

# Inklisiran (Leqvio®) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi

Analiza efektywności klinicznej - aktualizacja w związku  
z uwagami minimalnymi

Warszawa, luty 2022

**Autorzy**

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

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Novartis Poland Sp. z o.o.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Cel pracy .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Metodyka .....</b>	<b>14</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych .....	14
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	14
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	18
2.4 Ocena jakości informacji.....	19
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	19
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	20
2.7 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych.20	
2.7.1 Opracowania pierwotne .....	20
2.7.2 Badania efektywności praktycznej.....	25
2.7.3 Opracowania wtórne .....	26
2.8 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	28
2.8.1 Przegląd opracowań wtórnych.....	28
2.8.2 Wpływ inklisiranu na twarde punkty końcowe w oparciu o opracowania wtórne .....	36
2.9 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	42
2.10 Ocena jakości informacji.....	49
2.11 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	52
2.12 Ocena heterogeniczności badań .....	52
2.12.1 Zgodność populacji badań uwzględnionych w porównaniach pośrednich z populacją wnioskowaną	52
2.12.2 Ocena heterogeniczności badań uwzględnionych w ramach porównań pośrednich.....	55
<b>3 Analiza wyników badań pierwotnych .....</b>	<b>61</b>
3.1 Populacja spełniająca kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego programu lekowego	61
3.1.1 Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną .....	61
3.1.2 Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową .....	75
3.2 Populacja spełniająca kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.....	93
3.2.1 Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną - inklisiran vs standardowa terapia (porównanie bezpośrednie) .....	93
3.2.2 Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym - inklisiran vs standardowa terapia (porównanie bezpośrednie) .....	101
3.3 Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych .....	122
<b>4 Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>125</b>
4.1.1 VigAccess .....	125

4.1.2	European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports .....	126
<b>5</b>	<b>Analiza wyników efektywności praktycznej .....</b>	<b>127</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia .....</b>	<b>128</b>
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	128
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	129
6.2.1	Ograniczenia analizy .....	129
6.2.2	Ograniczenia dostępnych danych .....	129
6.3	Wyniki innych analiz .....	132
6.4	Siła dowodów .....	132
<b>7</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>138</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>		<b>139</b>
Identyfikacja opracowań pierwotnych .....		139
Identyfikacja badań efektywności praktycznej.....		140
Identyfikacja opracowań wtórnych.....		141
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania .....</b>		<b>143</b>
Badania pierwotne .....		143
Hipercholesterolemia rodzinna.....		143
Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.....		144
Opracowania wtórne .....		145
<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania .....</b>		<b>147</b>
Badania pierwotne .....		147
Hipercholesterolemia rodzinna.....		147
Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.....		150
Opracowania wtórne .....		169
<b>Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych .....</b>		<b>171</b>
clinicaltrials.gov .....		171
clinicaltrialsregister.eu.....		172
<b>Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych.....</b>		<b>173</b>
Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.....		173
Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej .....		177
<b>Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>		<b>184</b>
Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.....		184
Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej .....		188
<b>Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>		<b>193</b>
Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.....		193
Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej .....		195
<b>Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania .....</b>		<b>197</b>

Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.....	197
Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej .....	199
<b>Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań .....</b>	<b>201</b>
Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.....	201
Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej .....	203
<b>Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego .....</b>	<b>207</b>
Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.....	207
Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej .....	209
<b>Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2.....</b>	<b>213</b>
<b>Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych .....</b>	<b>219</b>
<b>Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>	<b>220</b>
<b>Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych .....</b>	<b>221</b>
Porównania bezpośrednie .....	221
Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.....	221
Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej .....	225
Porównania pośrednie .....	232
<b>Spis rysunków .....</b>	<b>233</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>237</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>242</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i> )
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
ASCVD	choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> )
ALI	alirokumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ApoB	apolipoproteina B
b. d.	brak danych
BP	ciśnienie tętnicze (ang. <i>blood pressure</i> )
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass grafting</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i> )
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i> )
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i> )
dl	decylitr
DM	cukrzyca (ang. <i>diabetes mellitus</i> )
eGFR	oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego
EVO	ewolokumab
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i> )
HeFH	heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i> )
hiperC	hipercholesterolemia
INC	inklisiran
LDL	lipoproteina niskiej gęstości, lipoproteina o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i> )
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i> )
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości, lipoproteina o małej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i> )
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein cholesterol</i> )
MACE	duże sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (ang. <i>major adverse cardiac events</i> )
mg	miligram
MI	zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i> )
PCSK9	konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i> )

RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
SCORE	systematyczna ocena ryzyka wieńcowego
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
T1DM	cukrzyca typu 1
T2DM	cukrzyca typu 2
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i> )
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i> )
USG	ultrasonografia

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inklisiranu (Leqvio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub u pacjentów nietolerujących statyn leczonych ezetymibem łącznie przez min. 3 miesiące:

- z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i poziomem LDL-C >100 mg/dl.
- z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego i poziomem LDL-C >100 mg/dl w przypadku pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego oraz:
  - z dodatkowo przeżytym zawałem serca w wywiadzie i wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach  
lub
  - z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako:
    - choroba tętnic obwodowych (PAD), tj. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub przeżyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej;  
lub
    - choroba tętnic mózgowych, tj. przeżyty udar mózgu niedokrwienny lub przemijający atak niedokrwienny (TIA).

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane poddano syntezie ilościowej.

Analizę przeprowadzono oddzielnie dla dwóch wskazań:

- pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Przeprowadzono porównanie pośrednie przy użyciu dwóch metod:

- porównanie bezpośrednie z uwzględnieniem standardowej terapii jako technologii opcjonalnej w przypadku populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego;
- porównanie pośrednie metodą Buchera z uwzględnieniem alirokumabu i ewolokumabu jako technologii opcjonalnych w przypadku populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego.

W przypadku porównania metodą Buchera przeprowadzono obliczenia własne w oparciu o uprzednio przygotowany arkusz Excel 365.

## Wyniki

Ze względu na relatywnie dużą heterogeniczność badań podjęto kroki, aby zminimalizować jej wpływ na uzyskane wyniki: w przypadku badań wyraźnie różniących się od pod względem charakterystyki, założeń lub punktów czasowych oceny zdecydowano się uwzględnić je w ramach analizy wrażliwości,



tj. przedstawić warianty analizy z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia tych badań. Dodatkowo, wszelką heterogeniczność oraz jej potencjalny wpływ na wyniki analizy opisano w oddzielnym rozdziale, a w przypadku wyników analizy bezpieczeństwa nie przedstawiano statystyk ani nie przeprowadzono porównań.

W przypadku porównań bezpośrednich inkisiranu ze standardową terapią w zakresie prawie wszystkich ocenianych punktów końcowych uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść inkisiranu (wyjątkiem jest odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <25 mg/dl, w przypadku którego obie grupy były porównywalne).

Populacja	Odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C	OR		RD	
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
FH	<25 mg/dl	5,00 (0,24; 104,70)	0,2997	0,83 (-0,57; 2,22)	0,2448
	<50 mg/dl	27,93 (6,69; 116,51)	<0,0001	18,17 (13,10; 23,25)	<0,0001
	<70 mg/dl	54,69 (17,02; 175,73)	<0,0001	39,66 (33,31; 46,01)	<0,0001
	<100 mg/dl	19,62 (11,66; 33,00)	<0,0001	56,54 (49,56; 63,52)	<0,0001
	≥ 100 mg/dl	0,07 (0,04; 0,11)	<0,0001	-56,50 (-63,71; -49,29)	<0,0001
	≥ 50% redukcja w stosunku do wartości wyjściowych	72,99 (17,72; 300,67)	<0,0001	37,18 (30,96; 43,41)	<0,0001
ASCVD	<25 mg/dl	62,40 (25,54; 152,44)	<0,0001	16 (14; 18)	<0,0001
	<50 mg/dl	53,61 (38,27; 75,11)	<0,0001	54 (52; 57)	<0,0001
	<70 mg/dl	15,81 (13,21; 18,92)	<0,0001	58 (55; 61)	<0,0001
	<100 mg/dl	4,48 (3,81; 5,27)	<0,0001	31 (28; 34)	<0,0001
	≥ 100 mg/dl	0,12 (0,09; 0,14)	<0,0001	-31 (-34; -28)	<0,0001
	Osiągnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka	14,73 (12,37; 17,54)	<0,0001	58 (55; 60)	<0,0001
	≥ 50% redukcja w stosunku do wartości wyjściowych	62,96 (44,15; 89,77)	<0,0001	56 (53; 58)	<0,0001
Populacja	Punkt końcowy	Horizont	Różnica efektu		
			MD (95% CI)	Wartość p	
FH	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	150 dzień	-50,50 (-54,85; -46,15)	<0,0001	
		510 dzień	-47,90 (-53,52; -42,28)	<0,0001	
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	150 dzień	-71,60 (-78,31; -64,89)	<0,0001	
		510 dzień	-68,90 (-77,14; -60,66)	<0,0001	
ASCVD	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	150. dzień	-57,45 (-63,52; -51,38)	<0,0001	
		skorygowana w czasie: między 90. a 541. dniem	-51,49 (-56,00; -46,99)	<0,0001	
		510. dzień*	-55,27 (-59,19; -51,35)	<0,0001	
		510. dzień**	-48,58 (-61,49; -35,66)	<0,0001	
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	150. dzień	-57,47 (-62,71; -52,23)	<0,0001	
		150. dzień*	-55,58 (-58,91; -52,25)	<0,0001	
		510. dzień	-52,97 (-55,23; -50,71)	<0,0001	
		skorygowana w czasie: między 90. a 541. dniem	-51,10 (-55,41; -46,78)	<0,0001	

FH - rodzinna hipercholesterolemia (ang. *familial hypercholesterolemia*); ASCVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

\* Subpopulacja pacjentów tolerujących statyny. \*\* Subpopulacja pacjentów nietolerujących statyn.

W przypadku porównania pośredniego, w zakresie większości analizowanych punktów końcowych i porównań wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W przypadku porównania inkisiranu z ewolokumabem w populacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną uzyskano wyniki na niekorzyść inkisiranu, jednak należy mieć na

uwadze istotną heterogeniczność badań, która może rzutować na uzyskane wyniki na niekorzyść inklisiranu.

