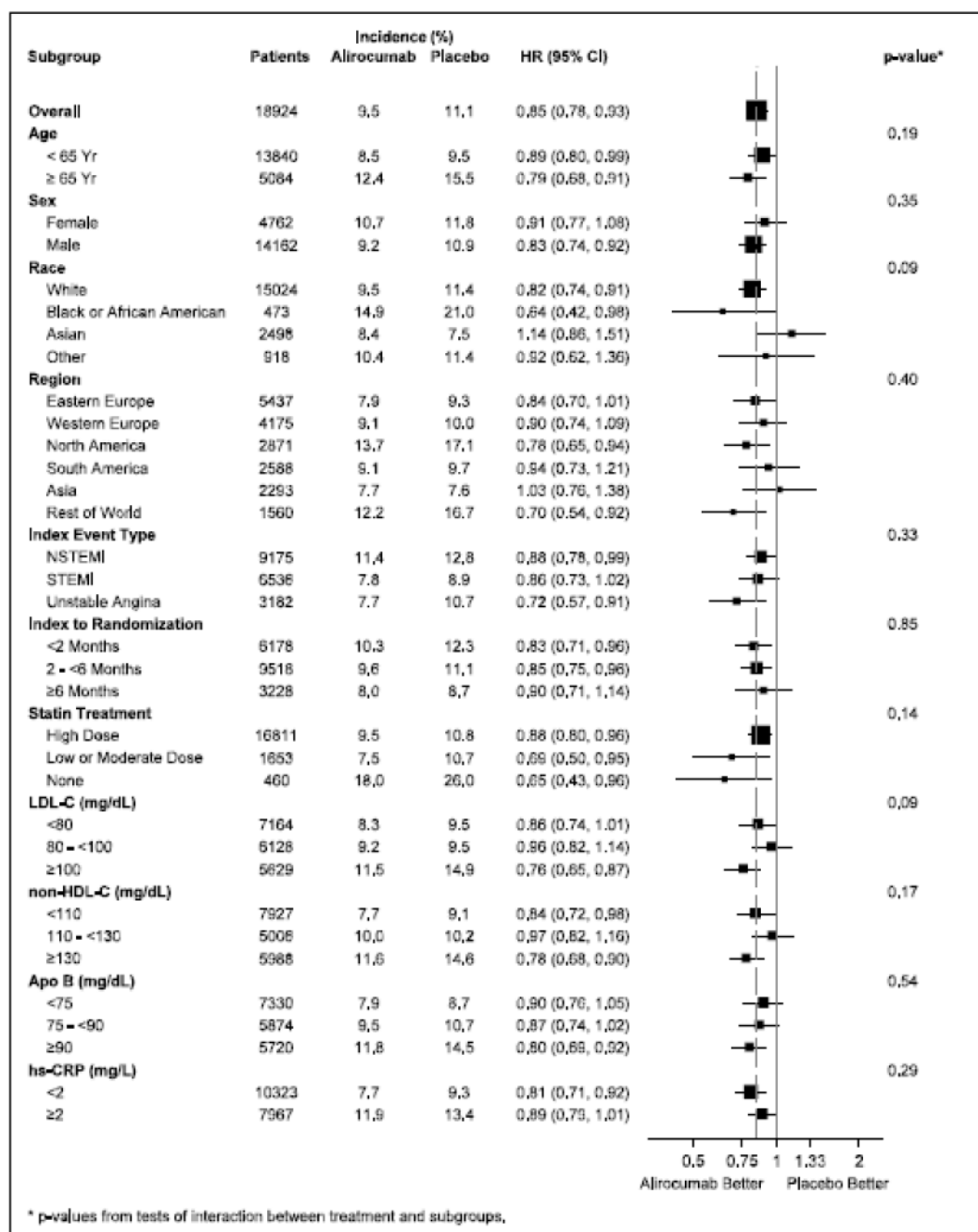
Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)<sup>†</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).



<sup>†</sup> zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwienny udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji



Ryc. 3. Analiza w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego MACE w badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla porównania alirokumabu z placebo oraz wartości p-value dla interakcji (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).



#### 4.3.1.2 Główne drugorzędowe punkty końcowe

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES jako główne drugorzędowe punkty końcowe oceniano wpływ leczenia alirokumabem w porównaniu z placebo w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz zgonom z jakiegokolwiek przyczyny (Tab. 18). Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonych punktów końcowych, dotyczących:

- jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca (HR=0,88; 95% CI: 0,81-0,95, p=0,001; Ryc. 4);
- poważnego zdarzenia niedokrwiennego serca (HR=0,88; 95% CI:0,80-0,96; p=0,006; Ryc. 5);
- jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,87; 95% CI: 0,81-0,94; p<0,001; Ryc. 6);
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niedokrwiennego niezakończony zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,79-0,93; p<0,001; Ryc. 7),
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,85; 95% CI: 0,73-0,98; nominalne p=0,03, Ryc. 10).

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą alirokumabu a placebo w zapobieganiu zgonom z powodu choroby wieńcowej (Ryc. 8) oraz zgonom z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego (Ryc. 9).

Zgodnie z planem statystycznym w badaniu ODYSSEY OUTCOMES zastosowano hierarchiczną analizę dla drugorzędowych punktów końcowych wg ustalonej wcześniej kolejności. Po stwierdzeniu pierwszej nieistotnej wartości p-value analizę przerywano dla kolejnych punktów końcowych. Ponieważ dla punktu końcowego zgon z powodu choroby wieńcowej stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy grupami, dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie obliczano wartości p-value. Zgodnie z protokołem badania w każdym innym przypadku wartość p-value szacowano wyłącznie dla celów opisowych (p-value nominalne).

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES mediana obserwacji wyniosła 2,8 roku przy czym 8242 (44% pacjentów włączonych do badania) zrandomizowano co najmniej 3 lata przed planowanym zakończeniem badania natomiast 10 682 pacjentów w okresie krótszym niż 3 lata.<sup>10</sup> Tym samym 8242 pacjentów było obserwowanych przez 3-5 lat. Efekt stosowania alirokumabu w porównaniu z placebo w zmniejszaniu ryzyka względnego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny był większy w podgrupie pacjentów zrandomizowanych do badania  $\geq 3$  lata przed jego zakończeniem (HR=0,78; 95% CI: 0,65-0,94; nominalne p=0,01, Ryc. 11, B) w porównaniu z ogólną populacją pacjentów (HR=0,85; 95% CI:0,73-0,98; nominalne p=0,03, Ryc. 11, A). W przypadku pacjentów kwalifikujących się do  $< 3$  lat obserwacji skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w redukcji ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny była nieistotna statystycznie (HR=0,96; 95% CI: 0,76-1,21; nominalne p=0,71).<sup>10</sup>

Tab. 18. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: główne drugorzędowe punkty końcowe.

Punkt końcowy	Alirokumab			Placebo			p-value	HR* (95% CI) p-value	RD [%]†† (95% CI) p-value	NNT†† (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
jakikolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca <sup>†</sup>	1199	9462	12,7	1349	9462	14,3	0,001	0,88 (0,81-0,95) p=0,001	-1,59 (-2,56; -0,61) p=0,001	63 (39; 163)
poważne zdarzenie niedokrwienne serca <sup>‡</sup>	793	9462	8,4	899	9462	9,5	0,007	0,88 (0,80-0,96) p=0,006	-1,12 (-1,93; -0,31) p=0,007	89 (52; 325)
jakikolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe <sup>§</sup>	1301	9462	13,7	1474	9462	15,6	<0,001	0,87 (0,81-0,94) p<0,001	-1,83 (-2,84; -0,82) p<0,001	55 (35; 122)
zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienno niezakończony zgonem	973	9462	10,3	1126	9462	11,9	<0,001	0,86 (0,79-0,93) p<0,001	-1,62 (-2,51; -0,72) p<0,001	62 (40; 138)
zgon z powodu choroby wieńcowej	205	9462	2,2	222	9462	2,3	0,405	0,92 (0,76-1,11) p=0,38	-	-
zgon z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego	240	9462	2,5	271	9462	2,9	0,164	0,88 (0,74-1,05)	-	-
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	334	9462	3,5	392	9462	4,1	0,028	0,85 (0,73-0,98) 0,03 <sup>^</sup>	-0,61 (-1,16; -0,07) p=0,03	163 (86; 1522)

<sup>†</sup> zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

<sup>‡</sup> zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;

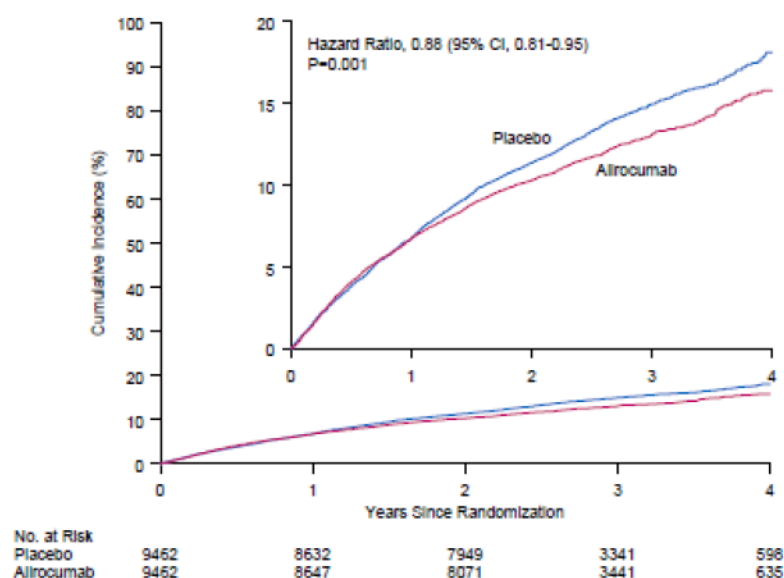
<sup>§</sup> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienno niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

\* na podstawie publikacji źródłowych badania ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018<sup>9</sup>); zgodnie z planem statystycznym badania ODYSSEY OUTCOMES dla drugorzędowych punktów końcowych zastosowano hierarchiczną analizę, którą przerwano po zaobserwowaniu pierwszej nieistotnej wartości p-value

†† oszacowanie własne

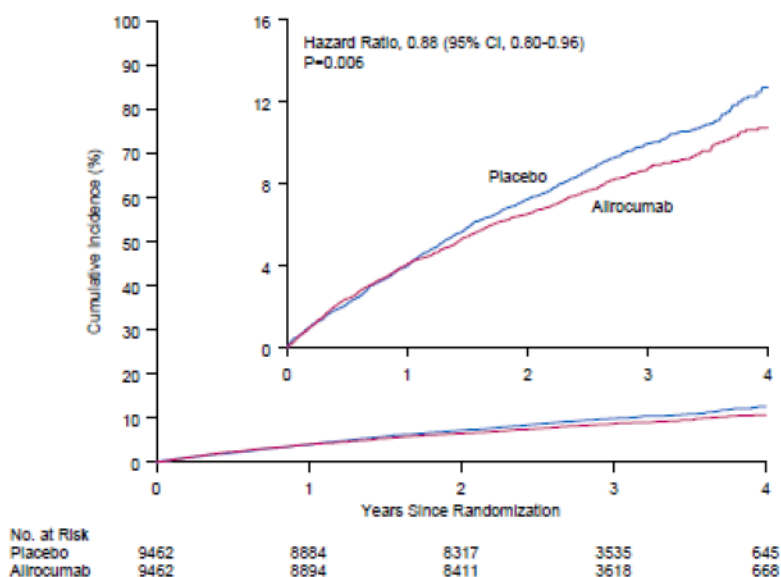
<sup>^</sup> p-value nominalne

Ryc. 4. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca<sup>†</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).



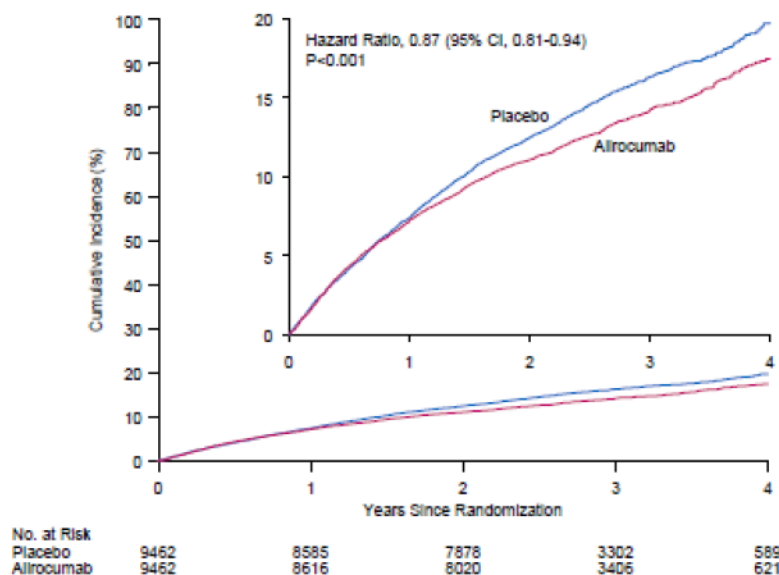
<sup>†</sup> zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem

Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia niedokrwiennego serca<sup>‡</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).



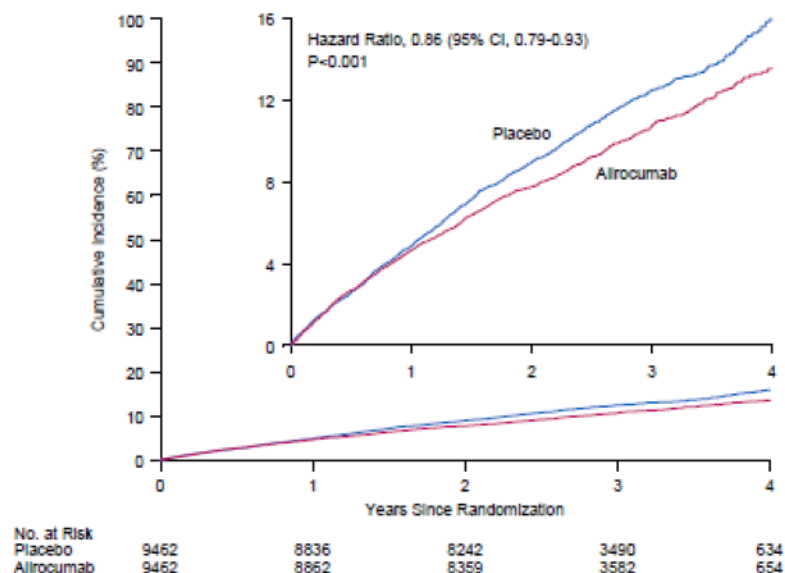
<sup>‡</sup> zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem

Ryc. 6. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego<sup>5</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).

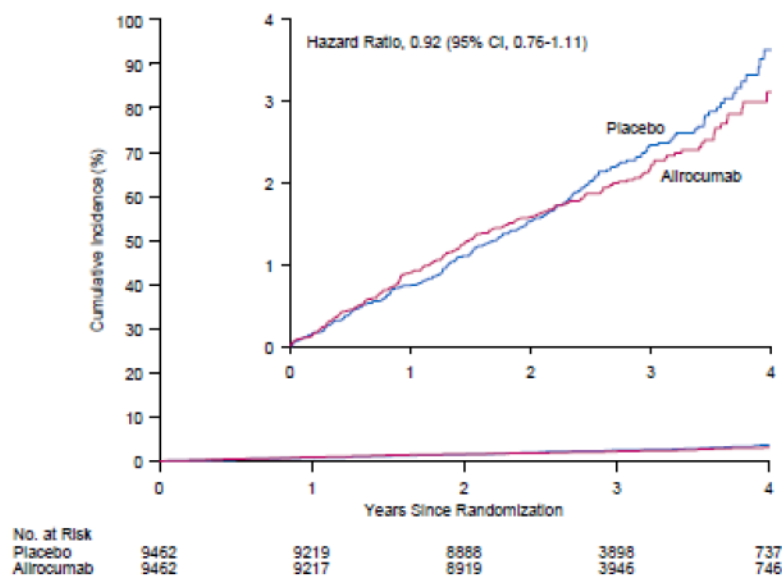


<sup>5</sup> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienny niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem

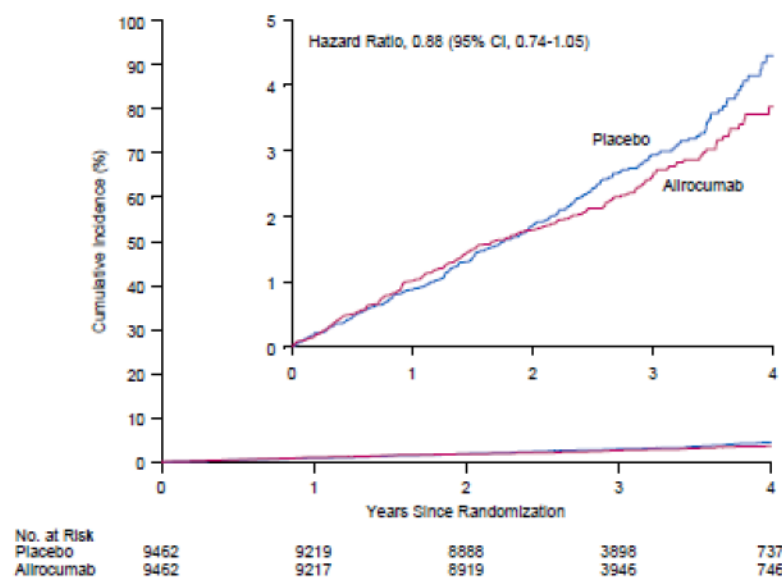
Ryc. 7. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niedokrwiennego niezakończony zgonem w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).



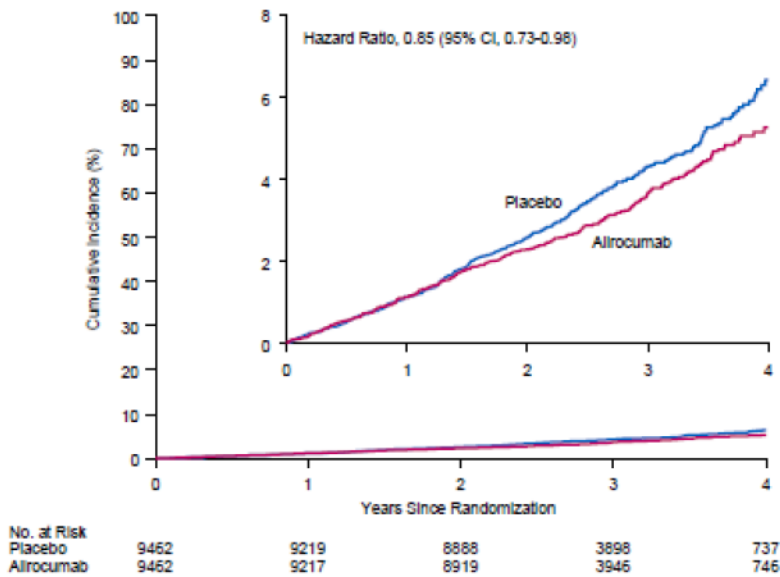
Ryc. 8. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z powodu choroby wieńcowej w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).



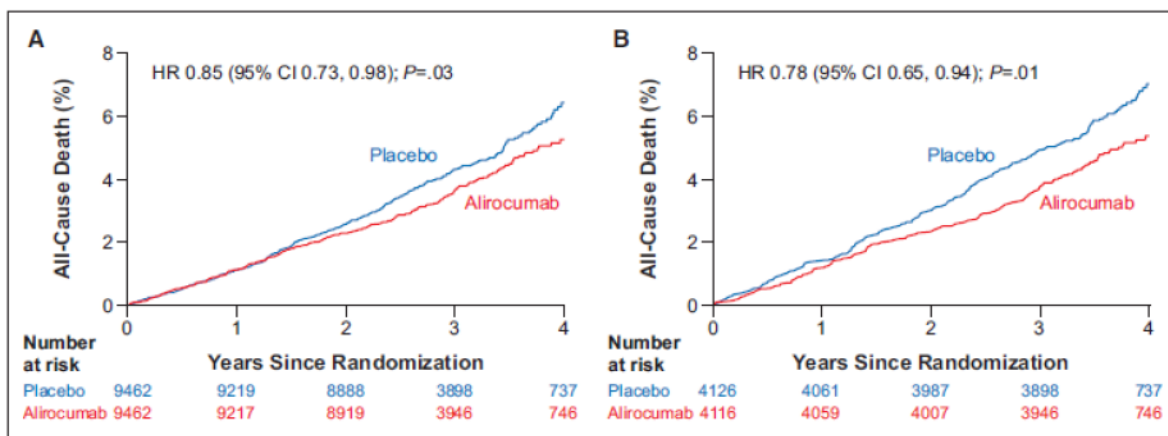
Ryc. 9. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).



Ryc. 10. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).



Ryc. 11. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w ogólnej populacji włączonej do badania (A) i pacjentów kwalifikujących się do ≥ 3-letniej obserwacji (B): alirokumab vs placebo (źródło: Steg 2019<sup>10</sup>).



#### 4.3.1.3 Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe

Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w zapobieganiu pozostałym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu ODYSSEY OUTCOMES zestawiono w Tab. 19. Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem względnym wystąpienia:

- zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,77-0,96);
- udaru niedokrwiennego (HR=0,73; 95% CI: 0,57-0,93);
- niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji (HR=0,61; 95% CI: 0,41-0,92);

- niedokrwienia wieńcowego prowadzącego do rewaskularyzacji (HR=0,88; 95% CI: 0,79-0,97).

Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo nie różniło się w zapobieganiu wystąpienia hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca oraz zgonom z przyczyny innej niż sercowo-naczyniowa.



Tab. 19. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: pozostałe drugorzędowe punkty końcowe.

Punkt końcowy	Alirokumab			Placebo			p-value	HR (95% CI) p-value*	RD [%] (95% CI) p-value	NNT <sup>†</sup> (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	626	9462	6,6	722	9462	7,6	0,007	0,86 (0,77-0,96)	-1,01 (-1,75; -0,28) p=0,007	99 (57; 355)
udar niedokrwienny	111	9462	1,2	152	9462	1,6	0,011	0,73 (0,57-0,93)	-0,43 (-0,77; -0,10) p=0,011	231 (130; 1002)
niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	37	9462	0,4	60	9462	0,6	0,019	0,61 (0,41-0,92)	-0,24 (-0,45; -0,04) p=0,019	411 (224; 2524)
niedokrwienie wieńcowe prowadzącego do rewaskularyzacji	731	9462	7,7	828	9462	8,8	0,010	0,88 (0,79-0,97)	-1,03 (-1,81; -0,24) p=0,010	98 (55; 414)
hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	176	9462	1,9	179	9462	1,9	0,872	0,98 (0,79-1,20)	-	-
zgon z przyczyny innej niż sercowo-naczyniowa**	94	9462	1,0	121	9462	1,3	0,064	0,77 (0,59-1,01) p=0,06	-	-

\* na podstawie publikacji źródłowych badania ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018<sup>9</sup>); zgodnie z planem statystycznym badania ODYSSEY OUTCOMES dla drugorzędowych punktów końcowych zastosowano hierarchiczną analizę, którą przerwano po zaobserwowaniu pierwszej nieistotnej wartości p-value (porównaj Tab. 18).

\*\* na podstawie publikacji Steg 2019<sup>10</sup>

† oszacowanie własne

#### 4.3.1.4 Średni poziom LDL-C

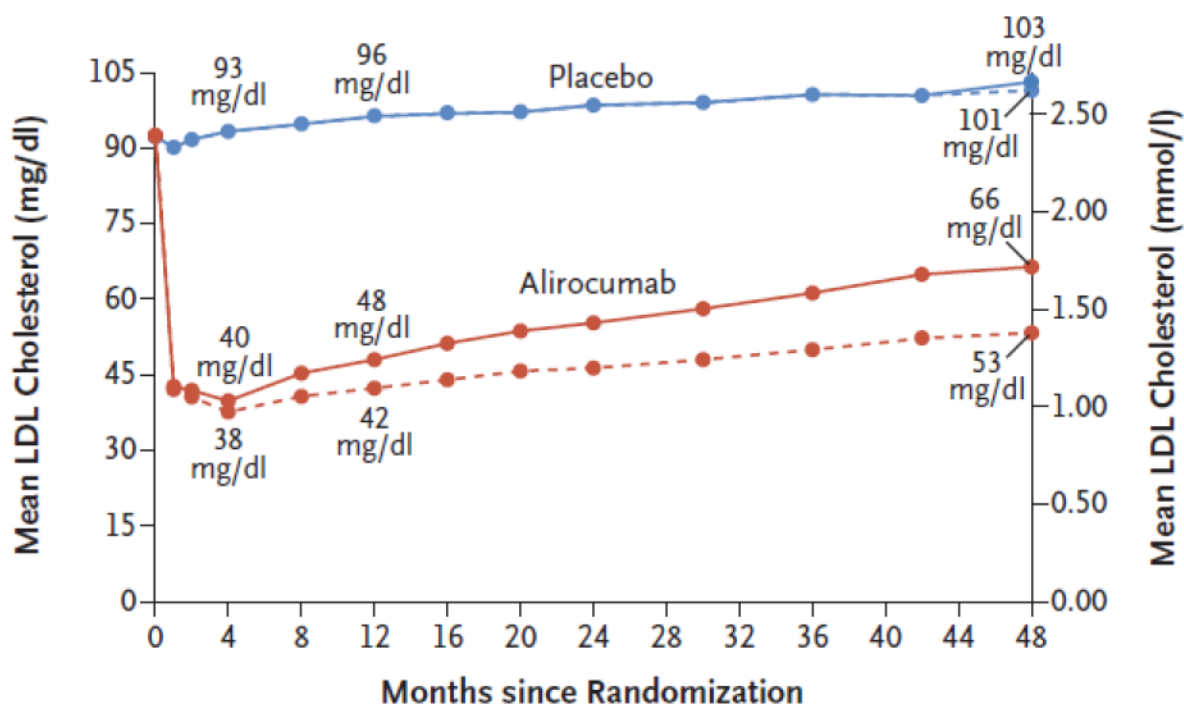
Na Ryc. 12 przedstawiono zmiany średniego poziomu LDL-C w czasie trwania leczenia (48 mies.). Wyjściowy poziom LDL-C w grupie alirokumabu i w grupie placebo wynosił 92 ( $\pm$ 31) mg/dl. Średni poziom LDL-C oceniano w dwóch populacjach: ITT oraz populacji on-treatment, która nie uwzględniała pomiarów, które otrzymano po przerwaniu udziału w badaniu pacjenta oraz dodatkowo pacjentów z grupy alirokumabu, u których zmieniono przypisane leczenie z alirokumabu na placebo. Obniżenie poziomu LDL-C zaobserwowano już po około miesiącu leczenia w grupie alirokumabu. Najniższy średni poziom LDL-C zaobserwowano w 4 mies. leczenia alirokumabem, który wyniósł w populacji ITT i on-treatment odpowiednio około 40 mg/dl i 38 mg/dl. Od 4 miesiąca w grupie alirokumabu obserwowano powolny wzrost średniej wartości LDL-C do poziomu około 66 mg/dl i 53 mg/dl odpowiednio w populacji ITT oraz on-treatment (Ryc. 12). Po 48 miesiącach leczenia średni poziom LDL-C był mniejszy w grupie alirokumabu w porównaniu z grupą placebo o średnio 37 mg/dl i 48 mg/dl odpowiednio w populacji ITT i on-treatment (Tab. 20).

Tab. 20. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo: średni poziom LDL-C w mg/dl po 4, 12 i 48 mies. terapii w badaniu ODYSSEY OUTCOMES.

Czas obserwacji	Alirokumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	średnia	SD	N	średnia	SD	N	
Populacja ITT							
4 mies.	40	bd	9462	93	bd	9462	-53 (bd)
12 mies.	48	bd	9462	96	bd	9462	-48 (bd)
48 mies.	66	bd	9462	103	bd	9462	-37 (bd)
Populacja on-treatment*							
4 mies.	38	bd	8721	93	bd	9443	-55 (bd)
12 mies.	42	bd	8721	96	bd	9443	-54 (bd)
48 mies.	53	bd	8721	101	bd	9443	-48 (bd)

\* nie uwzględnia pomiarów, które otrzymano po przerwaniu udziału w badaniu pacjenta oraz dodatkowo pacjentów z grupy alirokumabu, u których, zgodnie z protokołem badania, zmieniono przypisane leczenie z alirokumabu na placebo z powodu poziomu LDL-C < 15 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach

Ryc. 12. Średni poziom LDL-C u pacjentów z grupy alirokumabu oraz placebo w czasie trwania leczenia w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacji ITT (linie ciągłe) oraz populacji *on-treatment*\* (linie przerywane) (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).



\* nie dotyczy pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz pacjentów z grupy alirokumabu, którym, zgodnie z protokołem badania, zmieniono przypisane leczenie na placebo z powodu poziomu LDL-C < 15 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach

### 4.3.2 Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w predefiniowanych podgrupach pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES

Skuteczność alirokumabu względem placebo szczegółowo analizowano w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom LDL-C ( $\leq 80$  mg/dl, od 80 do < 100 mg/dl oraz  $\geq 100$  mg/dl) oraz stopień obciążenia chorobą naczyniową (stwierdzoną w jednym, dwóch lub trzech łożyskach naczyniowych). Analiza skuteczności w ww. podgrupach umożliwiła zidentyfikowanie populacji pacjentów, u których potencjalna korzyść ze stosowania alirokumabu jest największa.

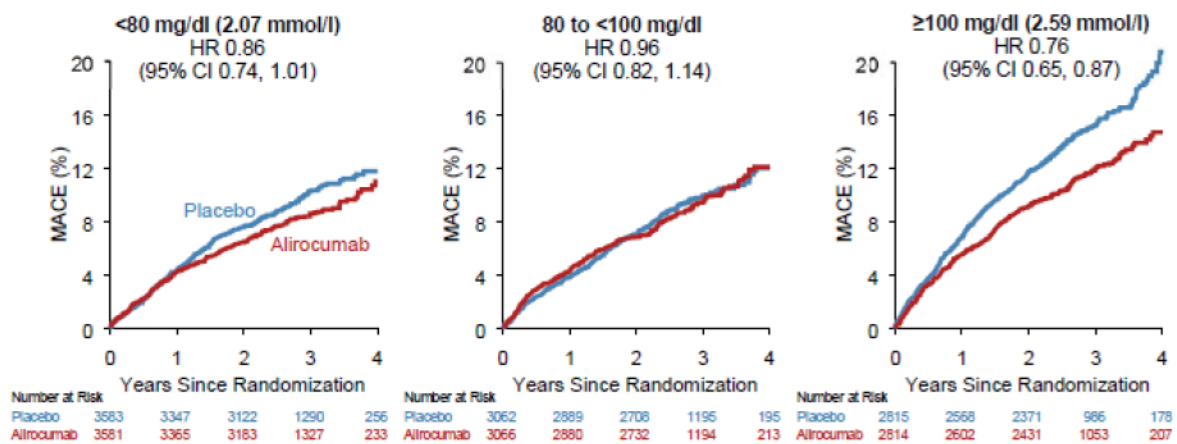
#### 4.3.2.1 Skuteczność w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C

W publikacji Schwartz 2018<sup>9</sup> przedstawiono wyniki predefiniowanej analizy w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom LDL-C. Analiza dotyczyła 7 164, 6 128 oraz 5 629 pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym odpowiednio  $\leq 80$  mg/dl, od 80 do < 100 mg/dl oraz  $\geq 100$  mg/dl. Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo nie różniło się pod względem ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego MACE w populacji pacjentów z wyjściowym LDL-C  $\leq 80$  mg/dl oraz od 80 do < 100 mg/dl. Alirokumab redukowało ryzyko względne wystąpienia MACE o 24% (95% CI: 0,65; 0,87) względem placebo w populacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C  $\geq 100$  mg/dl (Ryc. 13, Tab. 21). Nieistotna statystycznie wartość p-value dla interakcji ( $p_{\text{interakcji}}=0,09$ ) wskazywała, że efekt leczenia alirokumabem dla pierwszorzędnego punktu końcowego wyrażony

jako ryzyko względne nie różnił się istotnie pomiędzy podgrupami w zależności od wyjściowego wyjściowy poziom LDL-C. Niezaplanowana (ang. *non-prespecified*) analiza wyników z badania ODYSSEY OUTCOMES wykazała jednak, że efekt leczenia alirokumabem wyrażony jako bezwzględna redukcja ryzyka (ARR) różnił się istotnie w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C ( $p_{\text{interakcji}} < 0,001$ ), co świadczy o wpływie początkowego poziomu LDL-C na wnioskowanie w zakresie skuteczności alirokumabu w zapobieganiu MACE.

Pozostałe wyniki niezaplanowanej (ang. *non-prespecified*) analizy w ww. podgrupach pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES dla drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w poniżej.

Ryc. 13. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)<sup>†</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacjach pacjentów wyodrębnionych w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018<sup>9</sup>).



<sup>†</sup> zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwieny udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji

Tab. 21. Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE).

Wyjściowy poziom LDL-C	Alirokumab			Placebo			p-value	HR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla HR**	ARR [%] (95% CI) p-value** †	p-value dla interakcji dla ARR** †	NNT‡ (95% CI)
	n	N	%	n	N	%						
≤ 80 mg/dl	296	3566	8,3	341	3589	9,5	0,075	0,86 (0,74; 1,01)	0,09	1,3 (-0,1; 2,6)	<0,001	-
od 80 do < 100 mg/dl	283	3076	9,2	291	3063	9,5	0,686	0,96 (0,82; 1,14)		0,3 (-1,2; 1,8)		-
≥ 100 mg/dl	324	2817	11,5	420	2819	14,9	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,76 (0,65; 0,87)</b>		<b>3,4 (1,6; 5,2)</b>		<b>29 (19; 61)</b>

\* zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwienno udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji

\*\* na podstawie publikacji źródłowych badania ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018<sup>9</sup>)

† ARR i p-value dla interakcji dla ARR obliczono w ramach analizy niezaplanowanej (ang. *non-prespecified*)

‡ oszacowanie własne

Schwartz i wsp. (2018)<sup>9</sup> opisali wyniki niezaplanowanej (ang. *non-prespecified*) analizy dotyczącej skuteczności alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla głównych drugorzędowych punktów końcowych w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C. Analiza dotyczyła 7164, 6128 oraz 5629 pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym odpowiednio  $\leq 80$  mg/dl, od 80 do  $< 100$  mg/dl oraz  $\geq 100$  mg/dl. Zarówno ryzyko względne jak i bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia wszystkich głównych drugorzędowych punktów końcowych było statystycznie istotnie mniejsze z podczas stosowania alirokumabu w porównaniu z placebo w podgrupie pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C  $\geq 100$  mg/dl. Test interakcji dla analizowanych punktów końcowych wykazał istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi podgrupami wyodrębnionymi w zależności od wyjściowego LDL-C (wartość p-value dla interakcji  $< 0,05$ ) co wskazuje na wpływ wyjściowego poziomu LDL-C na efekt leczenia alirokumabem (Tab. 21).

Tab. 22. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacji pacjentów w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C.

Punkt końcowy	Wyjściowy poziom LDL-C	Alirokumab			Placebo			HR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla HR**	ARR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla ARR**	NNT <sup>†</sup> (95% CI)
		n	N	%	n	N	%					
jakikolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca <sup>†</sup>	≤ 80 mg/dl	421	3568	11,8	454	3575	12,7	0,93 (0,81; 1,06) p=bd	0,09	0,9 (-0,6; 2,4)	<0,001	-
	od 80 do < 100 mg/dl	374	3066	12,2	387	3071	12,6	0,95 (0,83; 1,10) p=bd		0,4 (-1,2; 2,1)		-
	≥ 100 mg/dl	404	2806	14,4	508	2822	18	<b>0,78 (0,69; 0,89)</b> p=bd		<b>3,7 (1,8; 5,6)</b>		<b>28 (18; 59)</b>
poważna zdarzenie niedokrwienne serca <sup>†</sup>	≤ 80 mg/dl	257	3569	7,2	286	3575	8,0	0,90 (0,76; 1,06)	0,09	0,8 (-0,4; 2,0)	0,002	-
	od 80 do < 100 mg/dl	251	3061	8,2	249	3074	8,1	1,00 (0,84; 1,19) p=bd		-0,1 (-1,4; 1,3)		-
	≥ 100 mg/dl	285	2822	10,1	364	2822	12,9	<b>0,77 (0,66; 0,90)</b> p=bd		<b>2,8 (1,1; 4,5)</b>		<b>36 (22; 88)</b>
jakikolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe <sup>§</sup>	≤ 80 mg/dl	454	3575	12,7	493	3572	13,8	0,92 (0,81; 1,04) p=bd	0,11	1,1 (-0,5; 2,7)	<0,001	-
	od 80 do < 100 mg/dl	406	3076	13,2	429	3064	14	0,93 (0,82; 1,07) p=bd		0,8 (-1,0; 2,5)		-
	≥ 100 mg/dl	441	2809	15,7	552	2816	19,6	<b>0,78 (0,68; 0,89)</b> p=bd		<b>3,9 (2,0; 5,9)</b>		<b>26 (17; 52)</b>
zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienne niezakończony zgonem	≤ 80 mg/dl	318	3573	8,9	364	3569	10,2	0,87 (0,75; 1,01) p=bd	0,11	1,3 (-0,1; 2,6)	<0,001	-
	od 80 do < 100 mg/dl	306	3060	10,0	316	3068	10,3	0,96 (0,82; 1,12) p=bd		0,3 (-1,2; 1,9)		-
	≥ 100 mg/dl	349	2815	12,4	446	2823	15,8	<b>0,77 (0,67; 0,88)</b> p=bd		<b>3,4 (1,6; 5,3)</b>		<b>29 (19; 63)</b>
zgon z powodu choroby wieńcowej	≤ 80 mg/dl	74	3524	2,1	73	3650	2,0	1,00 (0,73; 1,39) p=bd	-	0,0 (-0,7; 0,6)	-	-
	od 80 do < 100 mg/dl	62	3100	2,0	53	3118	1,7	1,17 (0,81; 1,69) p=bd		-0,3 (-1,0; 0,4)		-

Punkt końcowy	Wyjściowy poziom LDL-C	Alirokumab			Placebo			HR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla HR**	ARR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla ARR**	NNT <sup>†</sup> (95% CI)
		n	N	%	n	N	%					
	≥ 100 mg/dl	69	2760	2,5	96	2824	3,4	<b>0,72 (0,53; 0,98)</b> p=bd		<b>1,0 (0,1; 1,8)</b>		<b>111 (56; 7768)</b>
zgon z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego	≤ 80 mg/dl	85	3542	2,4	88	3520	2,5	0,96 (0,71; 1,29) p=bd	-	0,1 (-0,6; 0,8)	-	-
	od 80 do < 100 mg/dl	74	3083	2,4	66	3000	2,2	1,12 (0,80; 1,56) p=bd		-0,3 (-1,0; 0,5)		-
	≥ 100 mg/dl	81	2793	2,9	117	2786	4,2	<b>0,69 (0,52; 0,92)</b> p=bd		<b>1,3 (0,3; 2,2)</b>		<b>77 (44; 304)</b>
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	≤ 80 mg/dl	118	3576	3,3	132	3568	3,7	0,89 (0,69; 1,14) p=bd	0,12	0,4 (-0,5; 1,2)	-	-
	od 80 do < 100 mg/dl	102	3091	3,3	99	3094	3,2	1,03 (0,78; 1,36) p=bd		-0,1 (-1,0; 0,9)		-
	≥ 100 mg/dl	114	2780	4,1	161	2825	5,7	<b>0,71 (0,56; 0,90)</b> p=bd		<b>1,7 (0,5; 2,8)</b>		<b>63 (37; 213)</b>

ARR (ang. *Absolute Risk Reduction*) - bezwzględna redukcja ryzyka

<sup>†</sup> zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

<sup>‡</sup> zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;

<sup>§</sup> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienno niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

\*\* na podstawie publikacji źródłowych badania ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018<sup>3</sup>)

<sup>†</sup> oszacowanie własne



### 4.3.2.2 Skuteczność w zależności od współwystępowania choroby miażdżycowej tętnic

W publikacji Jukema 2019a<sup>11</sup> przedstawiono wyniki predefiniowanej analizy w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na współwystępującą chorobę miażdżycową tętnic. Pacjentów przypisano do jednej z podgrup, w zależności od liczby i lokalizacji zajętych łóżynek naczyniowych:

- choroba miażdżycowa w jednym łózysku (choroba tętnic wieńcowych (CAD, ang. *coronary artery disease*) bez stwierdzonej choroby tętnic obwodowych (PAD, ang. *peripheral artery disease*) lub choroby tętnic mózgowych (CeVD, ang. *cerebrovascular disease*));
- choroba miażdżycowa w dwóch łózyskach (CAD ze stwierdzoną PAD lub CeVD);
- choroba miażdżycowa w trzech łózyskach naczyniowych (CAD ze stwierdzoną PAD oraz CeVD).