Populacja	Porównanie	Punkt końcowy	Horyzont oceny	Porównanie pośrednie (Bucher 1997)
FH	inklisiran vs alirokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,67 (-5,37; 12,71)* 7,20 (-0,46; 14,86)**
		Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-0,51 (-13,63; 12,61)* 3,90 (-4,88; 12,68)**
		Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,70 (-20,06; 27,46)
	inklisiran vs ewolokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg. <sup>^</sup>	8,80 (1,39; 16,21)
		Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg. <sup>^</sup>	21,20 (9,44; 32,96)
ASCVD	inklisiran vs alirokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	0,06 (-7,18; 7,30)* -1,65 (-12,01; 8,71)**
		Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	78. tyg.	0,45 (-4,65; 5,55)
		Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	1,01 (-16,60; 18,62)
	inklisiran vs ewolokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,55 (-2,55; 9,65)
		Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	-0,47 (-5,77; 4,83)

FH - rodzinna hipercholesterolemia (ang. *familial hypercholesterolemia*); ASCVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*).

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH. \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.

<sup>^</sup> Z braku innych danych, dla ewolokumabu przyjęto dane z 12. tygodnia.

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania. \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji inklisiranu, zbliżony do bezpieczeństwa innych analizowanych interwencji. Dla żadnego z punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowane porównanie inklisiranu względem komparatora nie różniło się w sposób statystycznie istotny. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była reakcja w miejscu wstrzyknięcia, która najczęściej miała charakter łagodny i przemijający i nie prowadziła do przerwania leczenia.

Poniżej przedstawiono podsumowanie siły dowodów zgodnie z kategoriami GRADE.

Punkt końcowy/liczba badań (rodzaj)	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
<b>Hipercholesterolemia rodzinna</b>					
<b>Inkalisiran vs standardowa terapia</b>					
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/1 (RCT)	N=242	N=240	WMD=-50,50 (95% CI: -54,85; -46,15)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej/1 (RCT)	N=242	N=240	WMD=-47,90 (95% CI: -53,52; -42,28)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/1 (RCT)	N=242	N=240	WMD=-71,60 (95% CI: -78,31; -64,89)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej/1 (RCT)	N=242	N=240	WMD=-68,90 (95% CI: -77,14; -60,66)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Punkt końcowy/liczba badań (rodzaj)	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
% pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl/1 (RCT)	99/242	3/240	OR=54,69 (95% CI: 17,02; 175,73) RD=39,66 (95% CI: 33,31; 46,01)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów osiągających redukcję poziomu LDL o co najmniej 50%/1 (RCT)	92/242	2/240	OR=72,99 (95% CI: 17,72; 300,67) RD=37,18 (95% CI: 30,96; 43,41)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
<b>Inklisiran vs ewolokumab</b>					
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/2 (RCT)	N=242 (INC) N=110 (EVO)	N=240 (INC) N=54 (EVO)	WMD=8,80 (95% CI: 1,39; 16,21)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/2 (RCT)	N=242 (INC) N=110 (EVO)	N=240 (INC) N=54 (EVO)	WMD=21,20 (95% CI: 9,44; 32,96)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
<b>Inklisiran vs alirokumab</b>					
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/4 (RCT)	N=242 (INC) N=759 (ALI)	N=240 (INC) N=389 (ALI)	WMD=7,20 (95% CI: -0,46; 14,86)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej/2 (RCT)	N=242 (INC) N=322 (ALI)	N=240 (INC) N=163 (ALI)	WMD=3,90 (95% CI: -4,88; 12,68)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
<b>Bez bardzo wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej</b>					
<b>Inklisiran vs standardowa terapia</b>					
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/2 (RCT)	N=159 1	N=158 7	WMD=-57,45 (95% CI: -63,52; -51,38)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej	N=159 1	N=158 7	WMD=-55,55 (95% CI: -59,61; -51,50)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/2 (RCT)	N=159 1	N=158 7	WMD=-57,47 (95% CI: -62,71; -52,23)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej/2 (RCT)	N=159 1	N=158 7	WMD=-52,97 (95% CI: -55,23; -50,71)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl/2 (RCT)	1145/1591	223/1587	OR=15,81 (95% CI: 13,21; 18,92) RD=58 (95% CI: 55; 61)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów osiągających redukcję poziomu LDL o co najmniej 50%/2 (RCT)	921/1591	34/1587	OR=62,96 (95% CI: 44,15; 89,77) RD=56 (95% CI: 53; 58)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
<b>Inklisiran vs ewolokumab</b>					
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/3 (RCT)	N=159 1 (INC) N=129 64 (EVO)	N=158 7 (INC) N=129 54 (EVO)	WMD=3,55 (95% CI: -2,55; 9,65)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/3 (RCT)	N=159 1 (INC) N=129 64 (EVO)	N=158 7 (INC) N=129 54 (EVO)	WMD=-0,47 (95% CI: -5,77; 4,83)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
<b>Inklisiran vs alirokumab</b>					
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/7 (RCT)	N=159 1 (INC)	N=158 7 (INC)	WMD=0,06 (95% CI: -7,18; 7,30)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○

Punkt końcowy/liczba badań (rodzaj)	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
	N=105 10 (ALI)	N=989 4 (ALI)			
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej	N=159 1 (INC) N=153 0 (ALI)	N=158 7 (INC) N=780 (ALI)	WMD=0,45 (95% CI: -4,65; 5,55)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej/5 (RCT)	N=159 1 (INC) N=183 2 (ALI)	N=158 7 (INC) N=988 (ALI)	WMD=1,01 (95% CI: -16,60; 18,62)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○

## Wnioski

Podsumowując, inkisiran stanowi skuteczną i bezpieczną opcję leczenia pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej: zarówno z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jak i z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Wykazano wyższość inkisiranu nad standardowo stosowaną terapią, składającą się ze statyny w maksymalnej tolerowanej dawce z ezetymibem lub bez, a także porównywalność w stosunku do aktualnie refundowanych inhibitorów PCSK-9, tj. alirokumabu i ewolokumabu. Analiza subpopulacji ze względu na tolerancję statyn lub jej brak (i tym samym stosowanie ich bądź nie) w odniesieniu do standardowej terapii (w przypadku pacjentów tolerujących statyny: statyna z ezetymibem lub bez; w przypadku pacjentów nietolerujących statyn: ezetymib) również wykazała wyższość inkisiranu nad standardowym leczeniem.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że inkisiran jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem, o profilu bezpieczeństwa zbliżonym do innych substancji stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały reakcje w miejscu iniekcji, jednak w przeważającej większości miały one charakter łagodny, przemijający i nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia. Co więcej, stosowanie inkisiranu wiązało się z niższymi odsetkami zdarzeń sercowo-naczyniowych (poświęcono temu zagadnieniu opracowanie wtórne Cordero 2020) niż standardowa terapia, co może świadczyć o tym, iż stosowanie inkisiranu, poprzez udowodnione obniżanie poziomu LDL-C, wpływa na obniżenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inklisiranu (Leqvio®) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*) lub z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*).

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Leqvio®].

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub u pacjentów nietolerujących statyn leczonych ezetymibem łącznie przez min. 3 miesiące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i poziomem LDL-C &gt;100 mg/dl.</li> <li>• z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego i LDL-C &gt;100 mg/dl w przypadku pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z dodatkowo przebyłym zawałem serca w wywiadzie i wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub</li> <li>○ z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ choroba tętnic obwodowych (PAD), tj. <ul style="list-style-type: none"> <li>• chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) &lt;0,85, lub</li> <li>• przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych, lub</li> <li>• amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej; lub</li> </ul> </li> <li>▪ choroba tętnic mózgowych, tj. <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyty udar mózgu niedokrwienny, lub</li> <li>• przemijający atak niedokrwienny (TIA).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
Interwencja (I)	Inklisiran (Leqvio®)
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirokumab</li> <li>• Ewolokumab</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standardowe postępowanie, rozumiane jako statyny w najwyższych możliwych dawkach i ezetymib lub w przypadku pacjentów nietolerujących statyn - ezetymib w monoterapii.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL,</li> <li>skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL,</li> <li>średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej,</li> <li>skorygowana w czasie bezwzględna redukcja LDL-C od wartości początkowej,</li> <li>zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL,</li> <li>jakość życia.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane,</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania pierwotne: randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</li> <li>Opracowania z zakresu efektywności praktycznej.</li> <li>Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne i metaanalizy.</li> </ul>

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 06.07.2021.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - FH.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną i LDL >100 mg/dl.*	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	<b>Inklisiran (Leqvio®)</b> 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.	<b>Inklisiran</b> podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	<b>Alirokumab (Praluent)</b> - dawka dostosowywana indywidualnie. <b>Ewolokumab (Repatha)</b> - 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu. <b>Najlepsze leczenie wspomagające</b> , rozumiane jako statyny w najwyższych możliwych dawkach i ezetymib (w przypadku, gdy statyny i ezetymib są stosowane również w grupie interwencji, komparatorem jest <b>placebo</b> ). W przypadku pacjentów nietolerujących statyn najlepsze leczenie wspomagające obejmuje podawanie ezetymibu w monoterapii.	<b>Alirokumab</b> lub <b>ewolokumab</b> podawane w innych dawkach niż zarejestrowana. <b>Najlepsze leczenie wspomagające</b> rozumiane inaczej niż skojarzenie statyny w najwyższej dawce i ezetymibu lub jako ezetymib w monoterapii w przypadku pacjentów nietolerujących statyn.
Punkty końcowe	<b>W zakresie skuteczności:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL,</li> <li>skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL,</li> <li>średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej,</li> <li>skorygowana w czasie bezwzględna redukcja LDL-C od wartości początkowej,</li> <li>zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL,</li> <li>jakość życia.</li> </ul> <b>W zakresie bezpieczeństwa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane,</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania z grupą kontrolną.	Opisy przypadków.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania pogładowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

\* A priori nie ograniczono wyszukiwania ze względu na wyjściowy poziom LDL-C na wypadek, gdyby nie zidentyfikowano badań dokładnie spełniających kryteria włączenia pod tym względem.

**Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - ASCVD.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i poziomem LDL-C >100 w prewencji wtórnej (tj. z przebyłym zawałem serca diagnozowanym inwazyjnie, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
<b>Interwencja</b>	<b>Inklisiran (Leqvio®)</b> 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.	<b>Inklisiran</b> podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
<b>Komparatory</b>	<b>Alirokumab (Praluent)</b> - dawka dostosowywana indywidualnie. <b>Ewolokumab (Repatha)</b> - 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu. <b>Najlepsze leczenie wspomagające</b> , rozumiane jako statyny w najwyższych możliwych dawkach i ezetymib (w przypadku, gdy statyny i ezetymib są stosowane również w grupie interwencji, komparatorem jest placebo).	<b>Alirokumab</b> lub <b>ewolokumab</b> podawane w innych dawkach niż zarejestrowana. <b>Najlepsze leczenie wspomagające</b> rozumiane inaczej niż skojarzenie statyny w najwyższej dawce i ezetymibu.
<b>Punkty końcowe</b>	<b>W zakresie skuteczności:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL,</li> </ul>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL,</li> <li>• średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej,</li> <li>• skorygowana w czasie bezwzględna redukcja LDL-C od wartości początkowej,</li> <li>• zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL,</li> </ul> <p><b>W zakresie bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul>	
<b>Typ badań</b>	<p>Badania z grupą kontrolną.            Badania randomizowane z grupą kontrolną.            Badania jednoramiennie (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).            Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków.            Odpowiedzi/komentarze na badania.            Badania pogładowe.            Badania retrospektywne.            Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.            Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne).            Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

**Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym - FH i ASCVD.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
<b>Interwencja</b>		
<b>Komparatory</b>		
<b>Punkty końcowe</b>		
<b>Typ badań</b>	Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodycie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase). Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym - FH i ASCVD.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne;</li> <li>• retrospektywne;</li> <li>• obserwacyjne;</li> <li>• bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul>	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.D.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (K.L.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących

z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych\*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel)

---

\* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

† Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z inhibitorami PCSK9 stanowiącymi technologie opcjonalne (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki takie zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

## **2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)**

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Ze względu na heterogeniczność badań odstąpiono od metaanaliz oraz porównań pośrednich w zakresie danych z dziedziny bezpieczeństwa i tolerancji leczenia, a dane zestawiono jedynie numerycznie w tabelach.

## **2.7 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych**

### **2.7.1 Opracowania pierwotne**

#### **2.7.1.1 Rodzinna hipercholesterolemia**

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii inkisiranem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 1690 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 40 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono prac 6 (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 6 RCT dotyczących inkłisiranu oraz technologii opcjonalnych, tj. ewolokumabu i alirokumabu w analizowanej populacji.

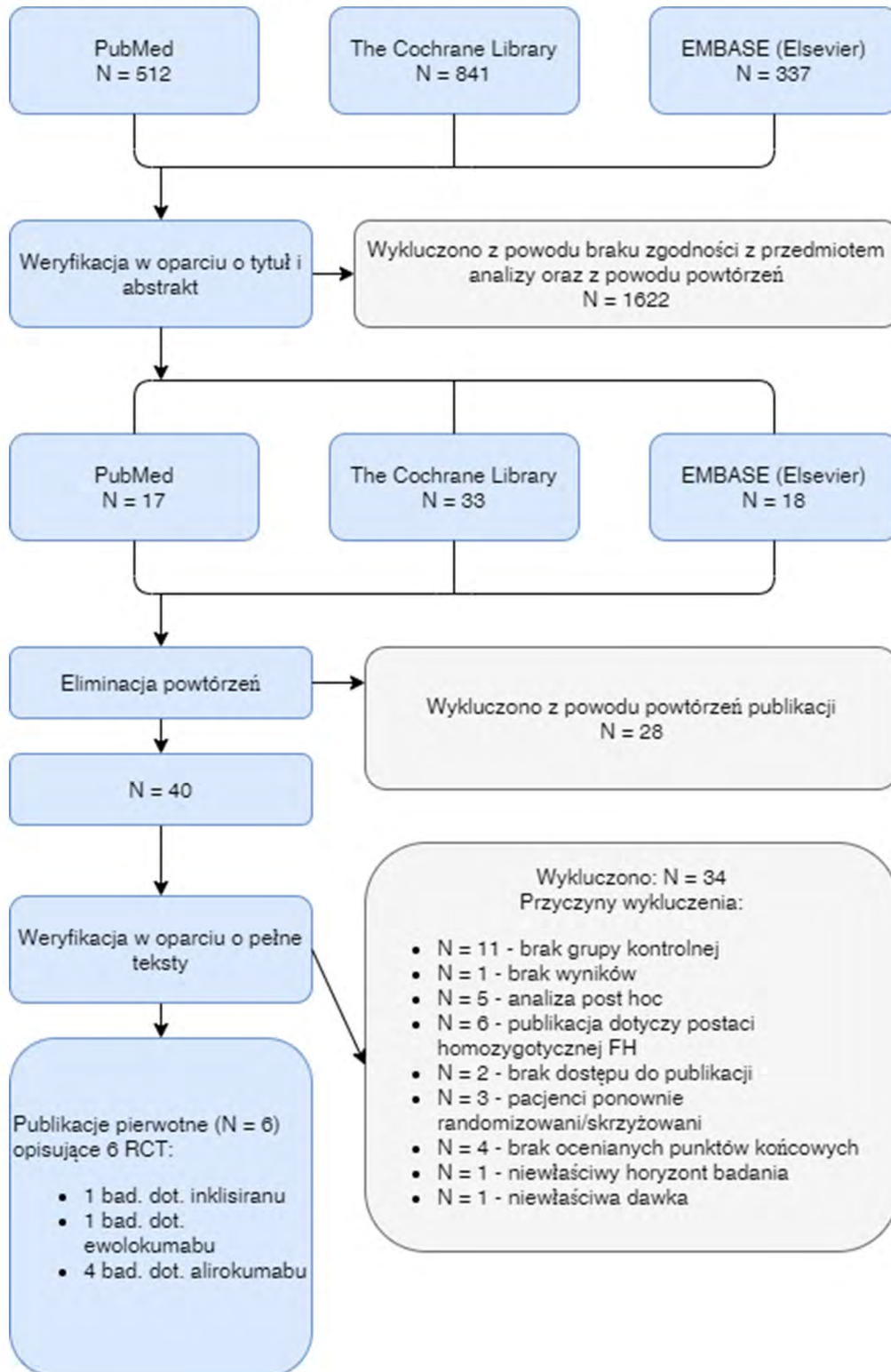
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa inkłisiranu w populacji pacjentów z rodzinną hipercholersterolemią heterozygotyczną włączono:

- inkłisiran vs standardowa terapia:
  - ORION-9;
- ewolokumab vs standardowa terapia:
  - RUTHERFORD-2;
- alirokumab vs standardowa terapia:
  - ODYSSEY FH I;
  - ODYSSEY FH II;
  - ODYSSEY HIGH FH;
  - ODYSSEY LONG TERM (subpopulacja pacjentów z FH).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – FH - diagram Prisma [Moher 2009].



### 2.7.1.2 Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii inkisiranem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 1690 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 193 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 17 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 8 RCT dotyczących inkisiranu oraz technologii opcjonalnych, tj. alirokumabu i ewolokumabu.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa inkisiranu stosowanego w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym włączono następujące badania:

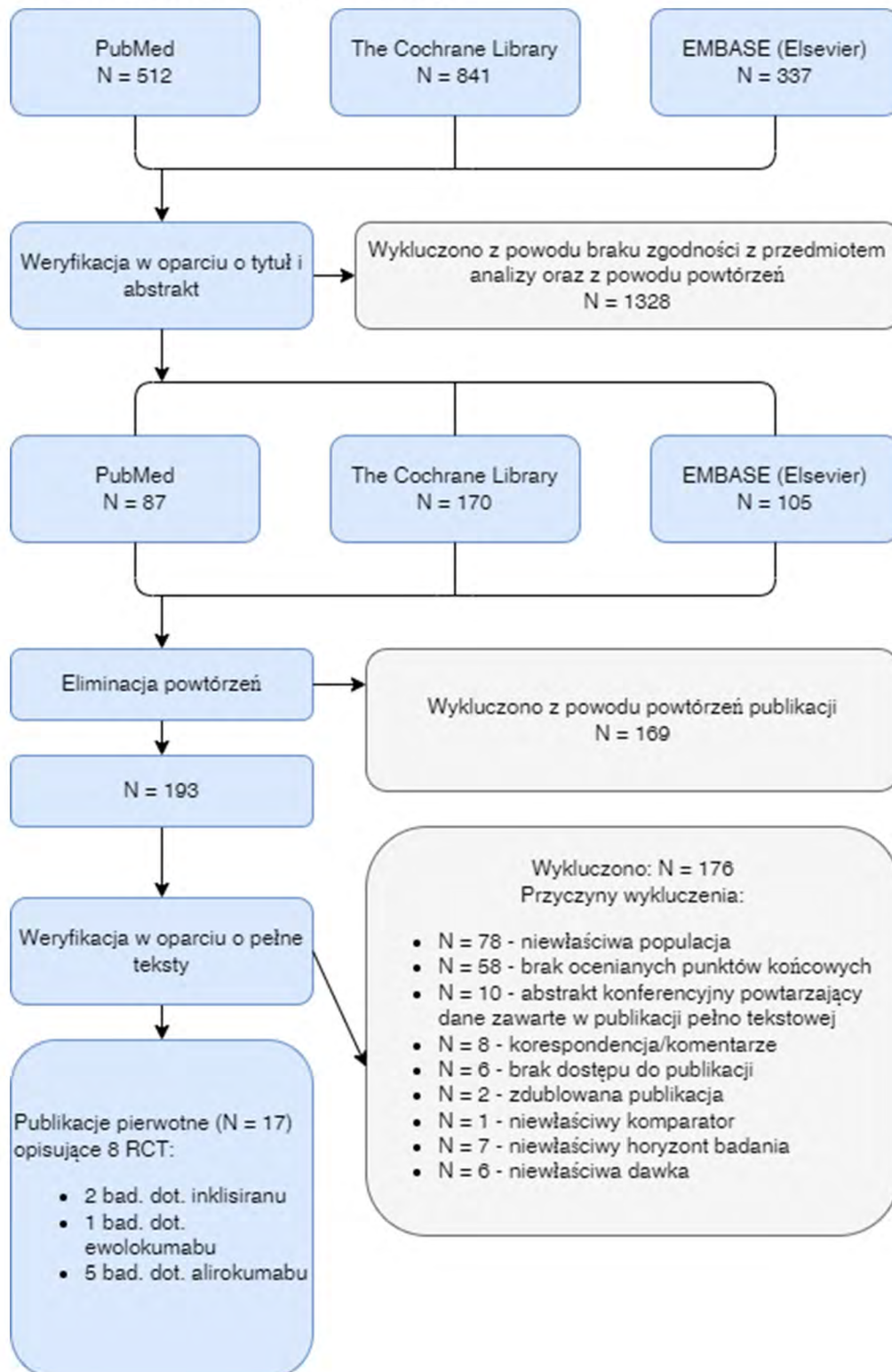
- inkisiran vs standardowa terapia:
  - ORION-1 (badanie 2. fazy, mające na celu porównanie różnych dawek inkisiranu, uwzględnione w ramach analizy wrażliwości);
  - ORION-10;
  - ORION-11;
- ewolokumab vs standardowa terapia:
  - FOURIER;
- alirokumab vs standardowa terapia:
  - ODYSSEY CHOICE I;
  - ODYSSEY COMBO I;
  - ODYSSEY KT;
  - ODYSSEY LONG TERM (subpopulacja pacjentów z ASCVD);
  - ODYSSEY OUTCOMES.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.



Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – ASCVD - diagram Prisma [Moher 2009].



## 2.7.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

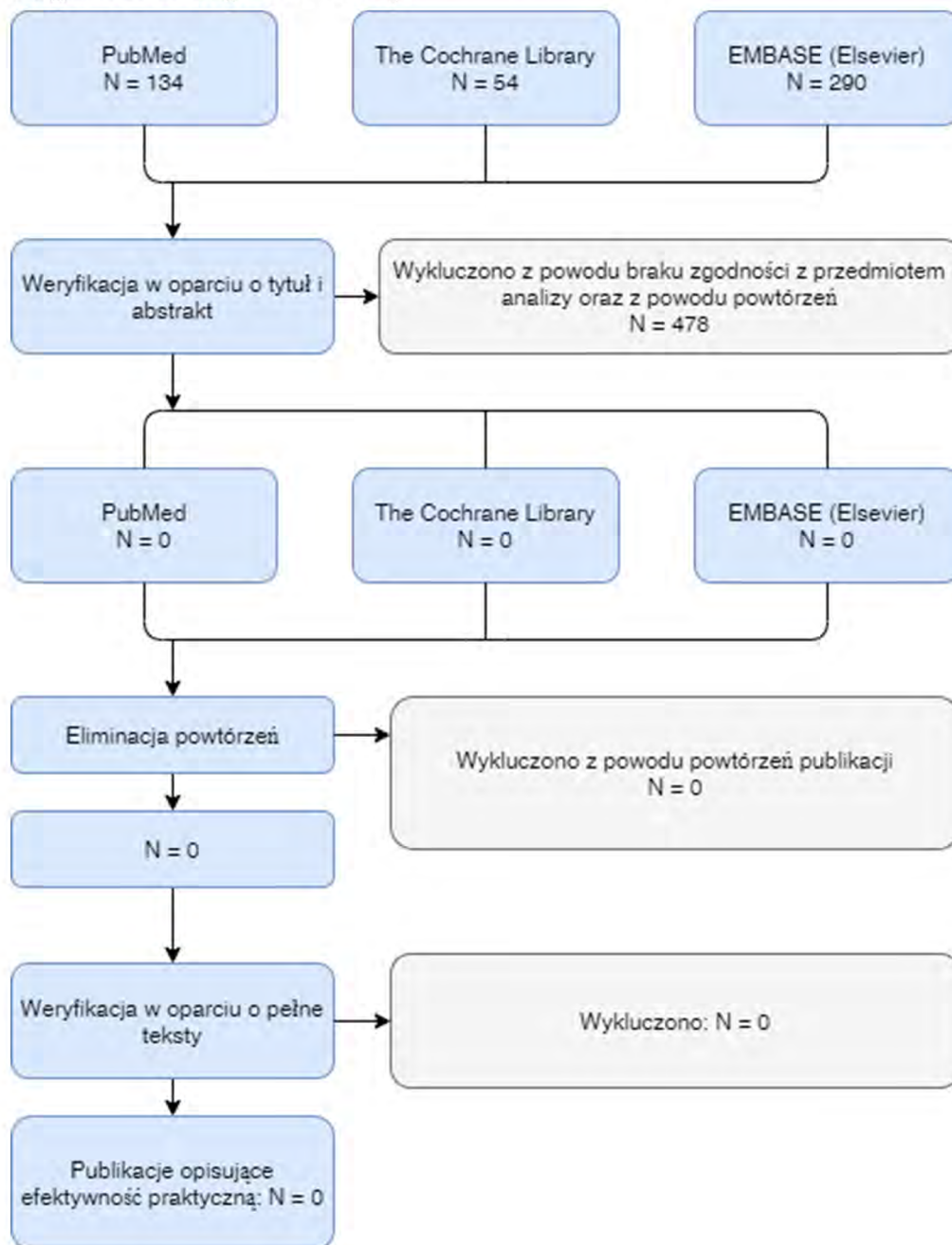
W toku przeszukiwań baz danych 478 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, odrzucono wszystkie publikacje. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Niezidentyfikowanie opracowań z zakresu efektywności praktycznej nie dziwi w obliczu faktu, iż inkisiran stanowi nowy lek, dopiero niedawno zarejestrowany, a część badań klinicznych z projektu badawczego ORION jest nadal w toku. Oznacza to, że jest jeszcze zbyt wcześnie, aby można było określić efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 2.7.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 478 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 18 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 5 prace, które opisywały 5 metaanalizy dotyczące zastosowania inkłisiranu w analizowanej populacji.

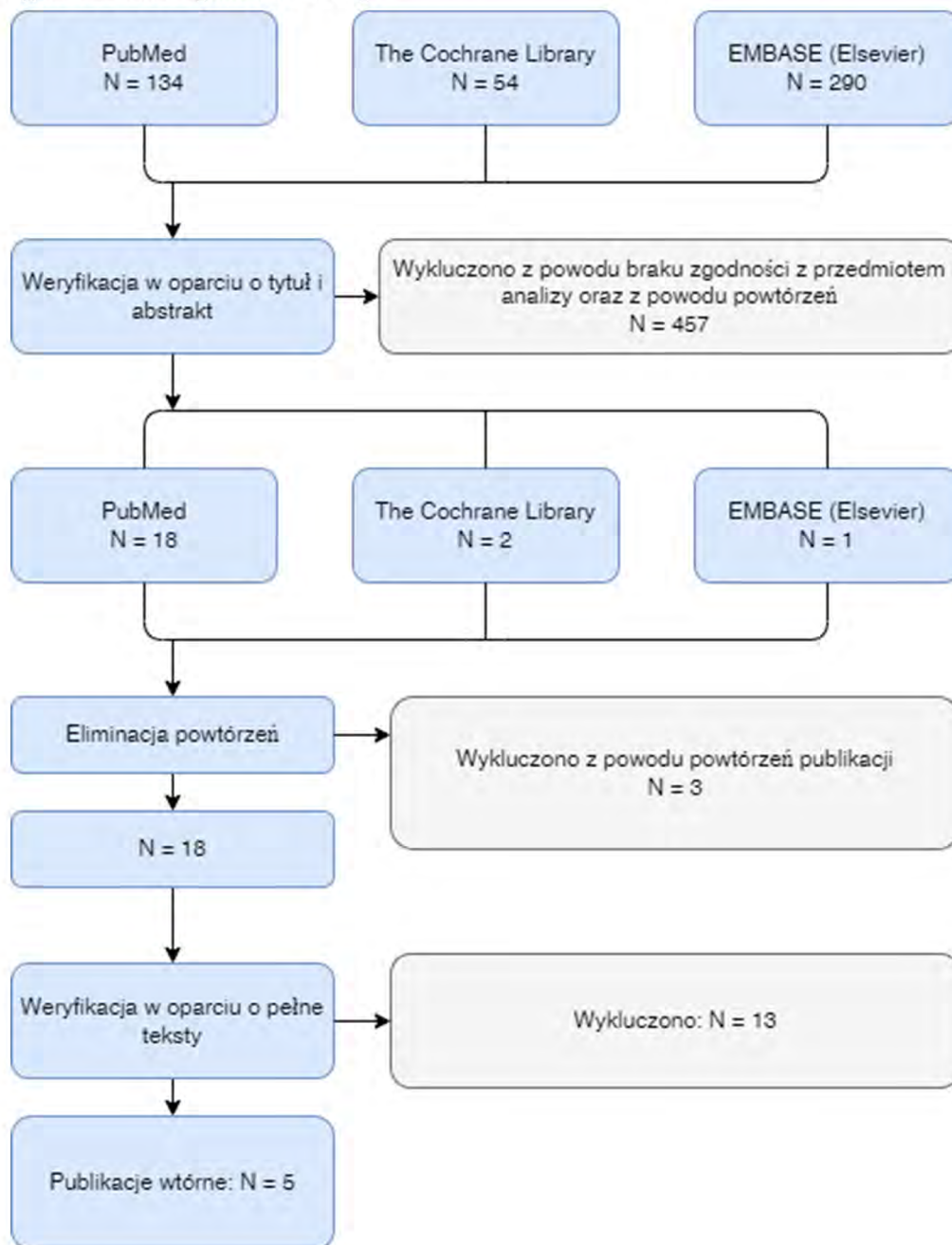
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Talasaz 2021;
- Brandts 2021;
- Cordero 2020;
- Khan 2020;
- Du 2019.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



## 2.8 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

### 2.8.1 Przegląd opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 4. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego

w pełni te kryteria, jednak zdecydowano się przedstawić opracowania najbardziej zbliżone pod względem charakterystyki do kryteriów włączenia.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 6.

Tab. 6. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Talasaz 2021	<p><b>Źródło finansowania</b> Brak danych. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<p><b>Cel</b> Metaanaliza wyników klinicznych modulatorów PCSK9 u pacjentów z rozpoznaną ASCVD.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> Do 5 maja 2021.</p>	<p><b>Populacja</b> Populacja z rozpoznaną ASCVD.</p> <p><b>Interwencja</b> Alirokumab Ewolokumab Inklisiran</p> <p><b>Komparator</b> Standardowa terapia</p> <p><b>Metodyka</b> Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę (model efektów losowych) dostępnych danych dotyczących obniżania poziomu lipidów, częstości występowania zdarzeń miażdżycowo-naczyniowych (ASCVD) oraz bezpieczeństwa leków ukierunkowanych na PCSK9.</p>	<p><b>Włączone badania</b> ODYSSEY ODYSSEY COMBO I ODYSSEY COMBO II ODYSSEY LONG TERM GLAGOV FOURIER ORION-10 ORION-11</p> <p><b>Wyniki</b> Wpływ inklisiranu na stężenie LDL-C pozostawał spójny w badaniach z redukcją poziomu o -51% (95% CI -66, -36) bez znaczącej heterogeniczności między badaniami (<math>I^2 = 0\%</math>). Metaanaliza badań z zastosowaniem ewolokumabu lub inklisiranu wykazała istotne zmniejszenie złożonego wyniku dot. zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w modelu efektów losowych (RR 0,80 [95% CI]: 0,73-0,87) bez istotnej heterogeniczności między badaniami; W badaniach dla alirokumabu nie przedstawiono danych dotyczących tego złożonego punktu końcowego. Metaanaliza badań z zastosowaniem ewolokumabu lub alirokumabu wykazała zmniejszoną częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilną dusznicę bolesną i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR 0,85 [95% CI]: 0,74-0,97); W badaniach dla inklisiranu nie przedstawiono danych dotyczących tego złożonego wyniku. Nie zaobserwowano różnic w poważnych zdarzeniach niepożądanych lekami ukierunkowanymi na PCSK9 a placebo (RR 0,97 [95% CI]: 0,93-1,01).</p>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				<p><b>Wnioski</b></p> <p>Wyniki badań dla inkłisiranu potwierdzają efekt klasy wśród leków nakierowanych na PCSK9 pod względem redukcji LDL-C i zmniejszonego ryzyka MI. Dane z badań dla inkłisiranu i alirokumabu potwierdzają zmniejszenie częstotliwości występowania złożonego punktu końcowego: zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu u pacjentów z rozpoznaniem ASCVD.</p> <p>Wydaje się, że terapie ukierunkowane na PCSK9 są dobrze tolerowane bez istotnego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, chociaż reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą być problematyczne dla niektórych pacjentów.</p>
Brandts 2021	<p><b>Źródło finansowania</b></p> <p>Praca wspierana finansowo przez National Institute for Health Research Applied Research Collaboration Northwest London (KD, KKR)</p>	<p><b>Cel</b></p> <p>Ocena u pacjentów zdiagnozowanych klinicznie jako HeFH, czy redukcja LDL-C różniła się w zależności od różnych podejść terapeutycznych lub wariantu genetycznego leżącego u podstaw choroby</p> <p><b>Przeszukane bazy</b></p> <p>Medline, Embase (ze względu na ograniczoną dostępność danych, uwzględniono opracowanie, w którym przeszukano wyłącznie 2 bazy)</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b></p> <p>Do 29 czerwca 2020</p>	<p><b>Populacja</b></p> <p>Pacjenci stosujący leki ukierunkowane przeciw PCSK-9</p> <p><b>Interwencja</b></p> <p>Inkłisiran Alirokumab Ewolokumab</p> <p><b>Komparator</b></p> <p>Standardowa terapia</p> <p><b>Metodyka</b></p>	<p><b>Włączone badania</b></p> <p>RUTHERFORD-2 Defeshe 2017 (opracowanie wtórne obejmujące połączone wyniki z 6 badań dotyczących alirokumabu) ORION-9</p> <p><b>Wyniki</b></p> <p>Osiem badań w populacji HeFH spełniło kryteria włączenia, w tym 1887 genotypowanych pacjentów. Wśród monogenowych przypadków HeFH (N = 1347) zmniejszenie stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych wyniosło 46,12% (95% CI 48,4-43,9) dla siRNA i 50,4% (59,3-41,4) dla mAb w porównaniu z kontrolą, bez dowodów na znaczną niejednorodność między leczeniem (QM = 0,32, df = 1, p = 0,57). Niezależnie od podejścia terapeutycznego do ukierunkowania na PCSK9, redukcje LDL-C były zasadniczo spójne we wszystkich wariantach genetycznych (warianty receptora LDL, warianty receptora LDL o nieznanym znaczeniu, warianty apolipoproteiny B, dwa warianty i brak wariantu) (QM = 8,3 df = 4, p = 0,08).</p> <p><b>Wnioski</b></p> <p>Wśród pacjentów z HeFH nie wykazano statystycznie istotnej heterogeniczności efektu obniżania LDL-C leków nakierowanych na PCSK9 w różnych klasach leków i w różnych wariantach genetycznych.</p>



Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>Przeprowadzono metaanalizę efektów losowych randomizowanych badań klinicznych oceniających terapie ukierunkowane na PCSK9, tj. alirokumab, ewolokumab i inkisiran, u pacjentów z klinicznie rozpoznanym HeFH i ograniczono analizy do tych, w których dostępne były dane genotypowe pacjentów. Uwzględniono badania o czasie trwania wystarczającym do uzyskania stabilnego efektu leczenia: ~12 tygodni dla przeciwciał monoklonalnych (mAb) (alirokumab, ewolokumab) i ~1 rok dla matych interferujących RNA (siRNA) (inkisiran). Do oceny heterogeniczności zastosowano metaregresję z pojedynczym moderatorem porównującą średni procent redukcji LDL-C między mAb i siRNA, a także terapie ukierunkowane na PCSK9 między różnymi genotypami</p>	
Cordero 2020	<p><b>Źródło finansowania</b> Praca finansowana przez Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Cel</b> Przeprowadzić metaanalizę dostępnych badań, obejmujących inhibitory PCSK9 lub inkisiran stosowane przez &gt;6 miesięcy, w których odnotowano występowanie MACE</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Google Scholar</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> B.d., najprawdopodobniej nie stosowano ograniczenia</p>	<p><b>Populacja</b> Pacjenci stosujący alirokumab, ewolokumab lub inkisiran przez min. 6 m-cy</p> <p><b>Interwencja</b> Inkisiran Alirokumab Ewolokumab</p> <p><b>Komparator</b> Standardowa terapia</p> <p><b>Metodyka</b> Ponieważ celem badania była ocena częstości występowania MACE w porównaniu z badaniami ORION 10-11, wykluczono badania z &lt;6-miesięcznym okresem obserwacji; w tych badaniach również nie było żadnych zdarzeń lub odsetek zdarzeń był niski, lub MACE nie zostały zdefiniowane.</p>	<p><b>Włączone badania</b> OSLER I-II ODYSSEY LONG TERM GLAGOV ORION-10 ORION-11 FOURIER ODYSSEY OUTCOMES</p> <p><b>Wyniki</b> W analizie przeprowadzono syntezę ilościową (metaanalizowano łącznie dane dla inkisiranu i inhibitorów PCSK-9) - oceniano wyłącznie MACE.</p>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				<p>Zgłoszono łącznie 5389 MACE, 2482 u pacjentów otrzymujących badany lek i 2907 u pacjentów otrzymujących placebo. Nie zaobserwowano heterogeniczności między badaniami. Oszacowanie redukcji MACE związanej ze zmniejszeniem LDLc, skorygowanej według wieku, cukrzycy, nadciśnienia i wyjściowego LDLc, wykazało trend w ryzyku redukcji MACE i LDLc, który był liniowy i wszystkie badania były do niego dopasowane - por. Rys. 5.</p> <p><b>Wnioski</b> Wyniki badań ORION 10-11 są zgodne z wynikami badań obejmujących leczenie inhibitorami PCSK9. Wyniki badania ORION-4 dostarczają ostatecznych dowodów na wpływ inkalisiranu na redukcję MACE.</p>
Khan 2020	<p><b>Źródło finansowania</b> Autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Cel</b> Przeprowadzić metaanalizę badań oceniających inkalisiran</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> B.d., najprawdopodobniej nie stosowano ograniczenia</p>	<p><b>Populacja</b> RCT włączono, jeśli pacjenci z hipercholesterolemią zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej inkalisiran lub placebo</p> <p><b>Interwencja</b> Inkalisiran</p> <p><b>Komparator</b> Standardowa terapia</p> <p><b>Metodyka</b> Do przeglądu włączano badania RCT 3. fazy</p>	<p><b>Włączone badania</b> ORION-9 ORION-10 ORION-11</p> <p><b>Wyniki</b> W analizie przeprowadzono syntezę ilościową (metaanalizowano łącznie dane dla wszystkich 3 badań niezależnie od populacji) - oceniano poziom LDL-C, MACE, AE, reakcje w miejscu iniekcji, funkcję wątroby oraz poziom kinazy kreatyninowej.</p> <p>Dane z 3 RCT obejmujących 3660 pacjentów wykazały, że inkalisiran zmniejszał stężenie cholesterolu LDL o 51% (95% CI 48 do 53%; <math>p &lt; 0,001</math>) w porównaniu z placebo. Było to związane z 24% niższym odsetkiem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR = 0,76; 95% CI, 0,61 do 0,92). Znacząco zmniejszył również poziom cholesterolu całkowitego o 37%, apolipoproteiny B o 41% i cholesterolu o innego niż o wysokiej gęstości lipoprotein (HDL) o 45% (wszystkie <math>p &lt; 0,001</math>). Nie stwierdzono różnic w zdarzeniach niepożądanych, nieprawidłowościach w testach czynności wątroby lub poziomach kinazy kreatyninowej między strategiami leczenia. Jednak łagodna reakcja w miejscu wstrzyknięcia występowała częściej w grupie inkalisiranu.</p> <p><b>Wnioski</b> U pacjentów z hipercholesterolemią, inkalisiran obniżył poziom LDL o 51% bez istotnych skutków ubocznych. Ponadto wiązał się z niższym odsetkiem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Du 2019	<p><b>Źródło finansowania</b></p> <p>Badanie wspierane przez granty z National Natural Science Foundation of China, Cholesterol Fund przez China Cardiovascular Foundation i China Heart House oraz International Visiting Program for Excellent Young Scholars z Sichuan University.</p>	<p><b>Cel</b></p> <p>Ocena wpływu inhibitorów konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny 9 (PCSK9) na poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE).</p> <p><b>Przeszukane bazy</b></p> <p>MEDLINE (poprzez OVID), EMBASE (poprzez OVID) i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, poprzez OVID).</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b></p> <p>Do 11 listopada 2018.</p>	<p><b>Populacja</b></p> <p>Prewencja pierwotna i/lub wtórna chorób układu krążenia lub hipercholesterolemii/hipertidemii.</p> <p><b>Interwencja</b></p> <p>Alirokumab, Bococizumab, Ewolokumab, Inklisiran, LY3015014, RG7652</p> <p><b>Komparator</b></p> <p>Standardowa terapia</p> <p><b>Metodyka</b></p> <p>Zmienne dychotomiczne z poszczególnych badań metaanalizowano według ryzyka względnego (RR) i 95% CI przy użyciu modelu efektów losowych. Różnicę ryzyka (RD) w perspektywie 10-letniej oszacowano również za pomocą zmetaanalizowanych RR i oszacowano ryzyko wyjściowe z wykorzystaniem grupy kontrolnej. Do analizy włączono 46 badań, w tym 1 dla inklisiranu.</p>	<p><b>Włączone badania</b></p> <p>Ballantyne 2015, Ballantyne 2015b, FOURIER 2017, GAUSS-2 2014a, GAUSS-2 2014b, GAUSS-3 2016, GLAGOV 2016, LAPLACE-2 2014, LAPLACE-TIMI 57 2012b, MENDEL 2012a, MENDEL 2012b, ODYSSEY ALTERNATIVE 2015, ODYSSEY CHOICE II 2016, ODYSSEY COMBO I 2015, ODYSSEY COMBO II 2017, ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA 2018, ODYSSEY DM-INSULIN 2017, ODYSSEY FH I 2015, ODYSSEY FH II 2015, ODYSSEY HIGH FH 2016, ODYSSEY KT 2017, ODYSSEY LONG TERM 2015, ODYSSEY OPTIONS I 2015a, ODYSSEY OPTIONS II 2015b, ODYSSEY OPTIONS II 2015a, ODYSSEY OPTIONS II 2015b, ODYSSEY OUTCOMES 2018, OSLER 1/2 2015, SPIRE-1 2017, SPIRE-2 2017, SPIRE TRIALS 2017, ORION 1/2 (w niniejszej analizie badanie ORION 1 włączono w ramach analizy wrażliwości).</p> <p><b>Wyniki</b></p> <p>Metaanaliza wykazała, że inhibitory PCSK9 wiązały się ze znacznie zmniejszonym ryzykiem MACE (RR 0,84; 95%CI 0,79-0,89; p&lt;0,0001). Bezwzględne zmniejszenie ryzyka MACE wyniosło 47 (95% CI 32-59) zdarzeń na 1000 pacjentów w okresie 10 lat (ryzyko wyjściowe w grupie kontrolnej wyniosło 286 na 1000). Żadna z analiz podgrup nie wykazała znaczącej heterogeniczności pomiędzy różnymi lekami, projektami badań, populacją i rodzajem kontroli, co wskazuje, że zmniejszenie MACE związane z inhibitorami PCSK9 reprezentuje efekt klasy, niezależnie od czasu trwania obserwacji, populacji badania lub substancji stosowanych w ramach grupy kontrolnej.</p> <p><b>Wnioski</b></p> <p>Badanie to wykazało, że inhibitory PCSK9 mogą znacznie zmniejszyć ryzyko MACE, zawału serca niezakończonego zgonem i udaru mózgu. Brak jest wnioskowania dla inklisiranu traktowanego indywidualnie wyniki przedstawiono en bloc dla całej grupy leków.</p>