Do badania ODYSSEY OUTCOMES zakwalifikowano 17 370 pacjentów z chorobą jednonaczyniową (CAD), 1 405 z chorobą wielonaczyniową w dwóch łózyskach naczyniowych (CAD oraz PAD lub CeVD) oraz 149 z chorobą wielonaczyniową w trzech łózyskach naczyniowych (CAD oraz PAD i CeVD).<sup>11</sup> Zarówno ryzyko względne jak i bezwzględne wystąpienia MACE było istotnie mniejsze podczas leczenia alirokumabem w porównaniu placebo w podgrupie pacjentów z CAD (HR=0,85; 95% CI: 0,77; 0,93; ARR=1,4; 95% CI: 0,6; 2,3). W pozostałych podgrupach nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy alirokumabem a placebo. Jednocześnie efekt leczenia alirokumabem w poszczególnych podgrupach różnił się istotnie w zależności od obciążenia chorobą miażdżycową tętnic zarówno w odniesieniu do parametrów względnych ( $p_{\text{interakcji}}=0,04$ ) jak i bezwzględnych ( $p_{\text{interakcji}}=0,0006$ ) (Tab. 23, Ryc. 14).<sup>11</sup>

Ryzyko względne zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie mniejsze w grupie alirokumabu względem placebo w podgrupie pacjentów z chorobą wielonaczyniową w trzech łózyskach tj. z CAD i jednoczesnym PAD i CeVD (HR=0,23; 95% CI: 0,08; 0,68). Różnica efektów leczenia alirokumabem dotycząca ryzyka względnego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w poszczególnych podgrupach była bliska istotności statystycznej. Podczas leczenia alirokumabem bezwzględne zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było największe w podgrupie chorych najbardziej obciążonych chorobą miażdżycową tj. z CAD i jednoczesnym PAD i CeVD (ARR=16,2%, 95% CI: 5,5; 26,8) a wpływ leczenia alirokumabem na bezwzględne ryzyko był istotnie różny pomiędzy podgrupami pacjentów wyodrębnianych w zależności od stopnia obciążenia chorobą miażdżycową tętnic ( $p_{\text{interakcji}}=0,002$ ).<sup>11</sup>

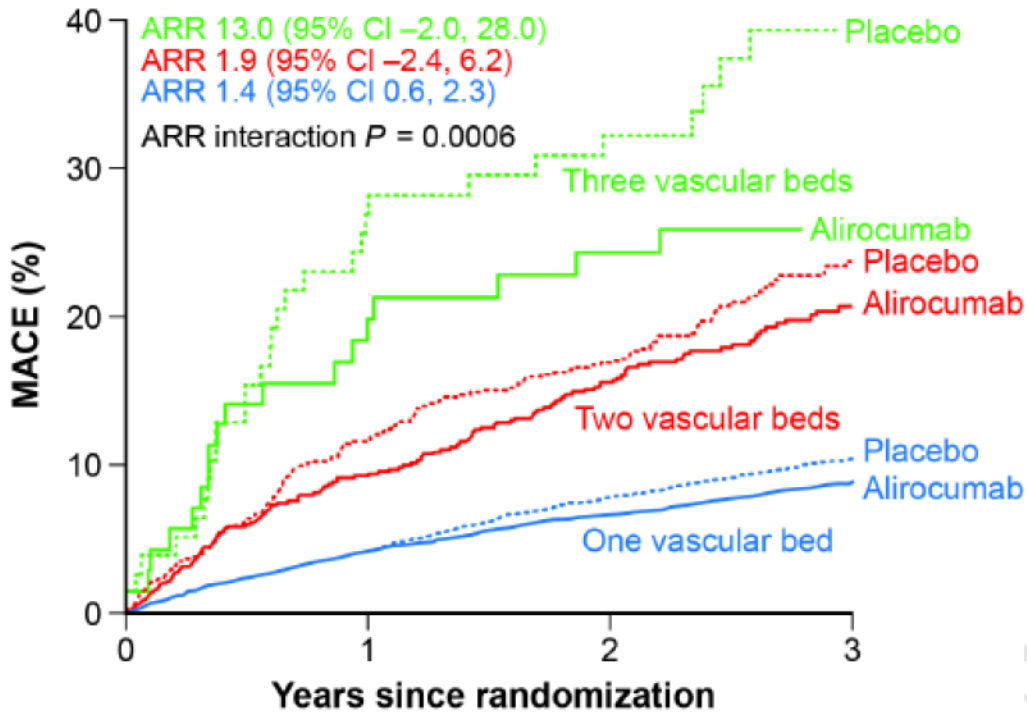
Brak istotnej różnicy pomiędzy alirokumabem a placebo w niektórych podgrupach wyodrębnionych ze względu na stopień obciążenia chorobą miażdżycową tętnic mógł wynikać z niewielkiej liczby pacjentów w tych subpopulacjach. Pacjenci z CAD i PAD oraz CAD i CeVD stanowili po około 4% a pacjenci z CAD i jednoczesnym PAD i CeVD <1% populacji z badania ODYSSEY OUTCOMES. Ponadto badanie ODYSSEY OUTCOMES zostało zaprojektowane w celu oszacowania różnicy w skuteczności klinicznej pomiędzy alirokumabem a placebo w znacznie szerszej zdefiniowanej populacji pacjentów.

Tab. 23. Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w zależności od jednoczesnego występowania choroby miażdżycowej w wywiadzie: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Punkt końcowy	Podgrupa pacjentów	Alirokumab			Placebo			p-value	HR (95% CI) p-value*	p-value dla interakcji dla HR	ARR (95% CI) p-value*	p-value dla interakcji dla ARR*	NNT (95% CI)
		n	N	%	n	N	%						
MACE	Pacjenci z CAD bez PAD i CeVD	740	8683	8,5	866	8687	10	<0,001	<b>0,85 (0,77; 0,93) p=bd</b>	0,04	1,4 (0,6; 2,3) p=bd	0,0006	69 (43; 171)
	Pacjenci z CAD i PAD	69	302	22,8	73	308	23,7	0,803	0,93 (0,67; 1,3) p=bd		0,9 (-5,9; 7,6) p=bd		-
	Pacjenci z CAD i CeVD	75	406	18,5	82	389	21,1	0,356	0,87 (0,63; 1,19) p=bd		2,6 (-2,9; 8,2) p=bd		-
	Pacjenci z CAD oraz PAD i CeVD	19	71	26,8	31	78	39,7	0,094	0,64 (0,35; 1,12) p=bd		13,0 (-2,0; 28,0) p=bd		-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	Pacjenci z CAD bez PAD i CeVD	268	8683	3,1	305	8687	3,5	0,117	0,88 (0,75; 1,04) p=bd	0,06	0,4 (-0,1; 1,0) p=bd	0,002	-
	Pacjenci z CAD i PAD	28	302	9,3	27	308	8,8	0,828	1,03 (0,60; 1,75) p=bd		-0,5 (-5,1; 4,0) p=bd		-
	Pacjenci z CAD i CeVD	34	406	8,4	43	389	11,1	0,202	0,68 (0,44; 1,08) p=bd		2,7 (-6,8; 1,4) p=bd		-
	Pacjenci z CAD oraz PAD i CeVD	4	71	5,6	17	78	21,8	<b>0,005</b>	<b>0,23 (0,08; 0,68) p=bd</b>		16,2 (5,5; 26,8) p=bd		6 (4; 18)

CAD (ang. *coronary artery disease*) - choroba tętnic wieńcowych  
 PAD (ang. *peripheral artery disease*) - choroba tętnic obwodowych  
 CeVD (ang. *cerebrovascular disease*) - choroba naczyń mózgowych  
 \* na podstawie publikacji źródłowej (Jukema 2019a)<sup>11</sup>.

Ryc. 14. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)<sup>†</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w podgrupach pacjentów w zależności od obciążenia chorobą miażdżycową w jednym łóżysku naczyniowym (niebieskie linie), dwóch łóżyskach naczyniowych (czerwone linie), trzech łóżyskach naczyniowych (zielone linie): alirokumab vs placebo (źródło: Jukema 2019a<sup>11</sup>).



<sup>†</sup> zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwienne udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 4.3.3 Inne analizy wyników z badania ODYSSEY OUTCOMES

Poniżej przedstawiono predefiniowane analizy wyników z badania ODYSSEY OUTCOMES, wspierające główną analizę wyników, dotyczące:

- Szarek 2019a<sup>14</sup> - wpływu alirokumabu na zdarzenia sercowo-naczyniowe nieprowadzące do zgonu (pierwsze i kolejne) w badaniu ODYSSEY OUTCOMES;
- Szarek 2019b<sup>12</sup> - wpływu alirokumabu na hospitalizację (pierwszą i kolejne) lub zgon;
- White 2019<sup>13</sup> - wpływu alirokumabu na wystąpienie zawału mięśnia sercowego w zależności od typu wg Trzeciej Uniwersalnej Definicji zawału serca w badaniu ODYSSEY OUTCOMES;
- Jukema 2019b<sup>15</sup> - wpływ alirokumabu na wystąpienie udaru mózgu w zależności od jego rodzaju.

Szarek i wsp. (2019a)<sup>14</sup> przeprowadzili predefiniowaną analizę wyników z badania ODYSSEY OUTCOMES dotyczącą wpływu skuteczności alirokumabu w porównaniu z placebo w odniesieniu do hospitalizacji (pierwszej i kolejną) lub zgonu. W oszacowaniu zastosowano wspólny model półparametryczny (ang. *joint semiparametric model*), co umożliwiło uwzględnienie wielokrotnych hospitalizacji u tego samego pacjenta. Analiza pozwoliła na ilościowe wyrażenie związku pomiędzy hospitalizacją a zgonem w badaniu ODYSSEY OUTCOMES. W trakcie badania badacze raportowali wszystkie przypadki i czas hospitalizacji, które dotyczyły: wystąpienia punktu końcowego dotyczącego skuteczności, zdefiniowanego w protokole badania, zdarzenia niepożądanego lub planowanej hospitalizacji.<sup>14</sup>

W grupie alirokumabu odnotowano 389 mniej hospitalizacji lub zgonów w tym 331 hospitalizacji i 58 mniej zgonów w porównaniu z grupą placebo. Uniknięto 13,4 całkowitej liczby hospitalizacji oraz 15,6 całkowitej liczby hospitalizacji lub zgonów podczas stosowania alirokumabu na 1000-pacjento-lat terapii. Alirokumab powodował istotną statystycznie redukcję ryzyka całkowitej hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,96; 95% CI: 0,92; 1,00; p=0,04) oraz zgonu (HR=0,83 95% CI: 0,71; 0,97; p=0,02). Podobne wyniki uzyskano w oszacowaniu modelu z zastosowaniem hospitalizacji z powodu wystąpienia punktu końcowego dotyczącego skuteczności (Tab. 25).<sup>14</sup>

W analizie post-hoc wykazano, że w grupie alirokumabu zgon następował później niż w grupie placebo od momentu randomizacji. Pacjenci zrandomizowani do grupy alirokumabu mieli większe prawdopodobieństwo przeżycia do zakończenia badania od randomizacji w porównaniu z grupą placebo (OR=1,06; 95% CI: 1,00; 1,13; p=0,03).<sup>14</sup>

Tab. 25. Oszacowanie ryzyka względnego hospitalizacji z zastosowaniem wspólnego modelu półparametrycznego (ang. *joint semiparametric model*) w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (analiza predefiniowana).<sup>14</sup>

Punkt końcowy	Alirokumab liczba zdarzeń	Placebo liczba zdarzeń	HR (95% CI)	p-value
Zgon i całkowite hospitalizacje z jakiegokolwiek powodu				
Hospitalizacja	8149	8480	0,96 (0,92; 1,00)	0,04
Zgon	334	392	0,83 (0,71; 0,97)	0,02

Punkt końcowy	Alirokumab liczba zdarzeń	Placebo liczba zdarzeń	HR (95% CI)	p-value
Zgon lub całkowite hospitalizacje związane z wystąpieniem punktu końcowego dotyczącego skuteczności, określonego protokołem				
Hospitalizacje	2370	2650	0,89 (0,84; 0,95)	0,0005
Zgon	334	392	0,83 (0,71; 0,97)	0,02

W kolejnej predefiniowanej analizie wyników z badania ODYSSEY OUTCOMES Szarek i wsp. (2019b)<sup>12</sup> zastosowali model półparametryczny (ang. *joint semiparametric model*) pozwalający na uwzględnienie wielu zdarzeń sercowo-naczyniowych nieprowadzących do zgonu u jednego pacjenta. Oceniono wpływ alirokumabu w porównaniu z placebo na całkowitą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych nie prowadzących do zgonu i oddzielnie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Szarek i wsp. (2019b) wykazali, że pacjenci z badania ODYSSEY OUTCOMES, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie sercowo-naczyniowe nieprowadzące do zgonu byli starsi, mieli wyższy wyjściowy poziom LDL-C oraz częściej występowały u nich choroby współistniejące (cukrzyca, nadciśnienie, zawał serca w wywiadzie) w porównaniu do pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe w trakcie badania.<sup>12</sup>

W głównej analizie wyników z badania ODYSSEY OUTCOMES zaobserwowano 15%-owe zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie alirokumabu w porównaniu z placebo (nominalna wartość  $p=0,026$ ). Zastosowanie wspólnego modelu półparametrycznego wykazało istotne zmniejszenie względnego ryzyka zarówno całkowitych zdarzeń sercowo-naczyniowych nieprowadzących do zgonu jak i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (odpowiednio  $HR=0,87$  (95% CI: 0,82; 0,93)  $p<0,00001$  i  $HR=0,83$  (95% CI: 0,71; 0,97)  $p=0,02$ ). Podobne wyniki uzyskano w analizie uwzględniającej wyłącznie zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub niestabilną dławicę piersiową (Tab. 26). Każde kolejne wcześniejsze zdarzenie sercowo-naczyniowe wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny co potwierdzono istotną statystycznie asocjacją zdarzeń CV nieprowadzących do zgonu i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ( $p_{\text{asocjacji}}<0,001$ ). Związek pomiędzy wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego nieprowadzącego do zgonu a wystąpieniem zgonu wykazano w podgrupach z zależności od występowania dodatkowych czynników, takich jak m.in. zawał mięśnia sercowego w wywiadzie lub wyjściowy poziom LDL-C  $< 100$  lub  $\geq 100$  mg/dl.<sup>12</sup>

**Tab. 26. Oszacowanie ryzyka względnego zdarzenia sercowo-naczyniowego nieprowadzącego do zgonu i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny z zastosowaniem wspólnego modelu półparametrycznego (ang. *joint semiparametric model*) w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (analiza predefiniowana).<sup>12</sup>**

Punkt końcowy	Alirokumab liczba zdarzeń	Placebo liczba zdarzeń	HR (95% CI)	p-value
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny i całkowite zdarzenia sercowo-naczyniowe nieprowadzące do zgonu				
Zdarzenie CV nieprowadzące do zgonu*	2186	2513	0,87 (0,82; 0,93)	<0,0001
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	334	329	0,83 (0,71; 0,97)	0,02
Zgon i zdarzenie sercowo-naczyniowe nieprowadzące do zgonu (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu, niestabilna dławica piersiowa)				

Punkt końcowy	Alirokumab liczba zdarzeń	Placebo liczba zdarzeń	HR (95% CI)	p-value
Zdarzenie CV nie-prowadzące do zgonu (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu, niestabilna dławica piersiowa)	1034	1239	0,84 (0,77; 0,91)	<0,0001
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	334	329	0,82 (0,68; 0,99)	0,04

\* wg badania ODYSSEY OUTCOMES: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, rewaskularyzacja wieńcowa

White i wsp. (2019)<sup>13</sup> przeprowadzili predefiniowaną analizę danych z badania ODYSSEY OUTCOMES, w której oceniono wpływ leczenia alirokumabem w porównaniu z placebo na wystąpienie pierwszego zawału mięśnia sercowego wg Trzeciej Uniwersalnej Definicji zawału serca (Thygesen 2007)<sup>19</sup>.

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES wystąpiło 1860 zawałów mięśnia sercowego, które stanowiły w przewarżającej liczbie zawały serca typu 1 (66%), typu 2 (21%) i typu 4 (13%). Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo wiązało się z redukcją ryzyka względnego jakiegokolwiek zawału mięśnia sercowego o 15% (HR=0,85; 95% CI: 0,77; 0,95, p=0,0003) głównie z powodu redukcji ryzyka zawałów typu 1 i typu 2 (Ryc. 15). Nie wykazano istotnej statystycznie redukcji ryzyka zawałów serca typu 4 podczas leczenia alirokumabem w porównaniu do placebo. Alirokumab w porównaniu z placebo powodował istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zawału serca NSTEMI. Częstość zawałów serca STEMI w grupie alirokumabu była mniejsza niż w grupie placebo jednak ryzyko względne wystąpienia STEMI nie było istotne statystycznie (Tab. 27).<sup>13</sup>

Tab. 27. Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: zawał mięśnia sercowego w zależności od rodzaju.<sup>13</sup>

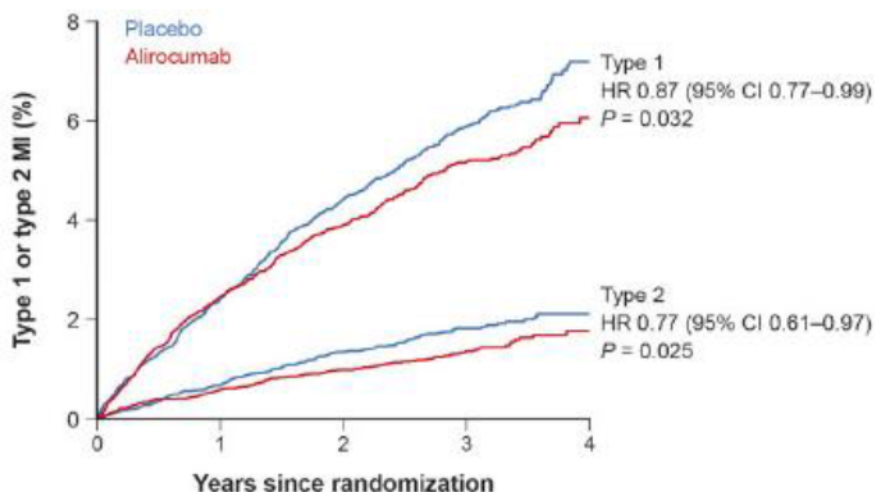
Punkt końcowy	Alirokumab			Placebo			HR* (95% CI) p-value*	RD <sup>‡</sup> [%] (95% CI) p-value	NNT <sup>‡</sup> (95% CI)
	n	N <sup>‡</sup>	%	n	N <sup>‡</sup>	%			
Jakikolwiek zawał serca	639	9397	6,8	744	9418	7,9	0,85 (0,77; 0,95) p=0,003	-1,10 (-1,85; -0,35) p=0,004	91 (51; 282)
<b>Typ zawału serca wg Trzeciej Uniwersalnej Definicji</b>									
Zawał serca typu 1: spontaniczny	463	9449	4,9	528	9429	5,6	0,87 (0,77; 0,99) p=0,032	-0,70 (-1,34; -0,06) p=0,031	143 (75; 1575)
Zawał serca typu 2: nierównowaga podaży/popytu na tlen	125	9615	1,3	162	9529	1,7	0,77 (0,61; 0,97) p=0,025	-0,40 (-0,74; -0,06) p=0,023	250 (134; 1799)
<b>Klasyfikacja EKG</b>									
NSTEMI	437	9500	4,6	529	9446	5,6	0,82 (0,72; 0,93) p=0,002	-1,00 (-1,63; -0,37) p=0,002	100 (61; 268)

Punkt końcowy	Alirokumab			Placebo			HR* (95% CI) p-value*	RD <sup>†</sup> [%] (95% CI) p-value	NNT <sup>†</sup> (95% CI)
	n	N <sup>‡</sup>	%	n	N <sup>‡</sup>	%			
STEMI	92	18400	0,5	109	9083	1,2	0,84 (0,64; 1,11) p=0,22	-	-

\* na podstawie publikacji źródłowej

<sup>†</sup> oszacowanie własne

Ryc. 15. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zawału serca typu 1 oraz zawału serca typu 2 wg Trzeciej Uniwersalnej Definicji zawału serca w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (źródło: White 2019<sup>13</sup>).



Jukema i wsp. (2019b<sup>15</sup>) przeprowadzili predefiniowaną analizę danych z badania ODYSSEY OUTCOMES mającą na celu określenie wpływu leczenia alirokumabem na udar niedokrwieny i udar krwotoczny.

Alirokumab w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka względnego jakiegokolwiek udaru mózgu (HR=0,72; 95% CI: 0,57; 0,91) oraz udaru niedokrwienego mózgu (HR=0,73; 95% CI: 0,57; 0,93) i jednocześnie nie zwiększał ryzyka krwotocznego udaru mózgu (HR=0,83; 95% CI: 0,42; 1,65; Tab. 16). Leczenie alirokumabem nie wpływało również na zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego u pacjentów, u których w 4 miesiącu terapii poziom LDL-C był bardzo niski tj. < 50 mg/dl. Wpływ leczenia alirokumabem na zmniejszenie ryzyka jakiegokolwiek udaru był statystycznie istotnie największy w populacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C  $\geq$  100 mg/dl (HR=0,59; 95% CI: 0,40; 0,86; Ryc. 17).<sup>15</sup>

Ryc. 16. Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: udar mózgu w zależności od rodzaju.<sup>15</sup>

Punkt końcowy	Alirokumab			Placebo			HR* (95% CI) p-value*	RD <sup>†</sup> [%] (95% CI) p-value	NNT <sup>†</sup> (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakikolwiek udar mózgu	123	9462	1,3	170	9462	1,8	0,72 (0,57; 0,91) p=bd	-0,50 (-0,85; -0,14) p=0,006	201 (118; 690)
Niedokrwieny udar mózgu	111	9462	1,2	152	9462	1,6	0,73 (0,57; 0,93) p=bd	-0,43 (-0,77; -0,10) p=0,011	231 (130; 1002)

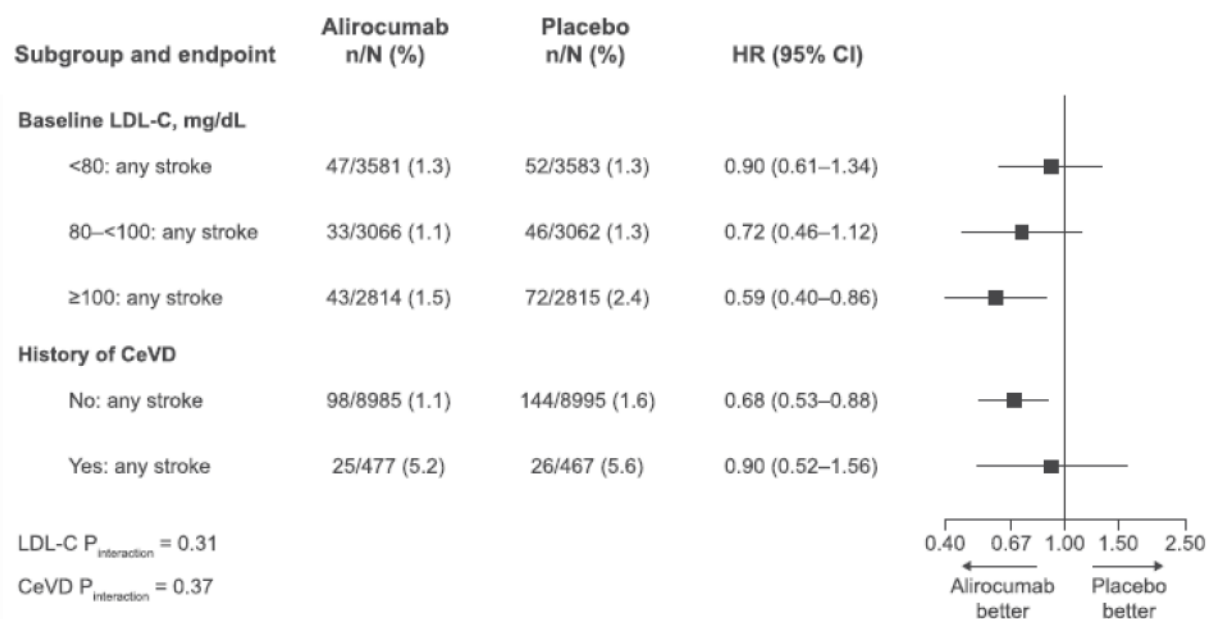


Punkt końcowy	Alirokumab			Placebo			HR* (95% CI) p-value*	RD <sup>†</sup> [%] (95% CI) p-value	NNT <sup>†</sup> (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Krwotoczny udar mózgu	15	9462	0,2	18	9462	0,2	0,83 (0,42; 1,65) p=bd	-	-

\* na podstawie publikacji źródłowej

<sup>†</sup> oszacowanie własne

Ryc. 17. Analiza w podgrupach pacjentów skuteczności alirokumabu w porównaniu z placebo w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C i choroby tętnic mózgowych dla ryzyka względnego jakiegokolwiek udaru (źródło: Jukema 2019b<sup>15</sup>, zmodyfikowano).