## 2.8.2 Wpływ inklisiranu na twarde punkty końcowe w oparciu o opracowania wtórne

Poniżej opisano zidentyfikowane w toku przeglądu literatury opracowania wtórne Cordero 2020 oraz Khan 2020, dowodzące wpływu inklisiranu na złożony punkt końcowy MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*), określający częstość występowania dużych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, takich jak udar, zawał, czy zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. MACE należy do tak zwanych twardych punktów końcowych, toteż wyniki opracowań Cordero 2020 i Khan 2020 stanowią istotny argument, jeśli chodzi o wagę punktów końcowych, na które inklisiran ma udowodniony wpływ (większość dostępnych badań koncentruje się na ocenie surogatów, takich jak parametry laboratoryjne z zakresu gospodarki lipidowej).

### 2.8.2.1 Cordero 2020

Poniżej opisano zidentyfikowane w toku przeglądu literatury opracowanie wtórne Cordero 2020.

Badania ORION-10 i ORION-11 wykazały długoterminową skuteczność inklisiranu pod względem redukcji LDLc; chociaż badania nie były pod tym kątem ukierunkowane, wyniki obejmowały również częstość występowania MACE w obu badaniach oraz wykazały znaczne zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (obejmującego zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar) u pacjentów otrzymujących inklisiran. Badania II i III fazy z PCSK9 wykazały również zmniejszenie częstości występowania MACE, które ostatecznie zostało potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych opartych na punktach końcowych (OB-RCT) i metaanalizach. Korzystając z wyników badań ORION 10-11, autorzy opracowania Cordero 2020 przeprowadzili zaktualizowaną metaanalizę, aby ocenić wpływ wszystkich terapii zaangażowanych w hamowanie PCSK9 na częstość występowania MACE, które zapewniają oszacowanie możliwego wpływu inklisiranu na pacjentów w świecie rzeczywistym.

W ramach przeglądu systematycznego Cordero 2020, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie przy użyciu baz danych PUBMED, EMBASE i Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz Google Scholar, bez ograniczeń językowych, dla badań z randomizacją przy użyciu terminów Medical Subject Headings „PCSK9”, „PCSK9 inhibitor”, „Ewolokumab”, „Alirokumab” lub „Inclisiran”. Ponieważ celem badania była ocena częstości występowania MACE w porównaniu z badaniami ORION 10-11, wykluczono badania z okresem obserwacji <6 miesięcy; te badania również nie raportowały żadnych zdarzeń kwalifikowanych jako MACE, lub częstość występowania takich zdarzeń była bardzo niska, niejednokrotnie również badania nie zostały określone protokołem lub nie zostały ocenione i zatwierdzone przez odpowiednią komisję. Strategia ta doprowadziła do zidentyfikowania 8 badań klinicznych, które zostały włączone do analizy; 5 nie było OB-RCT (badania OSLER I-II, ODYSSEY Long Term, GLAGOV oraz ORION 10 i 11), a 3 były OB-RCT (badanie FOURIER, SPIRE I-II i ODYSSEY Outcomes).

Pierwszorzędownym punktem końcowym metaanalizy była częstość występowania MACE, zdefiniowana przez każdy protokół badania. Przeprowadzono tę samą analizę we wszystkich 8 badaniach, a także tylko w 3 kluczowych OB-RCT.

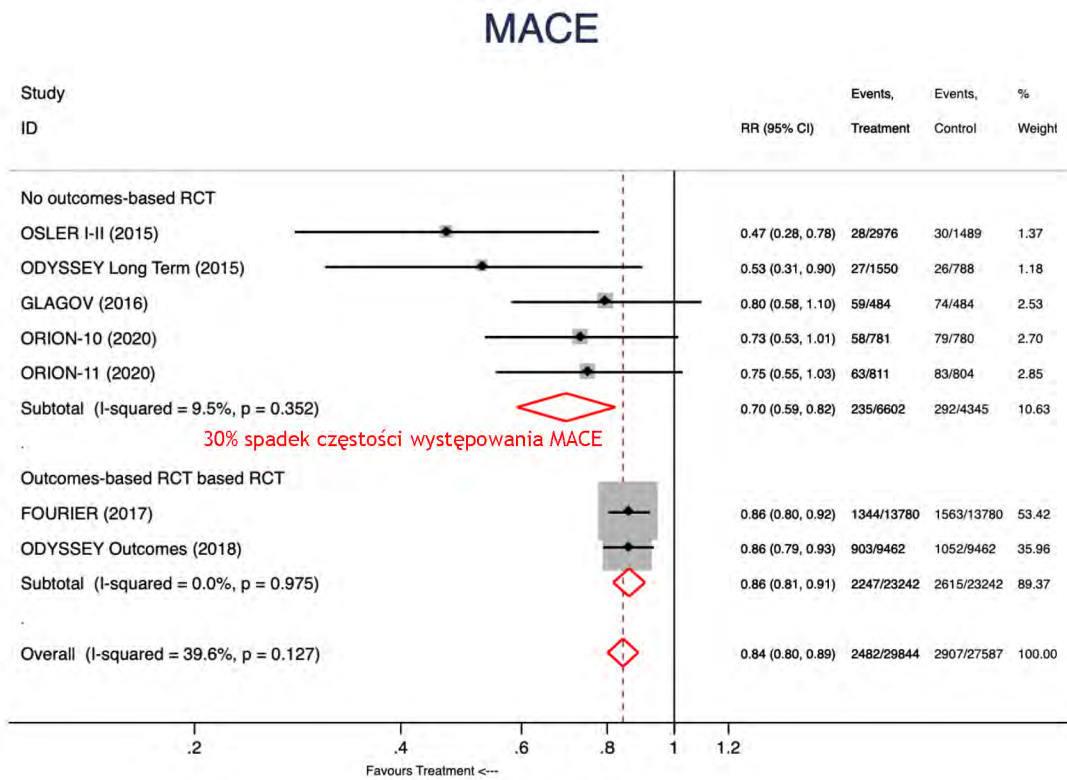
Łącznie 57 431 pacjentów zostało włączonych do metaanalizy, 1592 leczonych inkisiranem i 28 259 leczonych inhibitorami PCSK9 (17 244 ewolokumabem i 11 015 alirokumabem).

W sumie zgłoszono 5389 przypadków MACE, 2482 u pacjentów otrzymujących badany lek i 2907 u pacjentów przydzielonych do placebo. W rezultacie leczenie wiązało się z 16% zmniejszeniem częstości występowania MACE (RR=0,84; 95% CI: 0,80-0,89); efekt był wyższy w przypadku badań innych niż OB-RCT i nie zaobserwowano heterogeniczności.

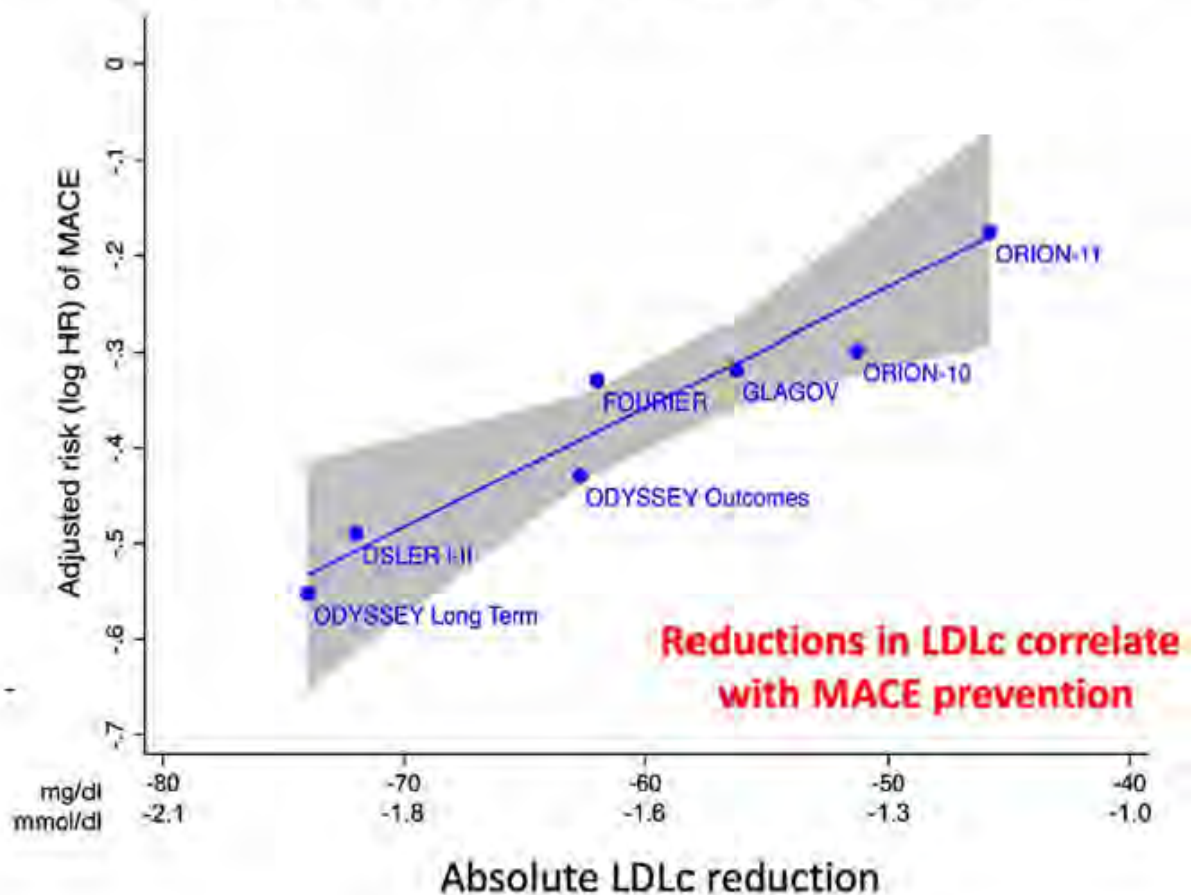
Oszacowanie redukcji MACE związanej z redukcją LDLc, skorygowanej o dane w zakresie wieku, obecności cukrzycy i nadciśnienia, wyjściowego poziomu LDL-c i czasu trwania leczenia, dostarczyło liniowego trendu w redukcji ryzyka MACE i poziomu LDL-c. W nie OB-RCT poziom LDL-c został obniżony o 56 mg lub 1,4 mmol/dl, a MACE o 30%.

Szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach włączonych do analizy, a także wyniki metaanalizy przedstawiono na Rys. 5.

Rys. 5. Częstość występowania MACE w badaniach dla inkłisiranu i inhibitorów PCSK-9 - Cordero 2020.



Rys. 6. Korelacja redukcji wartości LDL-c i częstości występowania MACE.



Metaanaliza i metaregresja Cordero 2020 potwierdzają zgodność badań ORION 10 i 11 z aktualnie dostępnymi danymi dotyczącymi inhibitorów PCSK9. Wyniki publikacji potwierdzają potrzebę przeprowadzenia OB-RCT z użyciem inklistiranu w celu określenia korzyści klinicznych związanych z redukcją ryzyka wystąpienia MACE.

Chociaż badania ORION 10-11 nie były ukierunkowane na ocenę redukcji MACE, ich wyniki są zgodne z wynikami badań OSLER i ODYSSEY Long Term. Wstępna metaanaliza badań ORION 9, 10 i 11 potwierdziła skuteczność inklistiranu w obniżaniu stężenia LDL-c, ale bez wpływu na zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub śmiertelność. Metaanaliza Cordero 2020 wykazała, że wpływ inklistiranu na częstość występowania MACE jest zgodny z badaniami I i II fazy przeprowadzonymi z użyciem inhibitorów PCSK9; skuteczność inklistiranu i inhibitorów PCSK9 wydaje się być podobna. Ewolokumab i alirokumab są obecnie stosowane na całym świecie, ale nie ma dowodów na zmniejszenie częstości występowania MACE u pacjentów leczonych tymi lekami w świecie rzeczywistym. Obecnie w toku jest badanie ORION 4, które ma na celu ocenić wpływ inklistiranu na wyniki sercowo-naczyniowe u >15 000 pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem



sercowo-naczyniowym, które może uzupełnić szacunki dotyczące wpływu inklisiranu na częstość występowania MACE przedstawione w opracowaniu Cordero 2020.

Podsumowując, wyniki badań ORION 10-11 są zgodne z wynikami badań obejmujących leczenie inhibitorami PCSK9. Wyniki badania ORION 4 dostarczają definitywnych dowodów na to, że inklisiran wpływa na zmniejszenie częstości występowania MACE.

### 2.8.2.2 Khan 2020

Metaanaliza Khan 2020 została przeprowadzona, gdyż w badaniach klinicznych III fazy doniesiono o bezpieczeństwie i skuteczności inklisiranu, jednak badania z udziałem pacjentów koncentrowały się przede wszystkim na poziomach lipidów i były niewystarczające w odniesieniu do klinicznych punktów końcowych, co, zgodnie z opinią autorów opracowania Khan 2020, wymagało metaanalizy tych badań.

Metaanaliza objęła przeszukiwanie baz danych PubMed, clinicaltrials.gov i Cochrane. RCT były włączane do analizy, jeśli pacjenci z hipercholesterolemią zostali losowo przypisani do grupy otrzymującej inklisiran lub placebo. Dodatkowo uwzględniono tylko badania fazy III. Nie zastosowano żadnych ograniczeń językowych.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były średnie procentowe zmniejszenie poziomu LDL i spadek odsetka MACE, zdefiniowanego jako połączenie zgonu z przyczyn sercowych, wszelkich oznak lub objawów zatrzymania krążenia, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udaru mózgu. Zgłoszone dane dotyczące twardych punktów końcowych, takich jak stan zdrowia, czy zawał mięśnia sercowego, były niewystarczające; dlatego nie można było przeprowadzić analiz statystycznych dla tych punktów końcowych.

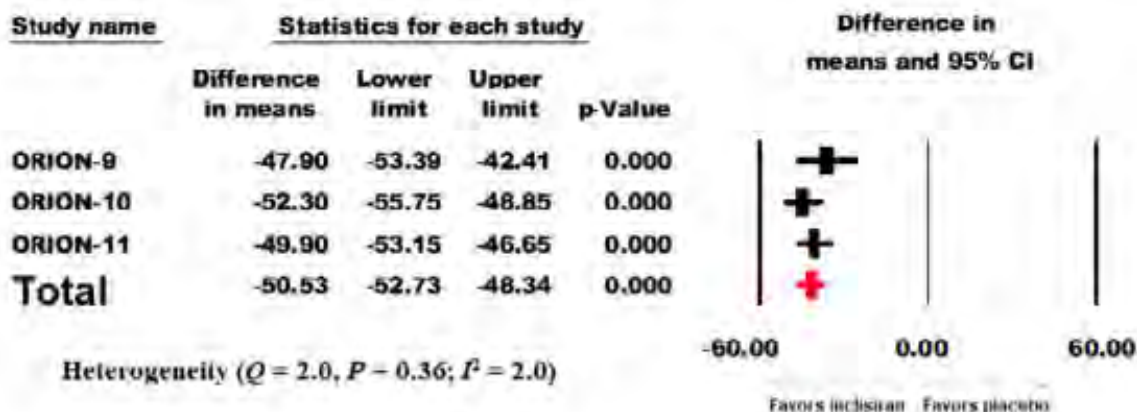
Trzy RCT spełniły kryteria włączenia do analizy. Wszystkie włączone badania to badania wysokiej jakości oparte na wytycznych Cochrane Collaboration. Każde z nich było wielośrodkiem, podwójnie ślepe badaniem kontrolowanym placebo. Do dwóch (badania ORION-10 i ORION-11) włączono pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub ekwiwalentem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Do jednego (badanie ORION-9) włączono tylko pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią i stężeniem cholesterolu LDL przekraczającym 100 mg/dl pomimo maksymalnej akceptowanej dawki statyny z ezetymibem lub bez.

U pacjentów z hipercholesterolemią leczenie inklisiranem prowadziło do obniżenia poziomu cholesterolu LDL o 51% (WMD = 50,53; 95% CI: 52,73-48,34,  $p < 0,001$ ) w porównaniu z placebo. Zastosowanie inklisiranu prowadziło również do zmniejszenia odsetka częstości występowania MACE o 24% (RR = 0,76; 95% CI: 0,61-0,94,  $p = 0,01$ ) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono heterogeniczności między badaniami dla tych wyników z zakresu skuteczności ( $I^2 = 0,00$ ).

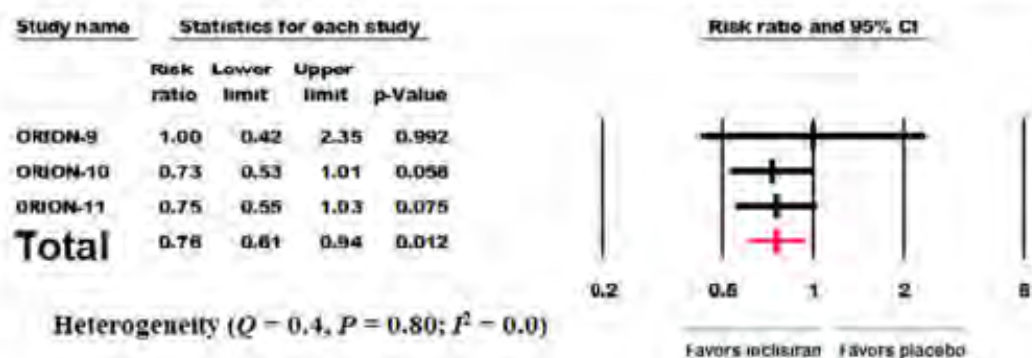
Szczegółowe dane w zakresie wyników, w tym wpływu na poziom LDL-c oraz, w konsekwencji, na MACE, przedstawiono na Rys. 8.

Rys. 7. Wpływ inklisiranu na poziom LDL-c i częstość występowania MACE w badaniach dla inklisiranu - Khan 2020.

## A: LDL cholesterol Level



## B: MACE



Źródło: Khan 2020

Chociaż badania włączone do opracowania wtórnego Khan 2020 były niewystarczające pod względem wyników klinicznych, odsetki częstości występowania MACE były niższe w grupach inklisiranu w porównaniu z grupami placebo; jednak zgodnie z oczekiwaniami korzyści wydają się większe w badaniach dotyczących prewencji wtórnej (ORION-10 i ORION-11) niż w badaniu dotyczącym prewencji pierwotnej (ORION-9). Metaanaliza Khan 2020 sugeruje, że inklisiran jest związany ze statystycznie istotnym zmniejszeniem częstości występowania MACE bez poważnych działań niepożądanych. Dlatego inklisiran wydaje się być nową, przełomową terapią obniżającą poziom LDL.