CeVD - choroba tętnic mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*)

## 4.4 Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii alirokumabem w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych świeżym ostrym zespole wieńcowym oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego III fazy ODYSSEY OUTCOMES, którego wyniki przedstawiono w publikacji Schwartz 2018.<sup>9</sup>

Dodatkowo w ramach analizy podgrup z powyższego badania, przedstawionej w publikacji Jukema 2019a<sup>11</sup>, analizowano bezpieczeństwo stosowania alirokumabu w 4 podgrupach w zależności od obciążenia chorobą miażdżycową tętnic tj.:

- chorobą tętnic wieńcowych (CAD) bez choroby tętnic obwodowych (PAD) i bez choroby naczyń mózgowych (CeVD),
- CAD i PAD,
- CAD i CeVD,
- CAD oraz PAD i CeVD.

#### 4.4.1 Bezpieczeństwo alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej badania ODYSSEY OUTCOMES

Analiza bezpieczeństwa dotycząca ogólnej populacji włączonej do badania ODYSSEY OUTCOMES wykazała korzystny profil bezpieczeństwa alirokumabu względem placebo. Jakikolwiek zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zaobserwowano istotnie rzadziej w grupie przyjmującej alirokumab względem grupy placebo a ryzyko względne (RR) wyniosło odpowiednio 0,98 (95%CI: 0,97; 1,00; p=0,03), 0,94 (95% CI: 0,89; 0,98; p=0,01) oraz 0,81 (95%CI: 0,67; 0,99; p=0,04). Ponadto, w grupie przyjmującej alirokumab zaobserwowano istotnie mniej przypadków powikłań lub pogorszenia stanu związanego z występującą cukrzycą (RR = 0,89; 95%CI: 0,80; 0,99; p=0,03) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

W grupie stosującej alirokumab istotnie częściej raportowano przypadki miejscowej reakcji na wstrzyknięcie (RR = 1,77; 95%CI: 1,50; 2,10; p<0,0001) względem pacjentów z grupy placebo. Ryzyko względne wystąpienia przeciwciał przeciwko alirokumabowi (ang. *antidrug antibodies*) i przeciwciał neutralizujących alirokumab (ang. *neutralizing antidrug antibodies*) występowało znamienne statystycznie częściej wśród pacjentów przyjmujących alirokumab względem pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio RR=2,10; 95%CI: 1,38; 3,19; p=0,0006; RR=7,17; 95%CI: 3,05; 16,84; p<0,0001). Ponadto nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami. Szczegółowe informacje dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w populacji ogólnej badania ODYSSEY OUTCOMES.<sup>9</sup>

Zdarzenie niepożądane	Interwencja			Porównanie			p-value	RR (95% CI), p-value	RD [%] (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	7165	9451	75,8	7282	9443	77,1	0,03	0,98 (0,97; 1,00) p=0,035	-1,30 (-2,51; -0,09) p=0,035	77 (40; 1069)
Poważne zdarzenie niepożądane	2202	9451	23,3	2350	9443	24,9	0,01	0,94 (0,89; 0,98) p=0,011	-1,59 (-2,81; -0,37) p=0,011	63 (36; 272)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	181	9451	1,9	222	9443	2,4	0,04	0,81 (0,67; 0,99) p=0,039	-0,44 (-0,85; -0,02) p=0,038	230 (118; 4201)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	343	9451	3,6	324	9443	3,4	0,46	1,06 (0,91; 1,23) p=0,461	-	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	360	9451	3,8	203	9443	2,1	<0,0001	1,77 (1,50; 2,10) p<0,001	1,66 (1,18; 2,14) p<0,001	60 (47; 85)
Ogólna reakcja alergiczna	748	9451	7,9	736	9443	7,8	0,76	1,02 (0,92; 1,12) p=0,758	-	-
Pogorszenie stanu cukrzycy lub powikłania cukrzycowe u cukrzyków	506	2688	18,8	583	2747	21,2	0,03	0,89 (0,80; 0,99) p=0,027	-2,40 (-4,53; -0,27) p=0,027	42 (22; 367)
Wystąpienie cukrzycy (u pacjentów bez cukrzycy w wywiadzie przed rozpoczęciem badania)	648	6763	9,6	676	6696	10,1	0,32	0,95 (0,86; 1,05) p=0,317	-	-
Zaburzenia poznawcze	143	9451	1,5	167	9443	1,8	0,17	0,86 (0,69; 1,07) p=0,167	-	-
Zaburzenia pracy wątroby	500	9451	5,3	534	9443	5,7	0,27	0,94 (0,83; 1,05) p=0,271	-	-
Zaćma	120	9451	1,3	134	9443	1,4	0,37	0,89 (0,70; 1,14) p=0,373	-	-
Udar krwotoczny	9	9451	<0,1	16	9443	0,2	0,16	0,56 (0,25; 1,27) p=0,166	-	-

Zdarzenie niepożądane	Interwencja			Porównanie			p-value	RR (95% CI), p-value	RD [%] (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Aminotransferaza alani- nowa (>3-krotne prze- kroczenie górnej gra- nicy prawidłowego za- kresu)	212	9369	2,3	228	9341	2,4	0,42	0,93 (0,77; 1,12) p=0,422	-	-
Aminotransferaza aspa- raginianowa (>3-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)	160	9367	1,7	166	9338	1,8	0,72	0,96 (0,77; 1,19) p=0,716	-	-
Całkowita bilirubina (>2-krotne przekrocze- nie górnej granicy pra- widłowego zakresu)	61	9368	0,7	78	9341	0,8	0,14	0,78 (0,56; 1,09) p=0,144	-	-
Kinaza kreatyniny(>10- krotne przekroczenie górnej granicy praw- idłowego zakresu)	46	9369	0,5	48	9338	0,5	0,82	0,96 (0,64; 1,43) p=0,824	-	-
Przeciwciała przeciwko alirokumabowi (ang. <i>an- tidrug antibodies</i> )	67	9091	0,7	32	9097	0,4	0,0004	2,10 (1,38; 3,19) p=0,001	0,39 (0,17; 0,60) p<0,001	260 (167; 583)
Przeciwciała neutralizu- jące alirokumab (ang. <i>neutralizing antidrug antibodies</i> )	43	9091	0,5	6	9097	<0,1	<0,0001	7,17 (3,05; 16,84) p<0,001	0,41 (0,26; 0,56) p<0,001	246 (179; 390)

## 4.4.2 Bezpieczeństwo terapii alirokumabem w podgrupach

Analiza bezpieczeństwa terapii alirokumabem w podgrupach wyodrębnionych w zależności od obciążenia chorobą miażdżycową tętnic została przeprowadzona na podstawie wyników badania ODYSSEY OUTCOMES przedstawionych w publikacji Jukema 2019a.<sup>11</sup>

### 4.4.2.1 Pacjenci z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych bez choroby tętnic obwodowych lub tętnic mózgowych

Porównanie wyników dotyczących bezpieczeństwa alirokumabu względem placebo w podgrupie pacjentów wyłącznie z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) przedstawiono w Tab. 29. Wśród pacjentów przyjmujących alirokumab względem grupy placebo zaobserwowano bliski istotności statystycznej trend wskazujący na mniejszą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,95; 95%CI: 0,90; 1,00; p=0,05). Ponadto w grupie stosującej alirokumab zaobserwowano znamienne mniejszą częstość występowania powikłań lub pogorszenia cukrzycy względem placebo (RR=0,87; 95%CI: 0,78; 0,98; p=0,02). Ryzyko względne wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia było istotnie większe w grupie alirokumabu w porównaniu do pacjentów z grupy placebo (RR=1,83; 95%CI: 1,53; 2,19; p<0,001).

Tab. 29. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w subpopulacji pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) bez choroby tętnic obwodowych (PAD) i choroby naczyń mózgowych (CeVD) z badania ODYSSEY OUTCOMES.<sup>11</sup>

Zdarzenie niepożądane	Interwencja			Porównanie			p-value	RR (95% CI), p-value	RD [%] (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	6532	8672	75,3	6619	8668	76,4	0,11	0,99 (0,97; 1,00) p=0,110	-	-
Poważne zdarzenie niepożądane	1905	8672	22	2012	8668	23,2	0,05	0,95 (0,90; 1,00) p=0,050	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	143	8672	1,6	175	8668	2	0,07	0,82 (0,66; 1,02) p=0,070	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	298	8672	3,4	285	8668	3,3	0,59	1,05 (0,89; 1,23) p=0,588	-	-
Miejscowa reakcja na wstrzyknięcie	339	8672	3,9	185	8668	2,1	<0,001	<b>1,83 (1,53; 2,19)</b> p<0,001	<b>1,77 (1,27; 2,28)</b> p=0,000	<b>56 (44; 79)</b>
Ogólna reakcja alergiczna	670	8672	7,7	643	8668	7,4	0,44	1,04 (0,94; 1,16) p=0,444	-	-
Pogorszenie stanu cukrzycy lub powikłania cukrzycowe u cukrzyków	444	2369	18,7	521	2427	21,5	0,02	<b>0,87 (0,78; 0,98)</b> p=0,019	<b>-2,72 (-4,99; -0,46)</b> p=0,018	<b>37 (20; 218)</b>
Wystąpienie cukrzycy (u pacjentów bez cukrzycy w wywiadzie przed rozpoczęciem badania)	595	6303	9,4	617	6241	9,9	0,40	0,95 (0,86; 1,06) p=0,398	-	-
Zaburzenia neurokognitywne	120	8672	1,4	143	8668	1,6	0,15	0,84 (0,66; 1,07) p=0,152	-	-
Zaburzenia pracy wątroby	450	8672	5,2	493	8668	5,7	0,15	0,91 (0,81; 1,03) p=0,148	-	-
Zaćma	99	8672	1,1	117	8668	1,3	0,22	0,85 (0,65; 1,10) p=0,217	-	-

#### **4.4.2.2 Pacjenci z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych i chorobą tętnic obwodowych**

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa alirokumabu i placebo w podgrupie pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) i tętnic obwodowych (PAD) przedstawiono w Tab. 30. Profil bezpieczeństwa alirokumabu w powyższej podgrupie jest podobny do profilu bezpieczeństwa występującego u pacjentów z grupy placebo. W tej subpopulacji nie zaobserwowano żadnych znamienych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących alirokumab w porównaniu do placebo.

Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w subpopulacji pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) i chorobą tętnic obwodowych (PAD) z badania ODYSSEY OUTCOMES.<sup>11</sup>

Zdarzenie niepożądane	Interwencja			Porównanie			p-value	RR (95% CI), p-value	RD [%] (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	250	302	82,8	262	308	85,1	0,51	0,97 (0,91; 1,04) p=0,443	-	-
Poważne zdarzenie niepożądane	124	302	41,1	142	308	46,1	0,21	0,89 (0,74; 1,07) p=0,210	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	15	302	5	15	308	4,9	1,00	1,02 (0,51; 2,05) p=0,956	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	21	302	7	15	308	4,9	0,31	1,43 (0,75; 2,72) p=0,278	-	-
Miejscowa reakcja na wstrzyknięcie	8	302	2,6	4	308	1,3	0,26	2,04 (0,62; 6,70) p=0,240	-	-
Ogólna reakcja alergiczna	31	302	10,3	38	308	12,3	0,45	0,83 (0,53; 1,30) p=0,420	-	-
Pogorszenie stanu cukrzycy lub powikłania cukrzycowe u cukrzyków	23	99	23	28	126	22,2	0,87	1,05 (0,64; 1,70) p=0,857	-	-
Wystąpienie cukrzycy (u pacjentów bez cukrzycy w wywiadzie przed rozpoczęciem badania)	26	203	12,8	22	182	12,1	0,21	1,06 (0,62; 1,80) p=0,831	-	-
Zaburzenia neurokognitywne	6	302	2	10	308	3,2	0,45	0,61 (0,23; 1,66) p=0,336	-	-
Zaburzenia pracy wątroby	19	302	6,3	18	308	5,8	0,87	1,08 (0,58; 2,01) p=0,817	-	-
Zaćma	8	302	2,6	9	308	2,9	1,00	0,91 (0,35; 2,32) p=0,838	-	-



#### **4.4.2.3 Pacjenci z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych i chorobą naczyń mózgowych**

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa alirokumabu i placebo w podgrupie pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) i chorobą naczyń mózgowych (CeVD) przedstawiono w Tab. 31. Profil bezpieczeństwa alirokumabu w powyższej podgrupie jest podobny do profilu bezpieczeństwa występującego u pacjentów z grupy placebo. Zaobserwowano trend w kierunku obniżenia częstości występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wśród pacjentów przyjmujących alirokumab w porównaniu do placebo (RR=0,94; 95%CI: 0,88; 1,00, p = 0,06). Ponadto nie zaobserwowano żadnych znamienych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących alirokumab w porównaniu do placebo w analizowanej podgrupie.

Tab. 31. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w subpopulacji pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) i chorobą naczyń mózgowych (CeVD) z badania ODYSSEY OUTCOMES.<sup>11</sup>

Zdarzenie niepożądane	Interwencja			Porównanie			p-value	RR (95% CI), p-value	RD [%] (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	321	406	79,1	328	389	84,3	0,06	0,94 (0,88; 1,00) p=0,056	-	-
Poważne zdarzenie niepożądane	142	406	33,5	151	389	38,8	0,26	0,90 (0,75; 1,08) p=0,262	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	22	406	5,4	24	389	6,2	0,65	0,88 (0,50; 1,54) p=0,651	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	19	406	4,7	18	389	4,6	1,00	1,01 (0,54; 1,90) p=0,972	-	-
Miejscowa reakcja na wstrzyknięcie	9	406	2,2	11	389	2,8	0,65	0,78 (0,33; 1,87) p=0,583	-	-
Ogólna reakcja alergiczna	41	406	10,1	45	389	11,6	0,57	0,87 (0,59; 1,30) p=0,505	-	-
Pogorszenie stanu cukrzycy lub powikłania cukrzycowe u cukrzyków	29	188	15,4	32	161	19,9	0,32	0,78 (0,49; 1,22) p=0,276	-	-
Wystąpienie cukrzycy (u pacjentów bez cukrzycy w wywiadzie przed rozpoczęciem badania)	24	218	11	32	228	14	0,39	0,78 (0,48; 1,29) p=0,337	-	-
Zaburzenia neurokognitywne	9	406	2,2	10	389	2,6	0,82	0,86 (0,35; 2,10) p=0,744	-	-
Zaburzenia pracy wątroby	24	406	5,9	21	389	5,4	0,76	1,10 (0,62; 1,93) p=0,755	-	-
Zaćma	10	406	2,5	5	389	1,3	0,30	1,92 (0,66; 5,56) p=0,231	-	-

#### **4.4.2.4 Pacjenci z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych i chorobą tętnic obwodowych oraz naczyń mózgowych**

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa alirokumabu i placebo w subpopulacji pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) oraz tętnic obwodowych (PAD) oraz tętnic mózgowych (CeVD) przedstawiono w Tab. 32. W powyższej podgrupie zaobserwowano trend w kierunku obniżenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu wśród pacjentów przyjmujących alirokumab względem grupy placebo (RR=0,14; 95%CI: 0,02; 1,07, p= 0,06). Ponadto, w grupie stosujących alirokumab zaobserwowano znamienne większą liczbę przypadków zaostrzenia lub powikłań cukrzycy w porównaniu do grupy placebo (RR=5,16; 95%CI: 1,22; 21,72; p=0,03). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w subpopulacji pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) i chorobą tętnic obwodowych (PAD) oraz chorobą naczyń mózgowych (CeVD) z badania ODYSSEY OUTCOMES.<sup>11</sup>

Zdarzenie niepożądane	Interwencja			Porównanie			p-value	RR (95% CI), p-value	RD [%] (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Dowolne zdarzenie niepożądane	62	71	87,3	73	78	93,6	0,26	0,93 (0,84; 1,04) p=0,200	-	-
Poważne zdarzenie niepożądane	37	71	52,1	45	78	57,7	0,51	0,90 (0,67; 1,21) p=0,496	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	1	71	1,4	8	78	10,3	0,04	0,14 (0,02; 1,07) p=0,058	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	5	71	7	6	78	7,7	1,00	0,92 (0,29; 2,87) p=0,880	-	-
Miejscowa reakcja na wstrzyknięcie	4	71	5,6	3	78	3,8	0,71	1,46 (0,34; 6,32) p=0,609	-	-
Ogólna reakcja alergiczna	6	71	8,5	10	78	12,8	0,44	0,66 (0,25; 1,72) p=0,395	-	-
Pogorszenie stanu cukrzycy lub powikłania cukrzycowe u cukrzyków	10	32	31,3	2	33	6,1	0,01	5,16 (1,22; 21,72) p=0,025	25,19 (7,18; 43,19) p=0,006	4 (2; 14)
Wystąpienie cukrzycy (u pacjentów bez cukrzycy w wywiadzie przed rozpoczęciem badania)	3	39	7,7	5	45	11,1	0,72	0,69 (0,18; 2,71) p=0,598	-	-
Zaburzenia neurokognitywne	8	71	11,3	4	78	5,1	0,23	2,20 (0,69; 6,98) p=0,182	-	-
Zaburzenia pracy wątroby	7	71	9,9	2	78	2,6	0,09	3,85 (0,83; 17,90) p=0,086	-	-
Zaćma	3	71	4,2	3	78	3,8	1,00	1,10 (0,23; 5,27) p=0,906	-	-

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

## 4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

### 4.5.1 URPL

Do dnia 28 października 2019 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie alirokumabu.<sup>20</sup>

### 4.5.2 EMA

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić nie częściej niż u 10% pacjentów, związanych ze stosowaniem preparatu Praluent® należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak ból i zaczerwienienie, które są najczęstszą przyczyną przerwania leczenia oraz zapalenie górnych dróg oddechowych i świąd.<sup>21</sup>

W dokumencie EPAR dla preparatu Praluent® odnaleziono informacje o zidentyfikowanym ryzyku wystąpienia ogólnej reakcji alergicznej i nadwrażliwości po podaniu leku. Ponadto określono potencjalne ryzyko dotyczące wystąpienia niewyraźnego widzenia związanego z zaciemną oraz zaburzeń poznawczych.<sup>22</sup>

Ponadto na stronie Europejskiej Agencji Leków do dnia 28.10.2019 nie opublikowano sygnałów dotyczących występowania innych zdarzeń niepożądanych po stosowaniu alirokumabu.<sup>23</sup>

### 4.5.3 FDA

Na stronie internetowej FDA odnaleziono przekierowanie do serwisu dailymed, gdzie przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Praluent®.<sup>25</sup> Ponadto nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alirokumabu, które nie zostały zawarte w ulotce produktu Praluent®.<sup>24</sup>

Stosowanie preparatu Praluent® nie jest wskazane u pacjentów, którzy w przeszłości doświadczyli poważnej nadwrażliwości na ten preparat. Podczas stosowania preparatu Praluent® raportowano reakcje nadwrażliwości (np. świąd, wysypka, pokrzywka), w tym niektóre ciężkie zdarzenia (np. zapalenie naczyń oraz reakcje nadwrażliwości wymagające hospitalizacji).<sup>25</sup>

Zdarzenia niepożądane, które występują u więcej niż 2% pacjentów to:<sup>25</sup>

- zapalenie górnych dróg oddechowych,
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia,
- grypa,
- zakażenie dróg moczowych,
- biegunka,
- zapalenie oskrzeli,
- bóle i skurcze mięśni,

- zapalenie zatok,
- kaszel,
- ból w klatce piersiowej nie związany ze schorzeniami kardiologicznymi oraz
- ból mięśniowo-szkieletowy.

Ponadto w badaniach obserwowano reakcje alergiczne oraz nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych.

Bezpieczeństwo preparatu Praluent® stosowanego u kobiet w ciąży nie jest znane.<sup>25</sup>

## **4.6 Analiza efektywności praktycznej**

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria. Jedyne odnalezione dane dotyczące efektywności praktycznej stosowania alirokumabu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebyłym świeżym zawale serca dotyczyły doniesień opublikowanych w formie abstraktów konferencyjnych (Parhofer 2018<sup>26</sup>, Von Stritzky 2018<sup>27</sup>). Wyniki ww. doniesień konferencyjnych omówiono w rozdziale 6.3.2.



## 5 Ograniczenia

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o opublikowane dane z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego ODYSSEY OUTCOMES. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ściśle odpowiadającej kryteriom włączenia (porównaj Tab. 2 w rozdziale 3.2) a włączone badanie ODYSSEY OUTCOMES, dotyczyło szerszej populacji niż kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego tj. populacji pacjentów po ostrym zespole wieńcowym, który wystąpił w okresie od 1-12 miesięcy przed randomizacją, u których wyjściowy poziom LDL-C wynosił co najmniej 70 mg/dl. Wyniki z badania ODYSSEY OUTCOMES przedstawiono w ogólnej populacji pacjentów oraz w podgrupach odpowiadających lub zbliżonych do populacji wnioskowanej.

Do badania ODYSSEY OUTCOMES kwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 40$  lat a średnia wieku zakwalifikowanych pacjentów wyniosła około 59 lat. 9

Według danych polskiego rejestru TERCET, do którego włączano pacjentów bez ograniczenia wiekowego, średni wiek pacjentów z zawałem serca STEMI lub NSTEMI wyniósł odpowiednio 66 i 63 lata.<sup>29</sup>

Średnia wieku pacjentów będzie prawdopodobnie zbliżona do obserwowanej w rejestrze TERCET. Tym samym wyniki badania ODYSSEY OUTCOMES są reprezentatywne dla populacji wskazanej we wnioskowanym wskazaniu.

Ma-  
jąc powyższe na uwadze analizowano wyniki z badania ODYSSEY OUTCOMES dotyczące subpopulacji najbardziej odpowiadającej lub zbliżonej do populacji docelowej co zwiększa wiarygodność zewnętrzną wyników analizy. Takie ograniczenie populacji docelowej ma na celu zapewnienie finansowania leczenia ze środków publicznych najbardziej potrzebującej podgrupie chorych o największym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnoszącej największe korzyści z leczenia alirokumabem wskazywanej zarówno przez wytyczne praktyki klinicznej jak i polskich ekspertów.

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES większość pacjentów (ok. 89%) stosowało intensywne leczenie atorwastatyną/rosuwastatyną, natomiast około 9% ww. statyny w niskich i umiarkowanych dawkach. Pacjenci leczeni ezetymibem lub innymi statynami stanowili odpowiednio około 3% i <1%.

Odsetek pacjentów przyjmujących intensywne leczenie statynami w badaniu ODYSSEY OUTCOMES był wysoki więc nie stanowi to znaczącego ograniczenia co do wiarygodności zewnętrznej wyników analizy. Ponadto test interakcji dla pierwszorzędowego punktu końcowego (MACE) nie wykazał statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami stosującymi wysokie, umiarkowane lub niskie dawki statyn lub nie stosujących statyn ( $p_{\text{interkacji}}=0,14$ ). Oznacza to brak wpływu intensywności leczenia statynami na skuteczność alirokumabu w odniesieniu do tego punktu końcowego (porównaj Ryc. 3, rozdział 4.3.1.1).

Niski odsetek pacjentów stosujących ezetymib

w badaniu ODYSSEY OUTCOMES odzwierciedla ówczesną praktykę kliniczną, która wg konsensusu ekspertów ESC/EAS z 2017 roku dotyczącego stosowania inhibitorów PCSK9 w populacji pacjentów z ASCVD zalecała leczenie hipolipemizujące za pomocą maksymalnych dawek statyn z lub bez jednoczesnej terapii ezetymibem, przy czym zalecano by stosowanie ezetymibu było zgodne z oceną kliniczną chorego i lokalnymi wytycznymi.<sup>28</sup> W praktyce klinicznej ezetymib stosowany był więc rzadko, co odzwierciedlają również polskie dane pochodzące z rejestru TERCET, wg którego ezetymib stosowany był u < 1% pacjentów z NSTEMI i STEMI.<sup>29</sup> Według aktualnych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych ezetymib zalecany jest jako druga linia leczenia hipolipemizującego, jeżeli nie można osiągnąć celu terapeutycznego podczas leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn.<sup>35</sup> Wnioskowana populacja jest więc zgodna z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. Co więcej, podobny aspekt rozważano już podczas oceny wniosku refundacyjnego dla leku Praluent® w hipercholesterolemii rodzinnej, gdzie uznano skuteczność leku pomimo niskiego odsetka chorych w badaniu leczonych ezetymibem.

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce początkowej 75 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C po 1 miesiącu od randomizacji  $\geq 50$  mg/dl wówczas przy zachowaniu zaślepienia zwiększano dawkowanie alirokumabu do 150 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C < 50 mg/dl nie zmieniano dawkowania. Według protokołu badania ODYSSEY OUTCOMES pacjentom z grupy alirokumabu, u których poziom LDL-C wynosił < 15 mg/dl, w sposób zaślepiony leczenie zmieniano na placebo. W świetle najnowszych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w całym zakresie poziomów LDL-C stosuje się zasadę „im niżej tym lepiej”, bez dolnego progu LDL-C, a obniżanie poziomu LDL-C jest bezpieczne i związane z korzyściami terapeutycznymi. Ponadto pierwszorzędowym celem terapeutycznym prewencji wtórnej jest redukcja LDL-C o co najmniej 50% a docelowym stężeniem LDL-C jest < 55 mg/dl, natomiast u pacjentów z ASCVD, u których w ciągu 2 lat wystąpiło kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe rekomenduje się obniżenie LDL-C do poziomu docelowego < 40 mg/dl.<sup>35</sup> Według ChPL Praluent® u pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (> 60%) leczenie alirokumabem można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie ze względu na najwyższą skuteczność takiego schematu.<sup>22</sup>

Według rejestru TERCET, dotyczącego pacjentów z chorobami niedokrwienymi serca, leczonych w ośrodku w Zabrze, średnie początkowe stężenie LDL-C wyniosło 104 mg/dl u pacjentów z NSTEMI i 116 mg/dl u pacjentów z STEMI

Warto również zaznaczyć, że podczas badania ODYSSEY OUTCOMES wykazano, że stosowanie alirokumabu nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem udaru krwotocznego zarówno w ogólnej populacji pacjentów jak i u pacjentów osiągających niski poziom LDL-C podczas leczenia (< 50 mg/dl).<sup>15</sup>

W trakcie badania ODYSSEY OUTCOMES zgodnie z protokołem badania u 730 pacjentów z grupy alirokumabu stwierdzono poziom LDL-C < 15 mg/dl co wiązało się ze zmianą leczenia na placebo. Miało to odzwierciedlenie w średnim poziomie LDL-C w grupie leczonych alirokumabem, który rósł w okresie obserwacji badania ODYSSEY OUTCOMES (porównaj Ryc. 12, rozdział 4.3.1.4). Dodatkowa analiza wyników badania uwzględniająca pacjentów leczonych

przez cały okres obserwacji tą samą dawką alirokumabu i statyn, u których wykonano wszystkie zaplanowane pomiary poziomu LDL-C wykazała stałą w czasie redukcję poziomu LDL-C (porównaj Ryc. 20, rozdział 6.3.2). Efekt hipolipemizujący alirokumabu jest więc stały w czasie a obserwowane zwiększenie poziomu LDL-C w badaniu ODYSSEY OUTCOMES wynikało z projektu badania i dozwolonego protokołem przerwania leczenia alirokumabem u pacjentów osiagających bardzo niski poziom LDL-C.

Przegląd systematyczny oparto o jedno poprawnie zaprojektowane, kontrolowane badanie kliniczne o niskim stopniu ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane (porównaj rozdział 4.2.1.2). Do badania ODYSSEY OUTCOMES włączono ok. 19 tys. pacjentów a mediana okresu obserwacji wyniosła 2,8 roku. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z przypisanym leczeniem (*intention-to-treat*), a analizę bezpieczeństwa w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę alirokumabu. W badaniu oceniono wpływ leczenia alirokumabem na istotny klinicznie punkt końcowy dotyczący poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE). Drugorzędowymi punktami końcowymi były złożone punkty końcowe dotyczące: jakichkolwiek zdarzeń związanych z chorobą niedokrwienną serca, poważnej choroby niedokrwiennej serca, jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych. Tym samym badanie ODYSSEY OUTCOMES dostarcza silnych dowodów dotyczących skuteczności alirokumabu w zapobieganiu kolejnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym w populacji pacjentów z hipercholesterolemia po przebyłym ostrym zespole wieńcowym w tym populacji po zawale serca.

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu stosowanego w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebyłym zawale serca. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook<sup>3</sup>).

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ściśle odpowiadającej kryteriom włączenia, wobec czego do przeglądu włączono badania dotyczące szerszej populacji

[REDACTED]

[REDACTED] W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 28.10.2019 do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebyłym świeżym ostrym zespole wieńcowym, który wystąpił 1-12 miesięcy przed randomizacją do badania (badanie ODYSSEY OUTCOMES).

Do badania ODYSSEY OUTCOMES zakwalifikowano 18 924 pacjentów, których losowo przydzielono do jednej z grup - 9462 pacjentów do grupy przyjmującej alirokumab oraz 9462 do grupy otrzymującej placebo. Pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce początkowej 75 mg Q2W zwiększanej do 150 mg Q2W. Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymywali leczenie hipolipemizujące w tym około 89% leczonych była statynami w wysokich dawkach. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2,8 roku. Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy dotyczący poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdefiniowany jako zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno niezakończony lub zakończony zgonem lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły złożone punkty końcowe dotyczące jakichkolwiek zdarzeń związanych z chorobą niedokrwinną serca, poważnej choroby niedokrwiennej serca, jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano pragmatycznych badań klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych oraz rejestrów kwalifikujących się do analizy również po uwzględnieniu szerszych kryteriów włączenia [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań wtórnych opisujących skuteczność alirokumabu w populacji z hipercholesterolemią po przebyłym świeżym zawale serca. Wobec powyższego rozszerzono kryteria włączenia o opracowania, których przedmio-

tem była ocena efektywności alirokumabu w zapobieganiu istotnym klinicznie punktom końcowym dotyczącym poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów z hipercholesterolemią intensywnie leczonych statynami. Zidentyfikowano 3 opracowania wtórne będące przeglądami systematycznymi z metaanalizą badań.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

### Skuteczność alirokumabu w ogólnej populacji pacjentów badania ODYSSEY OUTCOMES (N=18 924)

Skuteczność leczenia alirokumabem w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych ACS w badaniu ODYSSEY OUTCOMES porównano z placebo. Placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES służyło jedynie do zaślepienia ocenianej interwencji, a więc ramię badania, w którym pacjenci przyjmowali placebo można traktować jako opowiadające optymalnej dostępnej terapii hipolipemizującej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ODYSSEY OUTCOMES było poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE). Stosowanie alirokumabu wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia MACE w grupie alirokumabu w porównaniu z placebo (HR=0,85; 95% CI: 0,78-0,93;  $p<0,001$ ; NNT=64). Jednocześnie zaobserwowano, że efekt leczenia alirokumabem w porównaniu z placebo w zapobieganiu wystąpienia MACE był większy po 1 roku obserwacji w porównaniu do pierwszego roku. Dłuższa terapia alirokumabem przekładała się zatem na większą korzyść kliniczną dla pacjentów.<sup>10</sup>

Ponadto wykazano przewagę alirokumabu względem placebo w zmniejszaniu ryzyka względnego wystąpienia złożonych punktów końcowych dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych tj.:

- jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca (HR=0,88; 95% CI: 0,81-0,95,  $p=0,001$ ; NNT=63);
- poważnego zdarzenia niedokrwiennego serca (HR=0,88; 95% CI:0,80-0,96;  $p=0,006$ ; NNT=89);
- jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,87; 95% CI: 0,81-0,94;  $p<0,001$ ; NNT=55);
- złożonego punkty końcowego: zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niedokrwiennego niezakończony zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,79-0,93;  $p<0,001$ ; NNT=62).

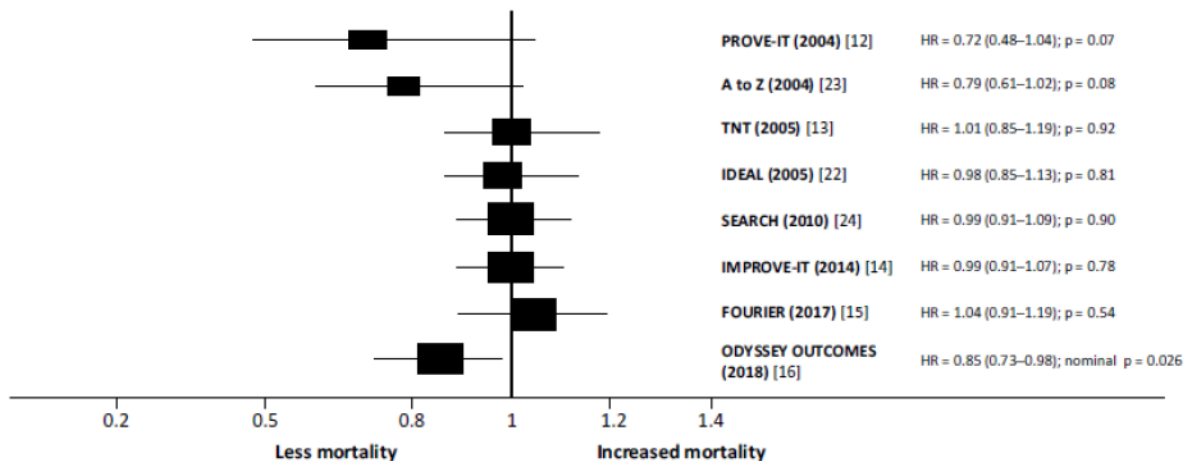
Alirokumab skutecznie zmniejszał ryzyko sercowo-naczyniowe w badanej populacji chorych z hipercholesterolemią poprzez redukcję częstości zdarzeń niedokrwiennych takich jak zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa oraz niedokrwienie wieńcowe prowadzące do rewaskularyzacji.

Stosowanie alirokumabu wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,85; 95% CI: 0,73; 0,98;  $p=0,03$ ; NNT=163) a efekt leczenia był większy w podgrupie pacjentów, kwalifikujących się do obserwacji  $\geq 3$  lata (N=8242, HR=0,78; 95% CI: 0,65-0,94;  $p=0,01$ ). Podobnie jak w przypadku pierwszorzędownego punktu końcowego MACE, efekt leczenia alirokumabem w zapobieganiu zgonom z jakiegokolwiek przyczyny był większy po co najmniej roku obserwacji (HR=0,79; 95%CI; 0,66; 0,94;

p=0,0073) w porównaniu do efektu obserwowanego w ciągu pierwszego roku leczenia (HR=1,01; 95%CI: 0,77; 1,32; p=0,95).<sup>10</sup>

Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone w ostatnich latach (badanie IMPROVE-IT<sup>30</sup> dotyczące ezetymibu, FOURIER<sup>31</sup> dotyczące ewolokumabu i ODYSSEY OUTCOMES) wskazują, że dodatkowa terapia hipolipemizująca poza statynami, skutkuje zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych nieprowadzących do zgonu, zgodnie z poziomem redukcji LDL-C. Spośród randomizowanych badań klinicznych dotyczących prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych, przeprowadzonych w ostatniej dekadzie, wyłącznie w badaniu ODYSSEY OUTCOMES wykazano istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W pozostałych badaniach, w tym w badaniu inhibitora PCSK9 ewolokumabu (FOURIER<sup>31</sup>) nie wykazano istotnej statystycznie redukcji ryzyka względnego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (Ryc. 18).<sup>32</sup>

**Ryc. 18. Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w profilaktyce wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych dot. intensywnego leczenia hipolipemizującego (w tym statynami, ezetymibem lub inhibitorami PCSK9) w porównaniu do niskiej intensywności leczenia hipolipemizującego (źródło: Pedro-Botet 2019<sup>32</sup>).**



Badania dotyczące porównania intensywnego leczenia statynami ze statynami w niższych dawkach: PROVE-IT, A to Z, TNT, IDEAL, SEARCH

badania dotyczące porównania ezetymibu ze statyną: IMPROVE-IT

badanie dotyczące porównania ewolokumabu z placebo (odpowiada optymalnej dostępnej terapii hipolipemizującej): FOURIER

badanie dotyczące porównania alirokumabu z placebo (odpowiada optymalnej dostępnej terapii hipolipemizującej): ODYSSEY OUTCOMES

W trakcie stosowania alirokumabu najniższy średni poziom LDL-C zaobserwowano w 4 mies. leczenia alirokumabem, który wyniósł w populacji ITT i on-treatment odpowiednio około 40 mg/dl i 38 mg/dl. Od 4 miesiąca w grupie alirokumabu obserwowano powolny wzrost średniej wartości LDL-C do poziomu około 66 mg/dl i 53 mg/dl odpowiednio w populacji ITT oraz on-treatment. Obserwowany wzrost poziomu LDL-C w grupie alirokumabu związany był z przedwczesnym przerwaniem leczenia, zmniejszeniem dawki alirokumabu lub zastąpienia go placebo oraz zmniejszeniem intensywności leczenia statynami.<sup>9</sup> Jednak jak wykazano w analizie post-hoc przeprowadzonej przez Goodman i wsp. (2020<sup>36</sup>) w grupie pacjentów leczonych przez cały okres obserwacji tą samą dawką alirokumabu i statyn, wykazano stałą redukcję poziomu LDL-C przez cały 3-letni okres leczenia (porównaj wykres Ryc. 20 w rozdziale 6.3.2).

### **Bezpieczeństwo alirokumabu w ogólnej populacji pacjentów badania ODYSSEY OUTCOMES (N=18 924)**

Analiza bezpieczeństwa dotycząca ogólnej populacji włączonej do badania ODYSSEY OUTCOMES wykazała korzystny profil bezpieczeństwa alirokumabu względem placebo. Podczas stosowania alirokumabu odnotowano istotnie mniej:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (RR=0,98; 95%CI: 0,97; 1,00; p=0,03);
- poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,94; 95% CI: 0,89; 0,98; p=0,01);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (RR=0,81; 95%CI: 0,67; 0,99; p=0,04);
- powikłań lub pogorszenia stanu związanego z występującą cukrzycą (RR=0,89; 95%CI: 0,80; 0,99; p=0,03).

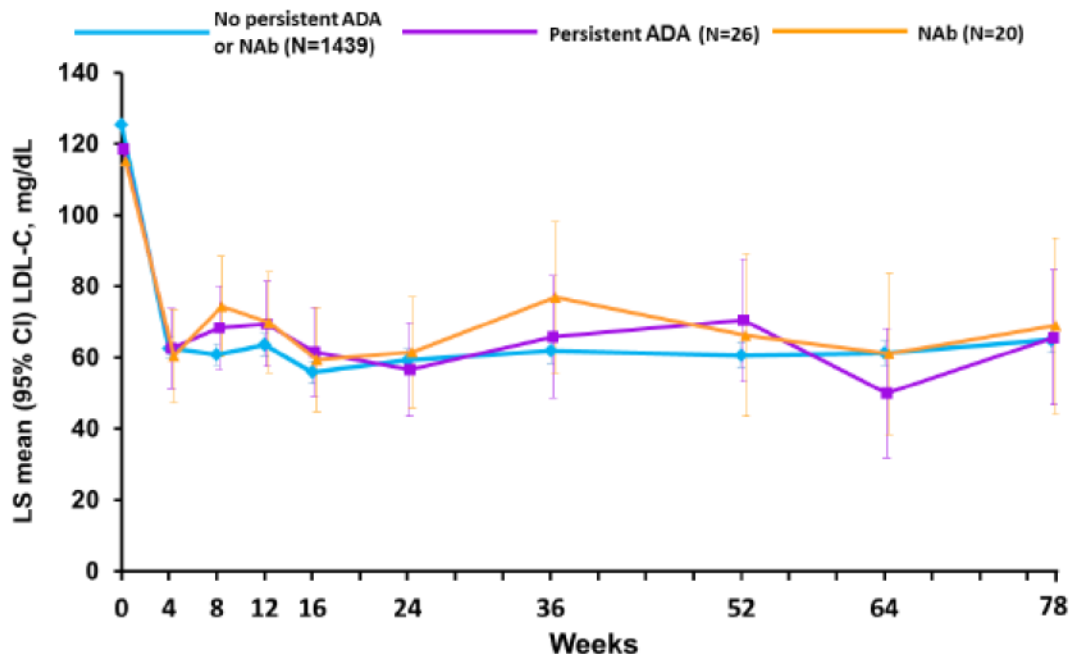
W grupie alirokumabu w porównaniu z grupą placebo istotnie częściej raportowano wystąpienie:

- miejscowej reakcji na wstrzyknięcie (RR = 1,77; 95%CI: 1,50; 2,10; p<0,0001);
- przeciwciał przeciwko alirokumabowi (RR=2,10; 95%CI: 1,38; 3,19; p=0,0006);
- przeciwciał neutralizujących alirokumab (RR=7,17; 95%CI: 3,05; 16,84; p<0,0001).

Ponadto nie odnotowano istotnej różnicy w częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania alirokumabu w porównaniu do placebo.

Zaznaczyć należy, że częstość raportowania przeciwciał neutralizujących alirokumab w badaniu ODYSSEY OUTCOMES była bardzo niska i dotyczyła 0,5% pacjentów w grupie alirokumabu. Ponadto metaanaliza danych z 8 RCT z programu klinicznego ODYSSEY, dotyczącego skuteczności alirokumabu w porównaniu z placebo lub ezetymibem, wykazała że obecność przeciwciał przeciwko/neutralizujących alirokumab nie wpłynęła na poziom redukcji LDL-C, który pozostawał stały przez cały okres leczenia (Ryc. 19).<sup>33</sup> Tym samym można przypuszczać, że przeciwciała neutralizujące alirokumab mają minimalny wpływ na poziom redukcji LDL-C.

Ryc. 19. Średni poziom LDL-C w populacji pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 75/150 mg co dwa tyg. w zależności od obecności przeciwciał przeciwko alirokumabowi lub neutralizujących alirokumab na podstawie metaanalizy 8 RCT z programu klinicznego ODYSSEY (źródło: Roth 2017<sup>33</sup>).



ADA - przeciwciała przeciwko lekowi (ang. *Antidrug-Antibody*)

NAb - przeciwciała neutralizujące (ang. *Neutralizing Antibody*)

### Skuteczność alirokumabu w podgrupach pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES

Skuteczność alirokumabu względem placebo analizowano w następujących podgrupach pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES:

- z wyjściowym poziomem LDL-C  $\geq 100$  mg/dl,
- z chorobą miażdżycową tętnic (stwierdzoną w tętnicach wieńcowych (CAD), CAD i tętnicach obwodowych (PAD) lub tętnicach mózgowych (CeVD) lub jednocześnie CAD, PAD i CeVD),

Zaznaczyć należy, że kryteria kwalifikacji do programu lekowego są zawężone względem wskazania rejestracyjnego alirokumabu, tak aby zapewnić finansowanie leczenia ze środków publicznych najbardziej potrzebującej podgrupie chorych o największym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnoszącej największe korzyści z leczenia alirokumabem.

Analiza wyników w podgrupach pacjentów wskazuje, że korzyść ze stosowania alirokumabu w analizowanych podgrupach jest większa niż w ogólnej populacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES. Leczenie alirokumabem wiązało się ze statystycznie istotnie większą redukcją ryzyka względnego wystąpienia MACE w podgrupie pacjentów z wyjściowym LDL-C  $\geq 100$  mg/dl (HR=0,76; 95% CI: 0,65; 0,87; p=bd).<sup>9</sup> Liczba pacjentów, których trzeba poddać leczeniu alirokumabem aby zapobiec jednemu zdarzeniu MACE w okresie 2,8 roku wyniosła



29 (95% CI: 19; 61) w populacji z wyjściowym LDL-C  $\geq$  100 mg/dl, co jest 2,2-rza mniejszą liczbą w porównaniu do populacji ogólnej z badania ODYSSEY OUTCOMES (NNT=64). [REDACTED]

Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie mniejsze podczas stosowania alirokumabu w porównaniu z placebo w podgrupach pacjentów:

- z wyjściowym LDL-C  $\geq$  100 mg/dl (HR=0,71; 95% CI: 0,56; 0,90; p=bd; NNT=63);

Ponadto w podgrupie pacjentów z LDL-C  $\geq$  100 mg/dl wykazano statystycznie istotnie mniejsze ryzyko względne wystąpienia wszystkich głównych drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ODYSSEY OUTCOMES. [REDACTED]

W podgrupie pacjentów z chorobą miażdżycową tętnic ryzyko względne wystąpienia MACE było mniejsze podczas stosowania alirokumabu względem placebo o 7%, 13% i 36% odpowiednio w podgrupie z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych i tętnic obwodowych (CAD i PAD), CAD i choroba tętnic mózgowych (CeVD) oraz z CAD, PAD i CeVD, jednak różnice nie były istotne statystycznie. Jednocześnie wykazano, że ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie mniejsze w podgrupie pacjentów najbardziej obciążonych chorobą miażdżycową tj. z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych, tętnic obwodowych i tętnic mózgowych (HR=0,23; 95% CI: 0,08; 0,68; p=bd; NNT=6).

Przedstawione analizy w podgrupach dotyczyły stosunkowo niewielkiej populacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES. [REDACTED]

[REDACTED] Badanie ODYSSEY OUTCOMES nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnicy w leczeniu alirokumabem względem placebo w ww. podgrupach pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]. Nevarese i wsp. (2018<sup>34</sup>) w przeglądzie systematycznym z metaanalizą 34 RCT dotyczących leczenia hipolipemizującego dowiedli, że redukcja ryzyka względnego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-

naczyniowych była tym większa im wyższe było wyjściowe stężenie LDL-C przy czym zależność ta dotyczyła wyłącznie populacji pacjentów z LDL-C  $\geq 100$  mg/dl.<sup>34</sup>

Należy podkreślić, że zarówno choroba tętnic obwodowych (PAD) jak i mózgowych stanowią czynnik bardzo wysokiego ryzyka zawału serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W świetle najbardziej aktualnych wytycznych *European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) dotyczących leczenia dyslipidemii rekomendowane jest leczenie hipolipemizujące u pacjentów z PAD za pomocą maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub, jeżeli to konieczne, w skojarzeniu z inhibitorami PCSK9 w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych na tle ASCVD (zalecenie klasy I, poziom A). Podobnie pacjentom po udarze lub przejściowym atakiem niedokrwinnym mózgu rekomendowane jest intensywne leczenie hipolipemizujące (zalecenie klasy I, poziom A).<sup>35</sup>

### **Bezpieczeństwo alirokumabu w podgrupach pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES**

Na podstawie dostępnych danych przeprowadzono analizę bezpieczeństwa terapii alirokumabem w podgrupach wyodrębnionych w zależności od obciążenia chorobą wielonaczyniową oraz w

Wyniki analizy w podgrupach odpowiadają profilowi bezpieczeństwa obserwowanego w ogólnej populacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie alirokumabu względem placebo była reakcja w miejscu wstrzyknięcia ( $p < 0,001$ ) w podgrupie chorych wyłącznie z chorobą wieńcową oraz zaostrzenie lub powikłanie cukrzycy ( $p = 0,03$ ) w podgrupie z chorobą wielonaczyniową w trzech łóżyskach.

## **6.3 Wyniki innych analiz**

### **6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne**

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych nie odnaleziono publikacji dotyczących populacji ściśle odpowiadających kryteriom włączenia do przeglądu (patrz Tab. 2). Wobec powyższego rozszerzono kryteria włączenia o opracowania, których przedmiotem była ocena efektywności alirokumabu w zapobieganiu istotnym klinicznie punktom końcowym dotyczącym poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów z hipercholesterolemią intensywnie leczonych statynami.

Odnaleziono 4 opracowania, które dotyczyły wpływu stosowania inhibitorów PCSK9 w populacji z hipercholesterolemią na poziom LDL-C, śmiertelność z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny (Dicembrini 2019<sup>6</sup>) oraz na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (Turgeon 2018<sup>5</sup>). Przegląd systematyczny Wilson 2019<sup>4</sup> dotyczył wpływu leczenia inhibitorami PCSK9 w populacji pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego (ASCVD ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) lub dużym ryzykiem ASCVD a przegląd Guedeney 2019<sup>7</sup> pacjentów z dyslipidemią lub z ASCVD. Wszystkie z zakwalifikowanych opracowań wtórnych charakteryzowały się wysoką jakością i otrzymały po  $\geq 9$  pkt w skali AMSTAR.

Wysokiej jakości metaanalizy danych (wg skali AMSTAR) wykazały silny wpływ inhibitorów PCSK9, w tym alirokumabu, na zmniejszenie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz na obniżenie poziomu LDL-C a także satysfakcjonujący profil bezpieczeństwa wśród pacjentów z hipercholesterolemią. Wyniki przedstawionych badań

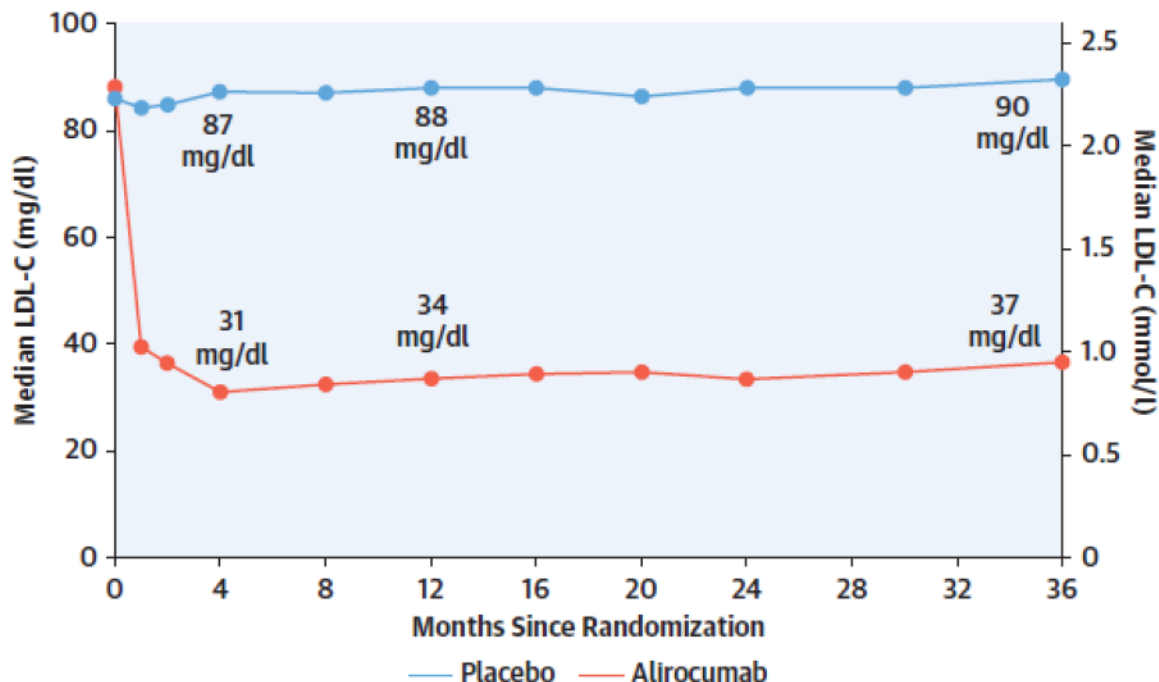
wtórnych były zgodne z analizą wyników badań pierwotnych, przedstawionych w niniejszej analizie klinicznej.

### 6.3.2 Inne

#### Dodatkowe analizy wyników z badania ODYSSEY OUTCOMES.

Goodman i wsp. (2020)<sup>36</sup> przeprowadzili analizę post-hoc dotyczącą średniego poziomu LDL-C w kohorcie pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES, uwzględniającą pacjentów leczonych przez cały okres obserwacji tą samą dawką alirokumabu i statyn, u których wykonano wszystkie zaplanowane pomiary poziomu LDL-C. Tym samym z analizy wykluczono pacjentów z okresem obserwacji < 3 lata (18,7%), u których zmieniono dawkowanie statyn (7,1%), którzy przerwali przypisane leczenie po < 3 latach (5,6%) lub zgodnie z protokołem badania przeszli z leczenia alirokumabem na placebo przed < 3 rokiem leczenia (3,5%). Analiza objęła więc 1879 pacjentów z grupy alirokumabu i 1672 pacjentów z grupy placebo. Wykazano, że w tak zdefiniowanej populacji wpływ leczenia alirokumabem na redukcję LDL-C był stały przez cały okres obserwacji a poziom LDL-C w grupie alirokumabu utrzymywał się na poziomie od około 31 do 37 mg/dl (Ryc. 20). Redukcję poziomu LDL-C obserwowano już od pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia alirokumabem (o 53% względem grupy placebo) do końca okresu obserwacji tj. 36 miesiąca (o około 62% względem grupy placebo). Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi krótkoterminowymi badaniami alirokumabu i wskazują na stałą redukcję poziomu LDL-C przez cały okres trwania terapii.<sup>36,37</sup>

Ryc. 20. Mediana poziomu LDL-C u pacjentów w grupie alirokumabu oraz placebo w czasie trwania leczenia w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (źródło: Goodman 2020<sup>36</sup>).



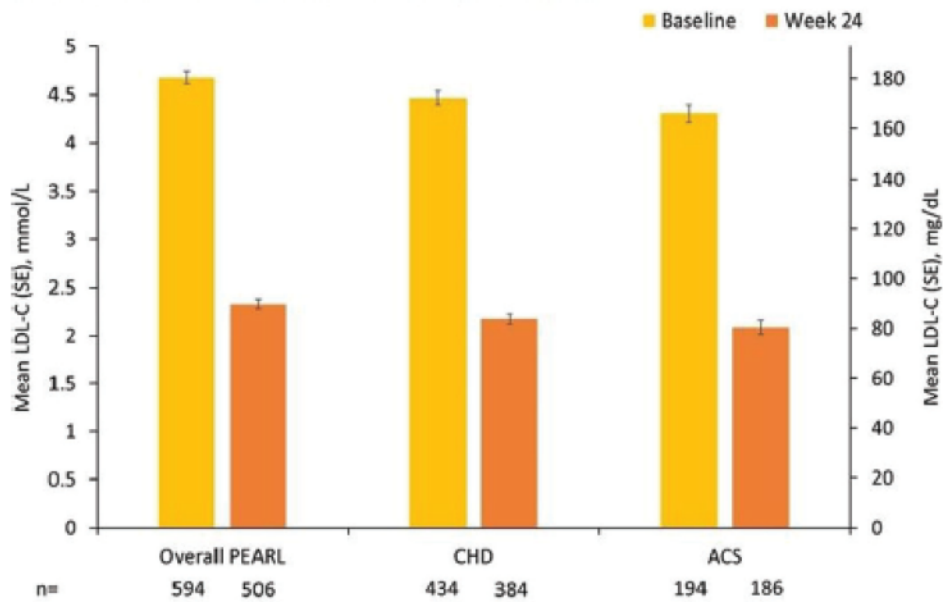
Roe i wsp. (2019<sup>38</sup>) przeprowadzili analizę wyników z badania ODYSSEY OUTCOMES w subpopulacji pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wg amerykańskich wytycznych American Heart Association/American College of Cardiology z 2018

roku.<sup>39</sup> W badaniu ODYSSEY OUTCOMES 63,1% pacjentów stanowili chorzy z grupy bardzo wysokiego ryzyka wg wytycznych AHA/ACC 2018. Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo w grupie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wiązało się ze zmniejszaniem ryzyka względnego MACE (RRR=0,84; 95% CI: 0,76; 0,93) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RRR=0,82; 95% CI: 0,70; 0,97). Terapia alirokumabem w porównaniu z placebo wiązała się z największą korzyścią w zapobieganiu MACE i zgonom z jakiegokolwiek przyczyny w podgrupie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem i wyjściowym LDL-C  $\geq$  100 mg/dl (odpowiednio RRR=0,73; 95% CI: 0,63; 0,86 i RRR=0,67; 95% CI: 0,52; 0,87). Autorzy analizy wskazują, że stężenie LDL-C  $\geq$  100 mg/dl pomimo terapii hipolipemizującej jest ważnym kryterium wyboru populacji docelowej spośród pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, która odnosi największe korzyści z leczenia alirokumabem.<sup>38</sup>

### **Doniesienia konferencyjne dot. skuteczności praktycznej alirokumabu**

Odnalezione doniesienia konferencyjne dotyczące efektywności leczenia alirokumabem (Parhofer 2018<sup>26</sup> i Von Stritzky 2018<sup>27</sup>) prezentują wyniki w populacji pacjentów m.in. po ACS. Badano efektywność i bezpieczeństwo alirokumabu w warunkach realnej praktyki klinicznej w Niemczech wśród pacjentów z hipercholesterolemią (PEARL - Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors PRALUENT). Do badania PEARL włączono pacjentów, u których wyjściowy poziom LDL-C wynosił od 70 do 100 mg/dl pomimo intensywnego leczenia hipolipemizującego. Wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania otrzymali co najmniej jedną dawkę alirokumabu 75 lub 150 mg Q2W. Podczas badania dawkowanie alirokumabu dostosowywane było indywidualnie wg oceny klinicznej badaczy. Badanie trwało 24 tygodnie. Do badania włączono 619 pacjentów spośród których 72,4% w wywiadzie miało chorobę niedokrwienną serca a 33,0% było po ostrym zespole wieńcowym. Przed rozpoczęciem leczenia alirokumabem 23,5% pacjentów stosowało wyłącznie statyny, 47,8% statyny w połączeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi a 10,1% inne niż statyny terapie hipolipemizujące. Po 24 tyg. leczenia średnie procentowe zmniejszenie poziomu LDL-C względem stanu wyjściowego w ogólnej populacji włączonej do badania, pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie i po ostrym zespole wieńcowym wyniosło odpowiednio 48,6%, 50,0% i 50,4% (Ryc. 21). Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem zgłaszano u 10,3% pacjentów a najczęściej zgłaszanym był ból mięśni (7,3%).<sup>26,27</sup>

Ryc. 21. Średni poziom LDL-C na początku badania oraz po 24 tygodniach w nieinterwencyjnym prospektywnym badaniu PEARL w ogólnej populacji, w populacji z chorobą niedokrwienną serca (CHD) oraz po ostrym zespole wieńcowym (ACS) (źródło: Parhofer 2018<sup>26</sup>).



## 7 Wnioski

Stosowanie alirokumabu w populacji pacjentów z utrzymującym się wysokim poziomem LDL-C pomimo intensywnej terapii statynami, po przebytych zawale serca wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zdarzeń związanych z chorobą niedokrwioną serca oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wpływ alirokumabu na redukcję zgonów ogółem był wyższy przy dłuższym okresie obserwacji chorych ( $\geq 3$  lata). Stosowanie alirokumabu w połączeniu z intensywną terapią statynami oferuje więc istotną korzyść kliniczną w porównaniu do kontynuacji leczenia bez alirokumabu. Jednocześnie terapia alirokumabem była dobrze tolerowana, a najczęstsze zdarzenia niepożądane dotyczyły wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji leku.

Alirokumab, jako proponowana opcja terapeutyczna dla pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych świeżym zawale serca, a więc grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i zapewnia dostępność terapii dla najbardziej potrzebujących chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych świeżym zawale serca w bazie Medline (PubMed) na dzień 28.10.2019.

1.	alirocumab [Supplementary Concept]	286
2.	alirocumab [tw]	521
3.	REGN727 [tw]	23
4.	Praluent [tw]	37
5.	SAR236553 [tw]	20
6.	SAR-236553 [tw]	2
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	532

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych świeżym zawale serca w bazie Embase na dzień 28.10.2019.

1.	'alirocumab'/exp	1544
2.	alirocumab:ab,ti,kw	811
3.	praluent:ab,ti,kw	42
4.	regn727:ab,ti,kw	43
5.	'sar 236553':ab,ti,kw	2
6.	sar236553:ab,ti,kw	38
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1552
8.	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND [embase]/lim	1502

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych świeżym zawale serca w bazie Cochrane na dzień 28.10.2019.

1.	alirocumab	277
2.	(SAR236553):ti,ab,kw	42
3.	(SAR-236553):ti,ab,kw	0
4.	(REGN727):ti,ab,kw	42
5.	(praluent):ti,ab,kw	9
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	294

## 8.2 Skala AMSTAR

Tab. 37. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR<sup>40</sup>).

Pytanie	Kod badania	Kod badania
<p><b>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</b>            Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.  <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>		
<p><b>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</b>            Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.  <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>		
<p><b>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</b>            Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.  <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>		
<p><b>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</b>            Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.  <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>		
<p><b>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</b>  <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>		
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>            Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).  <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>		
<p><b>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</b></p>		



Pytanie	Kod badania	Kod badania
<p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku /zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>		
<p><b>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</b></p> <p><i>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>		
<p><b>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</b></p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>		
<p><b>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</b></p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgessa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>		
<p><b>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</b></p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>		
<p><b>Podsumowanie wyników</b></p>	<p>liczba punktów/11</p>	<p>liczba punktów/11</p>
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>		

## 8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 38. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.<sup>3</sup>

Bada- nie	Randomiza- cja	Ukrycie kodu rando- mizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źródła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):<sup>3</sup>

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

## 8.4 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Dicembrini 2019	Dicembrini I, Giannini S, Raggianti B, Mannucci E, Monami M. Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Endocrinol Invest.</i> 42.9 (2019): 1029-39
Guedeney 2019	Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, Vogel B, Sartori S, De Rosa S, Baber U, Indolfi C, Montalescot G, Dangas GD, Rosenson RS, Pocock SJ, Mehran R. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Eur Heart J.</i> 2019 Jul 3. pii: ehz430.
Turgeon 2018	Turgeon RD, Tsuyuki RT, Gyenes GT, Pearson GJ. Cardiovascular Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-analysis Including the ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>Can J Cardiol.</i> 2018 Dec;34(12):1600-1605.
Wilson 2019	Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. 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. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019 Jun 25;73(24):3210-3227.

## 8.5 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
ALTurki 2018	ALTurki A., Marafi M., Alturki H., et al. The effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on mortality and cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2017 33:10 Supplement 1 (S120-).	abstrakt konferencyjny
Bai 2018	Bai J, Gong LL, Li QF, Wang ZH. Long-term efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibodies: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials. <i>J Clin Lipidol.</i> 2018 Mar - Apr;12(2):277-291.e3.	przegląd nie uwzględnia aktualnych danych dotyczących skuteczności alirokumabu
Bajaj 2018	Bajaj NS, Patel N, Kalra R, Ahmad A, Venkatraman A, Arora G, Arora P. Neurological effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: direct comparisons. <i>Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.</i> 2018 Apr 1;4(2):132-141.	przegląd nie uwzględnia aktualnych danych dotyczących skuteczności alirokumabu
Battaggia 2018	Battaggia A, Scalisi A, Donzelli A. The systematic review of randomized controlled trials of PCSK9 antibodies challenges their "efficacy breakthrough" and the "lower, the better" theory. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018 Oct;34(10):1725-1730.	brak cech przeglądu systematycznego
Cao 2019	Cao YX, Liu HH, Li S, Li JJ. A Meta-Analysis of the Effect of PCSK9-Monoclonal Antibodies on Circulating Lipoprotein (a) Levels. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2019 Feb;19(1):87-97.	wyniki istotnych klinicznych punktów końcowych skumulowane dla różnych inhibitorów PCSK9
Casula 2019	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. <i>Pharmacol Res.</i> 2019 May;143:143-150.	skumulowane wyniki dla różnych inhibitorów PCSK9
Casula 2019	Casula, M. Safety And Cardiovascular Efficacy Of Anti-PCSK9 Monoclonal Antibodies: A Meta-Analysis Of Randomised Controlled Trials. <i>Atherosclerosis</i> 287 (2019): e39.	abstrakt konferencyjny
Gouni-Berthold 2016	Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U et al. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2016.	nieodpowiednia populacja - nie dotyczy stosowania alirokumabu w populacji po ACS lub CVD
Jones 2016	Jones PH, Bays HE, Chaudhari U, Porady R, Lorenzato C, Miller K, Robinson JG. Safety of Alirocumab (A PCSK9 Monoclonal Antibody) from 14 Randomized Trials. <i>Am J Cardiol.</i> 2016 Dec 15;118(12):1805-1811.	brak cech przeglądu systematycznego
Li 2015	Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, Luo H, Cai Y, Zeng C. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2015 Jun 15;4(6):e001937	nieodpowiednia populacja - nie dotyczy stosowania alirokumabu w populacji po ACS lub CVD, skumulowane wyniki dla różnych inhibitorów PCSK9
Lipinski 2015	Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waxman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. <i>Eur Heart J.</i> 2015 Nov 17. pii: ehv563. [Epub ahead of print]	nieodpowiednia populacja - nie dotyczy stosowania alirokumabu w populacji po ACS lub CVD, skumulowane wyniki dla różnych inhibitorów PCSK9
McDonagh 2016	McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> 2016;22:641-653q.	brak istotnych klinicznych punktów końcowych
Monami 2019	Monami M, Sesti G, Mannucci E. PCSK9 inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Nov 28.	skumulowane wyniki meta-analiz dla różnych inhibitorów PCSK9

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Mueller 2016	Mueller ZT, Craddock KE, Pitlick JM, Crannage AJ. PCSK9 Inhibitors: An Emerging Class of Medications. <i>Journal of Pharmacy Technology</i> 2016;32:201-209.	brak istotnych klinicznie punktów końcowych
Navarese 2015	Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB Sr, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2015 Jul 7;163(1):40-51.	nieodpowiednia populacja - nie dotyczy stosowania alirokumabu w populacji po ACS lub CVD, skumulowane wyniki dla różnych inhibitorów PCSK9
Okere 2015	Okere AN, Serra C. Evaluation of the Potential Role of Alirocumab in the Management of Hypercholesterolemia in Patients with High-Risk Cardiovascular Disease. <i>Pharmacotherapy</i> 2015;35:771-779.	brak cech przeglądu systematycznego (tylko 1 baza danych)
Papademetriou 2018	Papademetriou V, Stavropoulos K, Papadopoulos C, Koutsampasopoulos K, Dimitriadis K, Tsioufis K. Role of PCSK9 Inhibitors in High Risk Patients with Dyslipidemia: Focus on Familial Hypercholesterolemia. <i>Curr Pharm Des.</i> 2018;24(31):3647-3653.	brak cech przeglądu systematycznego
Peng 2016	Peng W, Peng W, Qian Z et al. Therapeutic efficacy of PCSK9 monoclonal antibodies in statin-nonresponsive patients with hypercholesterolemia and dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis. <i>International journal of cardiology</i> 2016;222:119-129.	nieodpowiednia populacja - nie dotyczy stosowania alirokumabu w populacji po ACS lub CVD, skumulowane wyniki dla różnych inhibitorów PCSK9
Ryan 2018	Ryan A, Nevitt SJ, Byrne CD, Cook P. PCSK9 inhibition for primary prevention of ischaemic heart disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018 2018:1 Article Number CD012917	protokół przeglądu systematycznego Cochrane
Sahebkar 2016	Sahebkar A, Di GP, Stamerra CA et al. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2016;81:1175-1190.	nieodpowiednie punkty końcowe
Salvatore 2019	Salvatore T, Morganti R, Marchioli R, De Caterina R. Cholesterol Lowering and Stroke: No Longer Room for Pleiotropic Effects of Statins - Confirmation from PCSK9 Inhibitor Studies. <i>Am J Med.</i> 2019 Jul 11.	brak cech przeglądu systematycznego - przegląd tylko jednej bazy danych.
Satyanarayan 2019	Satyanarayan R.B., Siva H., Tenzin T., et al. Alirocumab in combination with statins for CVD risk reduction: An evidential review. <i>Systematic Reviews in Pharmacy</i> 2019 10:1 (32-41)	nieodpowiednia populacja - nie dotyczy stosowania alirokumabu w populacji po ACS; brak istotnych klinicznie punktów końcowych
Schmidt 2017	Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Apr 28;4:CD011748.	przegląd Cochrane, skumulowane wyniki dla różnych inhibitorów PCSK9
Soomro 2016	Soomro AY, Ediger M, Pandya B et al. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors treatment on cholesterol levels: A comprehensive meta-analysis of all randomized clinical trials. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2016;67:1983.	abstrakt konferencyjny
Toth 2018	Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, Bridges I, Worth GM, Dent R, Forbes CA, Deshpande S, Ross J, Kleijnen J, Stroes ESG. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2017 Oct 2;6(10). pii: e005367.	brak istotnych klinicznie punktów końcowych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Turner 2015	Turner T, Stein EA. Non-statin Treatments for Managing LDL Cholesterol and Their Outcomes. <i>Clinical therapeutics</i> 2015;37:2751-2769.	brak cech przeglądu systematycznego -brak systematycznego wyszukiwania
Wang 2019	Wang S, Xiu J, Liao W, Liao Y, Bin J. Relative Effect of Current Intensive Lipid-Lowering Drugs on Cardiovascular Outcomes in Secondary Preventio - A Meta-Analysis of 12 Randomized Trials. <i>Circ J.</i> 2019 May 24;83(6):1356-1367.	skumulowane wyniki dla różnych inhibitorów PCSK9
White 2015	White CM. Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab. <i>Ann Pharmacother</i> 2015;49:1327-1335.	brak cech przeglądu systematycznego (tylko 1 baza danych)
Worthy 2016	Worthy G, Gandra SR, Bridges I et al. A systematic review and network meta-analysis on the efficacy of evolocumab and other lipid-lowering therapies for the management of lipid levels in hyperlipidemia. <i>Value in Health</i> 2016;19:A53.	abstrakt konferencyjny
Yoon 2014	Yoon CH, Watson K. Biologics for the treatment of dyslipidemias: a look beyond conventional therapy. <i>Ann Pharmacother</i> 2014;48:238-249.	nieodpowiednia populacja - nie dotyczy stosowania alirokumabu w populacji po ACS lub CVD, brak klinicznie istotnych punktów końcowych
Zhang 2015	Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: A meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. <i>BMC Medicine</i> 2015;13.	brak klinicznie istotnych punktów końcowych
Zhu 2019	Zhu Y, Shen X, Jiang Q, Wang Z, Wang Z, Dong X, Li J, Han Q, Zhao J, Wang B, Liu L. Effects of monoclonal antibodies against PCSK9 on clinical cardiovascular events : A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Herz.</i> 2019 Jun;44(4):336-346.	nieodpowiednia populacja - nie dotyczy stosowania alirokumabu w populacji po ACS

## 8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
ODYSSEY OUTCOMES	Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
	Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes: An Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. <i>Circulation</i> 140.2 (2019): 103-12
	Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Patients with Recent Acute Coronary Syndrome and Polyvascular Disease Derive Large Absolute Benefit from Alirocumab: ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019 Sep 3;74(9):1167-1176.
	White HD, Steg PG, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on types of myocardial infarction: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. <i>Eur Heart J</i> . 2019;40(33):2801-2809.
	Szarek M, Steg PG, DiCenso D, et al. Alirocumab Reduces Total Hospitalizations and Increases Days Alive and Out of Hospital in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> . 2019;12(11):e005858.
	Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. <i>Circulation</i> . 2019;140(25):2054-2062.
	Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Kimura T, Kiss RG, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Xavier D, Zeiher AM, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019 Feb 5;73(4):387-396.
	[REDACTED]



## 8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ako 2018	Ako J, Hibi K, Kozuma K, Miyauchi K, Morino Y, Shinke T, Tsujita K, Uno K, Kawabata Y, Hiro T. Effect of alirocumab on coronary atheroma volume in Japanese patients with acute coronary syndromes and hypercholesterolemia not adequately controlled with statins: ODYSSEY J-IVUS rationale and design. J Cardiol. 2018 Jun;71(6):583-589.	projekt badania ODYSSEY J-IVUS
Ako 2019	Ako J, Hibi K, Tsujita K, Hiro T, Morino Y, Kozuma K, Shinke T, Otake H, Uno K, Louie MJ, Takagi Y, Miyauchi K. Effect of Alirocumab on Coronary Atheroma Volume in Japanese Patients With Acute Coronary Syndrome - The ODYSSEY J-IVUS Trial. Circ J. 2019 Sep 25;83(10):2025-2033.	nieodpowiednia populacja i punkty końcowe.
Bates 2019	Bates ER. After an acute coronary syndrome, alirocumab reduced total nonfatal CV events and deaths vs placebo. Annals of Internal Medicine 2019 170:12 (JC62-)	dotyczy opisu badania ODYSSEY OUTCOMES i jego wyników zgodnie z publikacją Schwartz 2018
Bays 2015	Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson J, Zhao J, Hanotin C, Donahue S. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):3140-8	nieodpowiedni komparator - ezetyimib; nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS, pacjenci leczeni niską/umiarkowaną dawką atorwastatyny z lub bez innych leków hipolipemizujących
Bittner 2018	Bittner V, Szarek M, Aylward PE, et al. Lp(A) and cardiovascular outcomes: An analysis from the odyssey outcomes trial. Atherosclerosis Supplements 2018 32 (24-25).	abstrakt konferencyjny dotyczący badania ODYSSEY OUTCOMES
Bruckert 2019	Bruckert E, Kereiakes DJ, Koren MJ, Louie MJ, Letierce A, Miller K, Cannon CP. PCSK9 inhibition in patients with and without prior myocardial infarction or ischemic stroke: A pooled analysis of nine randomized-controlled studies of alirocumab. J Clin Lipidol. 2019 May - Jun;13(3):443-454.	analiza post-hoc badań ODYSSEY
Cannon 2015	Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J 2015;36:1186-1194.	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS; nieodpowiedni komparator - porównanie z ezetyimibem
Chao 2019	Chao TH, Hsiao PJ, Liu ME, Wu CJ, Chiang FT, Chen ZC, Chen CP, Yeh HI, Lee TH, Chiang CE. A subanalysis of Taiwanese patients from ODYSSEY South Korea and Taiwan study evaluating the efficacy and safety of alirocumab. J Chin Med Assoc. 2019 Apr;82(4):265-271.	badanie przeprowadzone w populacji tajwańskiej
Dufour 2019	Dufour R, Hovingh GK, Guyton JR, Langslet G, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, Manvelian G, Farnier M. Individualized low-density lipoprotein cholesterol reduction with alirocumab titration strategy in heterozygous familial hypercholesterolemia: Results from an open-label extension of the ODYSSEY LONG TERM trial. J Clin Lipidol. 2019 Jan - Feb;13(1):138-147.	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Farnier 2015	Farnier M, Jones P, Severance R et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. Atherosclerosis 2015;244:138-146	nieodpowiedni komparator - ezetyimib; nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS, pacjenci leczeni niską/umiarkowaną dawką rosuvastatyny z lub bez innych leków hipolipemizujących

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Farnier 2018	Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, Manvelian G, Guyton JR. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. <i>Atherosclerosis</i> . 2018 Nov;278:307-314.	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Ginsberg 2016	Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i> 2016;30:473-483.	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Goodman 2019	Goodman SG, Aylward PE, Szarek M, et al. Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019;74(9):1177-1186.	analiza w podgrupach pacjentów włączonych do badania ODYSSEY OUTCOMES w zależności od statusu pomostowania tętnic wieńcowych w wywiadzie
Hovingh 2018	Hovingh GK, Guyton JR, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, Manvelian G, Farnier M. Alirocumab dosing patterns during 40 months of open-label treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. <i>J Clin Lipidol</i> . 2018 Nov - Dec;12(6):1463-1470.	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Jukema 2019	Jukema J.W., Szarek M., Roe M., et al.. POST-ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS WITH POLYVASCULAR DISEASE DERIVE LARGE ABSOLUTE BENEFIT FROM ALIROCUMAB: ODYSSEY OUTCOMES. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2019 73:9 (2034-).	abstrakt konferencyjny dotyczący badania ODYSSEY OUTCOMES
Karpov 2018	Karpov Y.A. The role of PCSK9 inhibitors in the improvement of outcomes in patients after acute coronary syndrome: Results of ODYSSEY Outcomes trial. <i>Rational Pharmacotherapy in Cardiology</i> 2018 14:6 (922-934)	praca poglądowa dotycząca wyników badania ODYSSEY OUTCOMES w języku rosyjskim
Kastelein 2015	Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. <i>Eur Heart J</i> 2015;36:2996-3003	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Kereiakes 2015	Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. <i>Am Heart J</i> 2015;169:906-915	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Kereiakes 2018	Kereiakes DJ, Lepor NE, Gerber R, Veronica Lee L, Ellassal J, Thompson D, Michael Gibson C. Efficacy and safety of alirocumab in patients with or without prior coronary revascularization: Pooled analysis of eight ODYSSEY phase 3 trials. <i>Atherosclerosis</i> . 2018 Oct;277:211-218.	zbiorcza analiza post-hoc dotycząca 8 badań programu ODYSSEY
Koh 2018	Koh KK, Nam CW, Chao TH, Liu ME, Wu CJ, Kim DS, Kim CJ, Li I, Li J, Baccara-Dinet MT, Hsiao PJ, Chiang CE. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South Korea and Taiwan (ODYSSEY KT). <i>J Clin Lipidol</i> . 2018 Jan - Feb;12(1):162-172.e6.	badanie przeprowadzone w populacji koreańskiej i tajwańskiej
McCullough 2018	McCullough PA, Ballantyne CM, Sanganalmath SK, Langslet G, Baum SJ, Shah PK, Koren A, Mandel J, Davidson MH. Efficacy and Safety of Alirocumab in High-Risk Patients With Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from 5 Placebo-Controlled ODYSSEY Trials). <i>Am J Cardiol</i> . 2018 Apr 15;121(8):940-948.	zbiorcza analiza post-hoc dotycząca 5 badań programu ODYSSEY (populacja z ASCVD i/lub HeFH)
McKenney 2012	McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine pro-	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS, leczenie niską/umiarkowaną dawką atrowastatyny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	tease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2012;59:2344-2353	
Moriarty 2015	Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. <i>J Clin Lipidol</i> . 2015 Nov-Dec;9(6):758-69.	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS,
Moriarty 2018	Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: Open-label extension of the odyssey alternative trial. <i>Circulation</i> 2018 138 Supplement 1.	abstrakt konferencyjny, faza przedłużona badania ALTERNATIVE (OLE)
Müller-Wieland 2019	Müller-Wieland D, Rader DJ, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Ray KK, Manvelian G, Thompson D, Bujas-Bobanovic M, Roth EM. Efficacy and Safety of Alirocumab 300 mg Every 4 Weeks in Individuals with Type 2 Diabetes on Maximally Tolerated Statin. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2019 Jun 5. pii: jc.2018-02703.	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Nam 2018	Nam CW, Kim DS, Li J, Baccara-Dinet MT, Li I, Kim JH, Kim CJ. Efficacy and safety of alirocumab in Korean patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk: subanalysis of the ODYSSEY-KT study. <i>Korean J Intern Med</i> . 2018 Sep.	badanie przeprowadzone w populacji koreańskiej
NCT02938949	Alirocumab in Patients With Acute Myocardial Infarction	brak opublikowanych wyników badania; wyniki badania przestane do clinicaltrials.gov i aktualnie poddawane kontroli jakości przez National Library of Medicine
Pordy 2019	Pordy R, White H, Schwartz G et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events in ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> , Vol 13, No 3, June 2019	abstrakt konferencyjny
Ray 2018	Ray KK, Del Prato S, Müller-Wieland D, et al Alirocumab add-on therapy versus control in individuals with type 2 DM and ASCVD: Odyssey DM-dyslipidemia and DM-insulin Atherosclerosis Supplements 2018 32 (152-153)	abstrakt konferencyjny, analiza zbiorcza badań DM-DYSLIPIDEMIA i DM-INSULIN
Ray 2018	Ray KK, Colhoun H, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS) and diabetes-prespecified analyses of odyssey outcomes. <i>Diabetes</i> 2018 67 Supplement 1 (LB2-LB3)	abstrakt konferencyjny dotyczący badania ODYSSEY OUTCOMES
Ray 2018	Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Henry RR, Tinahones FJ, Bujas-Bobanovic M, Domenger C, Letierce A, Samuel R, Del Prato S. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018 Jun;20(6):1479-1489.	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Ray 2019	Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN, Davidson MH, Louie MJ, Bujas-Bobanovic M, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: Pooled analysis of alirocumab phase 3 trials. <i>Atherosclerosis</i> . 2019 Jun 8. pii: S0021-9150(19)31353-X.	zbiorcza analiza post-hoc badań ODYSSEY
Ray 2019	Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary	nieodpowiednia populacja - analiza dotycząca skuteczności alirokumabu w

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Aug;7(8):618-628. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5. Epub 2019 Jul 1. Erratum in: <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Jul 8	wyodrębnionych podgrupach pacjentów w zależności od poziomu glikemii w badaniu ODYSSEY OUTCOMES
Robinson 2015	Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:1489-1499.	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Roth 2016	Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. <i>Atherosclerosis</i> 2016;254:254-262	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Schwartz 2014	Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. 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. <i>Am Heart J</i> 2014;168:682-689	metodyka badania ODYSSEY OUTCOMES, brak opublikowanych wyników badania
Schwartz 2018	Schwartz GG, Szarek MM, Bhatt DL, et al. Alirocumab reduces risk of death after acute coronary syndrome in patients with persistently elevated atherogenic lipoproteins on intensive statin treatment. <i>Circulation</i> 2018 138:25 (e772-e773)	abstrakt konferencyjny dotyczący badania ODYSSEY OUTCOMES
Stein 2012	Stein EA, Gipe D, Bergeron J et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2012;380:29-36	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Stroes 2016	Stroes E, Guyton JR, Lepor N et al. Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. <i>J Am Heart Assoc</i> 2016;5.	nieodpowiednia populacja - brak wyników dla populacji po ACS
Taskinen 2018	Taskinen MR, Del Prato S, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Letierce A, Thompson D, Colhoun HM. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus with or without mixed dyslipidaemia: Analysis of the ODYSSEY LONG TERM trial. <i>Atherosclerosis</i> . 2018 Sep;276:124-130.	analiza post-hoc badania ODYSSEY LONG TERM dotycząca pacjentów z cukrzycą typu 2
Teramoto 2016	Teramoto T, Kobayashi M, Tasaki H, Yagyu H, Higashikata T, Takagi Y, Uno K, Baccara-Dinet MT, Nohara A. Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or at High Cardiovascular Risk With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Statins - ODYSSEY JAPAN Randomized Controlled Trial. <i>Circ J.</i> 2016 Aug 25;80(9):1980-7	populacja japońska, pacjenci przyjmujący niższe dawki statyn
Teramoto 2019	Teramoto T, Kiyosue A, Ishigaki Y, Harada-Shiba M, Kawabata Y, Ozaki A, Baccara-Dinet MT, Sata M. Efficacy and safety of alirocumab 150mg every 4 weeks in hypercholesterolemic patients on non-statin lipid-lowering therapy or lowest strength dose of statin: ODYSSEY NIPPON. <i>J Cardiol.</i> 2019 Mar;73(3):218-227.	populacja japońska, pacjenci przyjmujący niższe dawki statyn (5 mg/dobę, lub 2,5 mg/dobę)
Trankle 2019	Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, Kadariya D, Ravindra K, Markley R, Park TS, Potere N, Van Tassel BW, Abbate A. Alirocumab in Acute Myocardial Infarction: Results From the Virginia Commonwealth University Alirocumab Response Trial (VCU-AlirocRT). <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2019 Sep;74(3):266-269.	nieodpowiednia populacja. Alirokumab stosowany w ostrej fazie zawału serca (w 24 godziny od diagnozy NSTEMI) w pojedynczej dawce.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
van Delden 2018	van Delden XM, Huijgen R, Wolmarans KH, Brice BC, Barron JK, Blom DJ, Marais AD. LDL-cholesterol target achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia at Groote Schuur Hospital: Minority at target despite large reductions in LDL-C. <i>Atherosclerosis</i> . 2018 Oct;277:327-333.	nieodpowiednia populacja, wyniki skuteczności skumulowane dla różnych PCSK9
White 2019	White H.D., Steg P., Szarek M., et al.. REDUCTION OF TYPE 1 AND TYPE 2 MYOCARDIAL INFARCTIONS IN PATIENTS TREATED WITH ALIROCUMAB: INSIGHTS FROM THE ODYSSEY TRIAL. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2019 73:9 (4-)	abstrakt konferencyjny dotyczący badania ODYSSEY OUTCOMES

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań efektywności praktycznej

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Cariou 2018	Cariou B, Aversa M, Henry P, et al. Open-label ODYSSEY APPRISE study: Interim data from the first 843 participants. <i>European Heart Journal</i> 2017 38 Supplement 1 (310-)	abstrakt konferencyjny dotyczący badania ODYSSEY APPRISE, wyniki dla populacji po ACS ale bez istotnych klinicznie pk
Davidson 2018	Davidson ER, Snider MJ, Bartsch K, Hirsch A, Li J, Larry J. Tolerance of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) Inhibitors in Patients With Self-Reported Statin Intolerance. <i>J Pharm Pract.</i> 2018 Sep 16;897190018799218.	nieodpowiedni komparator (ewolokumab), brak wyników dla populacji pacjentów po ACS
Elamin 2017	Elamin AFM, Obafemi T, Khan K, Davis GK Potential use of PCSK9 inhibitors in secondary prevention for patients with treated acute coronary syndrome A study from a large UK university teaching hospital <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> 2017 24:1 Supplement 1 (S20-)	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia
Elamin 2019	Elamin A.F.M., Grafton-Clarke C., Wen Chen K., et al.. Potential use of PCSK9 inhibitors as a secondary preventative measure for cardiovascular disease following acute coronary syndrome: A UK real-world study. <i>Postgraduate Medical Journal</i> 2019 95:1120 (61-66).	brak punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia
Fairman 2017	Fairman KA, Davis LE, Sclar DA. Real-world use of PCSK-9 inhibitors by early adopters: cardiovascular risk factors, statin co-treatment, and short-term adherence in routine clinical practice. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2017 Aug 3;13:957-965.	brak wyników dla populacji pacjentów po ACS, brak punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia aliokumabem
Glueck 2018	Glueck CJ, Brown A, Goldberg AC, McKenney JM, Kantaros L, Stewart J, Ellassal J, Koren A. Alirocumab in high-risk patients: Observations from the open-label expanded use program. <i>J Clin Lipidol.</i> 2018 May - Jun;12(3):662-668.	badanie dotyczące programu rozszerzonego dostępu dla aliokumabu w USA, nieodpowiednia populacja - 35% pacjentów stosowało wysokie dawki statyn
Gürgöze 2019	Gürgöze MT, Muller-Hansma AHG, Schreuder MM, Galema-Boers AMH, Boersma E, Roeters van Lennep JE. Adverse Events Associated With PCSK9 Inhibitors: A Real-World Experience. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 Feb;105(2):496-504.	nieodpowiednia populacja
Henry 2018	Henry P, Cariou B, Aversa M, et al. 1 Open-label ODYSSEY APPRISE study: Interim data from the first 843 participants. <i>Archives of Cardiovascular Diseases Supplements</i> 2018 10:1 (127-)	abstrakt konferencyjny dotyczący badania ODYSSEY APPRISE
Kassner 2018	Kassner U., Hollstein T., Grenkowitz T., Scharnagl H., Maerz W., Steinhagen-Thiessen E. PCSK9-Inhibitor treatment of cardiovascular high risk patients in a real-world setting. <i>European Heart Journal</i> 2018 39 Supplement 1 (1041-).	abstrakt konferencyjny, brak wyników dla grupy pacjentów po ACS
Lecis 2019	Lecis M, Viglione E, Strobino S, et al. Effectiveness in the treatment of hypercholesterolemia with PCSK-9 inhibitors. <i>Giornale Italiano di Farmacia Clinica</i> 2019 33:1 (20-28)	nieodpowiednia populacja
Morise 2018	Morise AP, Tennant J, Holmes SD, Tacker DH. The Effect of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Nonfasting Remnant Cholesterol in a Real World Population. <i>J Lipids.</i> 2018 Jul 19;2018:9194736.	wyniki skumulowane dla różnych PCKS9
Parhofer 2018	Parhofer KG., Von Stritzky B, Paar WD. PEARL, a non-interventional study on real-world use of aliocumab in German clinical practice: Final study and cardiovascular subgroup	abstrakt konferencyjny dotyczący badania PEARL

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	data. European Heart Journal 2018 39 Supplement 1 (1104-).	
Razek 2018	Razek O, Cermakova L, Armani H, Lee T, Francis GA, Mancini GBJ, Frohlich J, Brunham LR. Attainment of Recommended Lipid Targets in Patients With Familial Hypercholesterolemia: Real-World Experience With PCSK9 Inhibitors. Can J Cardiol. 2018 Aug;34(8):1004-1009.	nieodpowiednia populacja
Saborowski 2018	Saborowski M, Dölle M, Manns MP, Leitolf H, Zender S. Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the management of cardiovascular high-risk patients: Effectiveness, therapy adherence and safety in a real world cohort. Cardiol J. 2018;25(1):32-41.	brak wyników dla populacji pacjentów po ACS
Støekenbroek 2018	Støekenbroek RM, Hartgers ML, Rutte R, de Wijer DD, Stroes ESG, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? Atherosclerosis. 2018 Mar;270:205-210.	nieodpowiednia populacja
Torres 2018	Rovira Torres P, Jimenez Portilla A, Ortiz Gonzalez M, et al. Real-world effectiveness and safety of evolocumab and alirocumab. European Journal of Hospital Pharmacy 2018 25 Supplement 1 (A176-).	abstrakt konferencyjny, brak wyników dla grupy pacjentów po ACS
van Delden 2018	van Delden XM, Huijgen R, Wolmarans KH, Brice BC, Barron JK, Blom DJ, Marais AD. LDL-cholesterol target achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia at Groote Schuur Hospital: Minority at target despite large reductions in LDL-C. Atherosclerosis. 2018 Oct;277:327-333.	nieodpowiednia populacja, wyniki skuteczności skumulowane dla różnych PCSK9
Von Stritzky 2018	Von Stritzky B, Paar WD, Parhofer KG. PEARL-alirocumab real-world use in German clinical practice. Vasa - European Journal of Vascular Medicine 2018, 47 Supplement 99 (15-).	abstrakt konferencyjny dotyczący badania PEARL

## 8.9 Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>ODYSSEY OUTCOMES</b></p> <p>Sponsor: Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p><b>Typ badania:</b> wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMIIT:</b> IIA</p> <p><b>Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane:</b> niskie</p> <p><b>Typ analizy:</b> Skuteczność: analiza ITT, Bezpieczeństwo: pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>Superiority</i></p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana czasu obserwacji 2,8 roku</p> <p><b>Interwencja:</b> alirokumab 75/150 mg w co dwutygodniowym (Q2W) wstrzyknięciu podskórnym (N=9462)</p> <p><b>Komparator:</b> w co dwutygodniowym wstrzyknięciu (Q2W) podskórnym (N=9462)</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 18 924</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq</math> 40 lat</li> <li>- hospitalizacja z powodu ACS (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa) 1-12 mies. przed randomizacją</li> <li>- LDL-C <math>\geq</math> 70 mg/dl lub nie-HDL-C <math>\geq</math> 100 mg/dl lub apoB <math>\geq</math> 80 mg/dl mierzone po min. 2 tygodniach stabilnego leczenia atorwastatyną 80 mg/dobę, rosuwastatyną 20-40 mg/dobę lub maksymalną tolerowaną dawką jednej z ww. statyn w tym brak leczenia statynami w przypadku występowania niedopuszczalnych skutków ubocznych.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek &lt; 40 lat</li> <li>- ACS które wystąpiło później niż 12 mies. i wcześniej niż 1 mies. przed randomizacją</li> <li>- brak stabilnej terapii modyfikującej poziom lipidów przez co najmniej 2 tyg. przed randomizacją</li> <li>- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze</li> <li>- zastoinowa niewydolność serca w III lub IV klasie wg NYHA pomimo leczenia lub frakcja wyrzutowa lewej komory &lt; 25%</li> <li>- udar krwotoczny w wywiadzie</li> <li>- trójglicerydy na czczo &gt; 400 mg/dl</li> <li>- nawrót ACS w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</li> <li>- procedura rewaskularyzacji wieńcowej przeprowadzona w ciągu 2 tyg. przed randomizacją lub zaplanowana po randomizacji</li> <li>- aktywność transaminaz wątrobowych ponad 3x powyżej górnej granicy normy</li> <li>- zapalenie wątroby typu B lub C</li> <li>- poziom kinazy kreatyniny ponad 3x powyżej górnej granicy normy</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> złożony punkt końcowy: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno niezakończony lub zakończony zgonem lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca tj. zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;</li> <li>- poważna zdarzenie niedokrwienne serca (zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem);</li> <li>- jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienno niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem);</li> <li>- złożony punkt końcowy: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- szacowana filtracja kłębuszkowa &lt; 30 ml/(min 1,73m<sup>2</sup>)</li> <li>- ciąża</li> <li>- stosowanie fibratów innych niż fenofibat lub kwas fenofibrynowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgonem lub udar niedokrwienny niezakończony zgonem;</li> <li>- zgon z powodu choroby wieńcowej;</li> <li>- zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych;</li> <li>- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>- poszczególne zdarzenia złożonych punktów końcowych;</li> <li>- parametry lipidowe;</li> </ul>

## 8.10Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Opracowano na podstawie Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r.<sup>41</sup>


Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 28.10.2019
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD) <sup>1</sup>
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD) <sup>1</sup>
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego <sup>1</sup>
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.6
opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3 i 4.4
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.4.2.5
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-



## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).....	27
Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE) <sup>†</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). ....	39
Ryc. 3. Analiza w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego MACE w badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla porównania alirokumabu z placebo oraz wartości p-value dla interakcji (źródło: Schwartz 2018).....	40
Ryc. 4. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca <sup>†</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). ....	43
Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia niedokrwiennego serca <sup>†</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).....	43
Ryc. 6. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego <sup>§</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).....	44
Ryc. 7. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niedokrwiennego niezakończony zgonem w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). ....	44
Ryc. 8. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z powodu choroby wieńcowej w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). ....	45
Ryc. 9. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).....	45
Ryc. 10. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). ....	46
Ryc. 11. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w ogólnej populacji włączonej do badania (A) i pacjentów kwalifikujących się do ≥ 3-letniej obserwacji (B): alirokumab vs placebo (źródło: Steg 2019). ....	46
Ryc. 12. Średni poziom LDL-C u pacjentów z grupy alirokumabu oraz placebo w czasie trwania leczenia w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacji ITT (linie ciągłe) oraz populacji <i>on-treatment</i> * (linie przerywane) (źródło: Schwartz 2018).....	50
Ryc. 13. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE) <sup>†</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacjach pacjentów wyodrębnionych w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).....	51
Ryc. 14. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE) <sup>†</sup> w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w podgrupach pacjentów w zależności od obciążenia chorobą miażdżycową w jednym łóżysku	

naczyniowym (niebieskie linie), dwóch łóżyskach naczyniowych (czerwone linie), trzech łóżyskach naczyniowych (zielone linie): alirokumab vs placebo (źródło: Jukema 2019a). ...	58
Ryc. 15. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zawału serca typu 1 oraz zawału serca typu 2 wg Trzeciej Uniwersalnej Definicji zawału serca w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (źródło: White 2019). .....	63
Ryc. 16. Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: udar mózgu w zależności od rodzaju. ....	63
Ryc. 17. Analiza w podgrupach pacjentów skuteczności alirokumabu w porównaniu z placebo w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C i choroby tętnic mózgowych dla ryzyka względnego jakiegokolwiek udaru (źródło: Jukema 2019b, zmodyfikowano). .....	64
Ryc. 18. Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w profilaktyce wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych dot. intensywnego leczenia hipolipemizującego (w tym statynami, ezetymibem lub inhibitorami PCSK9) w porównaniu do niskiej intensywności leczenia hipolipemizującego (źródło: Pedro-Botet 2019). .....	85
Ryc. 19. Średni poziom LDL-C w populacji pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 75/150 mg co dwa tyg. w zależności od obecności przeciwciał przeciwko alirokumabu lub neutralizujących alirokumab na podstawie metaanalizy 8 RCT z programu klinicznego ODYSSEY (źródło: Roth 2017). .....	87
Ryc. 20. Mediana poziomu LDL-C u pacjentów w grupie alirokumabu oraz placebo w czasie trwania leczenia w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (źródło: Goodman 2020). .....	90
Ryc. 21. Średni poziom LDL-C na początku badania oraz po 24 tygodniach w nieinterwencyjnym prospektywnym badaniu PEARL w ogólnej populacji, w populacji z chorobą niedokrwienną serca (CHD) oraz po ostrym zespole wieńcowym (ACS) (źródło: Parhofer 2018). .....	92

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	11
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....	14
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....	17
Tab. 4. Ocena jakości włączonych badań wtórnych wg skali AMSTAR. ....	20
Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków w odnalezionych opracowaniach wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu (Praluent®) u pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych zawale serca. ....	21
Tab. 6. Charakterystyka badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych zawale serca. ....	30
Tab. 7. Charakterystyka badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych zawale serca – cd. ....	30
Tab. 8. Odsetek pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu ODYSSEY OUTCOMES, włączonym do opracowania. ....	31
Tab. 9. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego do analizy. ....	32
Tab. 10. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego do analizy. ....	32
Tab. 11. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu ODYSSEY OUTCOMES. ....	33
Tab. 12. Charakterystyka pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES, włączonego do opracowania. ....	34
Tab. 13. Wyjściowe parametry lipidowe pacjentów zakwalifikowanych do badania ODYSSEY OUTCOMES. ....	35
Tab. 14. Leki stosowane przez pacjentów w momencie randomizacji do badania ODYSSEY OUTCOMES. ....	35
 .....	36
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	37
Tab. 17. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: poważne zdarzenia sercowo naczyniowe (MACE) <sup>†</sup> . ....	39
Tab. 18. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: główne drugorzędowe punkty końcowe. ....	42
Tab. 19. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: pozostałe drugorzędowe punkty końcowe. ....	48
Tab. 20. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo: średni poziom LDL-C w mg/dl po 4, 12 i 48 mies. terapii w badaniu ODYSSEY OUTCOMES. ....	49

Tab. 21. Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE).....	52
Tab. 22. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacji pacjentów w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C. ....	54
Tab. 23. Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w zależności od jednoczesnego występowania choroby miażdżycowej w wywiadzie: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny.....	57
	59
Tab. 25. Oszacowanie ryzyka względnego hospitalizacji z zastosowaniem wspólnego modelu półparametrycznego (ang. <i>joint semiparametric model</i> ) w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (analiza predefiniowana). ....	60
Tab. 26. Oszacowanie ryzyka względnego zdarzenia sercowo-naczyniowego nieprowadzącego do zgonu i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny z zastosowaniem wspólnego modelu półparametrycznego (ang. <i>joint semiparametric model</i> ) w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (analiza predefiniowana). ....	61
Tab. 27. Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: zawał mięśnia sercowego w zależności od rodzaju. ....	62
Tab. 28. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w populacji ogólnej badania ODYSSEY OUTCOMES.....	66
Tab. 29. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w subpopulacji pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) bez choroby tętnic obwodowych (PAD) i choroby naczyń mózgowych (CeVD) z badania ODYSSEY OUTCOMES. ....	69
Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w subpopulacji pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) i chorobą tętnic obwodowych (PAD) z badania ODYSSEY OUTCOMES.....	71
Tab. 31. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w subpopulacji pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) i chorobą naczyń mózgowych (CeVD) z badania ODYSSEY OUTCOMES.....	73
Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w subpopulacji pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) i chorobą tętnic obwodowych (PAD) oraz chorobą naczyń mózgowych (CeVD) z badania ODYSSEY OUTCOMES. ....	75
	77
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych świeżym zawale serca w bazie Medline (PubMed) na dzień 28.10.2019. ....	94
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych świeżym zawale serca w bazie Embase na dzień 28.10.2019. ....	94
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych świeżym zawale serca w bazie Cochrane na dzień 28.10.2019. ....	94
Tab. 37. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR). ....	95

Tab. 38. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. .... 97

## Bibliografia

---

- 1 [REDACTED]
- 2 AMSTAR [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp: 06.10.2017]
- 3 Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/> , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- 4 Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. 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.* 2019 Jun 25;73(24):3210-3227.
- 5 Turgeon RD, Tsuyuki RT, Gyenes GT, Pearson GJ. Cardiovascular Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-analysis Including the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Can J Cardiol.* 2018 Dec;34(12):1600-1605.
- 6 Dicembrini I, Giannini S, Raggianti B, Mannucci E, Monami M. Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endocrinol Invest.* 2019 Feb 14.
- 7 Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, Vogel B, Sartori S, De Rosa S, Baber U, Indolfi C, Montalescot G, Dangas GD, Rosenson RS, Pocock SJ, Mehran R. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019 Jul 3. pii: ehz430.
- 8 Praluent Odyssey Trial Overview. <https://www.praluent.co.uk/odyssey-overview> [dostęp: 24.07.2019]
- 9 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
- 10 Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes: An Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019 May 23.
- 11 Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1167-1176.
- 12 Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Kimura T, Kiss RG, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Xavier D, Zeiher AM, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Feb 5;73(4):387-396.
- 13 White HD, Steg PG, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on types of myocardial infarction: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2019;40(33):2801-2809.
- 14 Szarek M, Steg PG, DiCenso D, et al. Alirocumab Reduces Total Hospitalizations and Increases Days Alive and Out of Hospital in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(11):e005858.
- 15 Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation.* 2019;140(25):2054-2062.
- 16 Dane przekazane od wnioskodawcy [REDACTED]
- 17 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.



- <sup>18</sup> Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tok-gozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members.; Additional Contributor.. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
- <sup>19</sup> Thygesen K, Alpert JS, White HD; on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-2538.
- <sup>20</sup> URPL <http://www.urpl.gov.pl/pl> [dostęp 28.10.2019]
- <sup>21</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praluent> [dostęp 24.07.2019]
- <sup>22</sup> EPAR Praluent. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/praluent-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/praluent-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) [dostęp 24.07.2019]
- <sup>23</sup> EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Recommendations on safety signals. List of safety signals discussed since September 2012. Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#list-of-safety-signals-discussed-since-september-2012-section> [dostęp 28.10.2019]
- <sup>24</sup> FDA. Drug Safety Communications. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-communications> [dostęp 28.10.2019]
- <sup>25</sup> FDA Praluent. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=446f6b5c-0dd4-44ff-9bc2-c2b41f2806b4> [dostęp 24.07.2019]
- <sup>26</sup> Parhofer KG., Von Stritzky B, Paar WD. PEARL, a non-interventional study on real-world use of alirocumab in German clinical practice: Final study and cardiovascular subgroup data. *European Heart Journal* 2018 39 Supplement 1 (1104-).
- <sup>27</sup> Von Stritzky B, Paar WD, Parhofer KG. PEARL-alirocumab real-world use in German clinical practice. *Vasa - European Journal of Vascular Medicine* 2018, 47 Supplement 99 (15-).
- <sup>28</sup> Landmesser U., et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 2017, 38, 2245-2255.
- <sup>29</sup> Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, Nowak J, Osadnik T, Banach M. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes - Data from the TERCET registry with 19,287 patients. *Pharmacological Research*. 2019;139:460-466.
- <sup>30</sup> Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Ter-shakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
- <sup>31</sup> Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
- <sup>32</sup> Pedro-Botet J, López-Miranda J, Badimón L, et al. Overall Mortality and LDL Cholesterol Reduction in Secondary Prevention Trials of Cardiovascular Disease [published online ahead of print, 2019 Oct 25]. *Am J Cardiovasc Drugs*.
- <sup>33</sup> Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, et al. Antidrug Antibodies in Patients Treated with Alirocumab. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1589-1590.
- <sup>34</sup> Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1387]. *JAMA*. 2018;319(15):1566-1579.
- <sup>35</sup> Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019;00:1-78.

<sup>36</sup> Goodman SG, Steg PG, Szarek M, et al. Sustained Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Alirocumab in ODYSSEY OUTCOMES. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):448-451

<sup>37</sup> McCullough PA, Ballantyne CM, Sanganalmath SK, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high-risk patients with clinical atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from 5 placebo-controlled ODYSSEY trials). *Am J Cardiol* 2018;121: 940-8.

<sup>38</sup> Roe MT, Li QH, Bhatt DL, et al. Risk Categorization Using New American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for Cholesterol Management and Its Relation to Alirocumab Treatment Following Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2019;140(19):1578-1589.

<sup>39</sup> Grundy SM., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/Apha/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 73, 24, e285-e350.

<sup>40</sup> [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php); [dostęp: 24.07.2019]

<sup>41</sup> Rozporządzenie 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