Metaanaliza ma pewne ograniczenia. Chociaż analiza wykazała, że inklisiran jest związany ze zmniejszoną częstością występowania MACE, z powodu braku danych nie można było

ocenić jego wpływu na wyniki kliniczne pacjentów, takie jak śmiertelność. Trwające badanie kliniczne dotyczące twardych punktów końcowych (ORION-4) z wykorzystaniem większej próby pozwoli ocenić wpływ inklisiranu na szeroki zakres wyników klinicznych u pacjentów z chorobami układu krążenia.

## **2.9 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy**

Do analizy włączono:

- 6 RCT dotyczących populacji pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną (inklisiran vs standardowa terapia: ORION-9; ewolokumab vs standardowa terapia; RUTHERFORD-2; alirokumab vs standardowa terapia: Stein 2012; ODYSSEY FH I; ODYSSEY FH II; ODYSSEY HIGH FH; ODYSSEY LONG-TERM);
- 8 RCT dotyczących populacji pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (inklisiran vs standardowa terapia: ORION-10; ORION-11; ewolokumab vs standardowa terapia: FOURIER; alirokumab vs standardowa terapia: ODYSSEY CHOICE I; ODYSSEY COMBO I; ODYSSEY KT; ODYSSEY LONG TERM; ODYSSEY OUTCOMES).

Badania szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 7 (FH) oraz Tab. 8 (ASCVD) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

**Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy - FH.**

Badanie	Charakterystyka badania	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji	Subpopulacje	Oceniane punkty końcowe
<b>Inklisiran</b>					
ORION-9 NCT03397121 <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Medicines Company	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> INC vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 540 dni <b>Hipoteza</b> Superiority	Dorośli z HeFH. Poziom LDL-C $\geq 100$ mg/dl (2,6 mmol/l), pomimo otrzymania max. tolerowanej dawki statyn z ezetymibem lub bez. Nieprzyjmujący wcześniej PCSK9. Mediana wieku 56 lat, 47% mężczyzn; średni poziom wyjściowy LDL-C 153 mg/dl.	N=482 Interwencja: n=242 Komparator: n=240	- ze względu na genotyp (obecność lub brak monogenicznego wariantu rodzinnej hipercholesterolemii) - ze względu na obecność lub brak wariantów w LDLR, APOB i PCSK9.	<b>Pierwszorządowe:</b> - zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL w dniu 510, - skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL między dniem 90 i 540. <b>Drugorzędowe:</b> - średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej w dniu 510, - skorygowana w czasie bezwzględna redukcja od wartości początkowej między dniem 90 i 540, - zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL, - bezpieczeństwo.
<b>Alirokumab</b>					
ODYSSEY FHI NCT01623115 <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> ALI vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 78 tygodni <b>Hipoteza</b> Superiority	Pacjenci z HeFH, u których stosowanie statyn w wysokich dawkach z innymi lekami hipolipemizującymi nie przyniosło efektu. LDL-C $\geq 70$ -100 mg/dl w zależności od indywidualnego ryzyka CV.	N=486 Interwencja: n=323 Komparator: n=163		<b>Pierwszorządowy:</b> - zmiana % stężenia LDL-C <b>Drugorzędowe:</b> - zmiana % stężenia ApoB, cholesterolu nie-HDL-C, całkowitego cholesterolu, Lp(a), HDL-C, trójglicerydów na czczo, Apo A1, - odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C $< 70$ mg/dl lub z wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C $< 100$ mg/dl, - odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C $< 70$ mg/dl, - bezpieczeństwo.
ODYSSEY FHII NCT01709500 <b>Źródło finansowania</b>	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> ALI vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 78 tygodni	Pacjenci z HeFH, u których stosowanie statyn w wysokich dawkach z innymi lekami hipolipemizującymi nie przyniosło efektu.	N=249 Interwencja: n=167 Komparator: n=82		<b>Pierwszorządowy:</b> - zmiana % stężenia LDL-C <b>Drugorzędowe:</b> - zmiana % stężenia ApoB, cholesterolu nie-HDL-C, całkowitego cholesterolu, Lp(a), HDL-C, trójglicerydów na czczo, Apo A1, - odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C $< 70$ mg/dl lub z wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C $< 100$ mg/dl,

Badanie	Charakterystyka badania	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji	Subpopulacje	Oceniane punkty końcowe
Badanie sponsorowane przez Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	<b>Hipoteza</b> Superiority	LDL-C $\geq$ 70-100 mg/dl w zależności od indywidualnego ryzyka CV.			- odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl, - bezpieczeństwo.
ODYSSEY HIGH FH NCT01617655 <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> ALI vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 86 tygodni <b>Hipoteza</b> Superiority	Pacjenci z HeFH, u których stosowanie statyn w wysokich dawkach z innymi lekami hipolipemizującymi nie przyniosło efektu. LDL-C $\geq$ 160 mg/dl.	N=107 Interwencja: n=72 Komparator: n=35	- ze względu na poziom LDL-C (<190 mg/dl i $\geq$ 190 mg/dl) - ze względu na współleczenie ezetymibem	<b>Pierwszorzędowy:</b> - zmiana % stężenia LDL-C <b>Drugorzędowe:</b> - zmiana bezwzględna stężenia LDL-C, - zmiana % stężenia ApoB, cholesterolu nie-HDL-C, całkowitego cholesterolu, Lp(a), HDL-C, trójglicerydów na czczo, Apo A1, - odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl lub pacjentów z wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C <100 mg/dl, - odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl i/lub $\geq$ 50% redukcję stężenia LDL-C, - bezpieczeństwo.
ODYSSEY LONG TERM NCT01507831 <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> ALI vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 86 tygodni <b>Hipoteza</b> Superiority	Pacjenci z wysokim ryzykiem CVD** leczeni statynami. 18% pacjentów z HeFH.	N=2341 Interwencja: n=1553 Komparator: n=788		<b>Pierwszorzędowy:</b> - zmiana % stężenia LDL-C <b>Drugorzędowe:</b> - zmiana % stężenia ApoB, cholesterolu nie-HDL, całkowitego cholesterolu, Lp(a), HDL-C, trójglicerydów na czczo, - zmiana bezwzględna stężenia LDL-C, - odsetek pacjentów osiągających poziom nie-HDL-C <130 mg/dl oraz <100 mg/dl, - odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL < 70 mg/dl i/lub $\geq$ 50% redukcję LDL, - bezpieczeństwo.
<b>Ewolokumab</b>					
RUTHERFORD-2 NCT01763918 <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Amgen Inc	RCT DB, III fazy EVO vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 12 tygodni <sup>^</sup> <b>Hipoteza</b> Superiority	Pacjenci z FH ze stężeniem LDL-C $\geq$ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami	N=329 <sup>^^</sup> Interwencja: n=111 Komparator: n=55	- chorzy z LDL-C $\geq$ 160 mg/dl + terapia dodatkowa	<b>Pierwszorzędowy:</b> - procentowa zmiana stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej w 12. Tyg., - średnia zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 10 i 12 tygodniu, <b>Drugorzędowe:</b> - całkowita zmiana stężenia LDL-C, - odsetek pacjentów osiągających LDL-C <1,8 mmol/l

Badanie	Charakterystyka badania	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji	Subpopulacje	Oceniane punkty końcowe
					- procentowa średnia zmiana stężenia: innych lipidów, apolipoprotein, CRP i niezwiązanego PCSK-9, - bezpieczeństwo.

RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*); DB - podwójnie zaslepienie (ang. *double blind*); INC - inkłisiran; ALI - alirokumab; EVO - ewolokumab; EZE - ezetimib; PLA - placebo; HeFH - heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); ACVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*)

\* cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia lub 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego  $\geq 20\%$  zgodnie z oceną ryzyka Framingham dla choroby sercowo-naczyniowej lub równoważną; w tej grupie pacjentów wymagany był poziom LDL-C  $\geq 100$  mg/dl (2,6 mmol/l), pomimo otrzymania max. tolerowanej dawki statyn.

\*\* potwierdzona HeFH, inne postaci hipercholesterolemii ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca lub określonymi czynnikami ryzyka.

^ horyzont jest krótszy niż w pozostałych uwzględnionych badaniach, jednak zdecydowano się uwzględnić je w analizie i zestawzić z danymi ze 150. dnia w badaniu ORION-9, aby, mimo ograniczeń, przedstawić jakiegokolwiek dane dla porównania inkłisiranu z ewolokumabem w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.

^^ w badaniu uwzględniono także inne grupy, niestanowiące przedmiotu niniejszej analizy.

**Tab. 8. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy - ASCVD.**

Badanie	Charakterystyka badania	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji	Subpopulacje	Oceniane punkty końcowe
<b>Inkłisiran</b>					
ORION-1 NCT02597127 <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Medicines Company	RCT DB, II fazy <b>Porównywane interwencje</b> INC vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 360 dni <b>Hipoteza</b> B.d.	Dorośli z ACVD lub ekwiwalentem ryzyka ACVD*. LDL-C $\geq 70$ mg/dl (1,1 mmol/l) pomimo otrzymania max. tolerowanej dawki statyn.* Średni wyjściowy poziom LDL-C: 127,8 mg/dl (średnia wyliczona dla 2 grup kwalifikujących się do niniejszej analizy, tj. placebo oraz inkłisiran 300 mg, 2 dawki)	N=123 Interwencja: n=61 Komparator: n=62		<b>Pierwszorzędowe:</b> - zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL w dniu 180. <b>Drugorzędowe:</b> - stosunek pacjentów uzyskujących określone cele poziomu LDL-C, - zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL, - bezpieczeństwo.
ORION-10 NCT03399370 <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Medicines Company	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> INC vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 540 dni <b>Hipoteza</b> Superiority	Dorośli z ACVD. LDL-C $\geq 70$ mg/dl (1,1 mmol/l) pomimo otrzymania max. tolerowanej dawki statyn. Średni wyjściowy poziom LDL-C: 104,7 $\pm$ 38,3 mg/dl (2,71 $\pm$ 0,99 mmol/l).	N=1561 Interwencja: n=781 Komparator: n=780	- ze względu na charakterystykę populacji	<b>Pierwszorzędowe:</b> - zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL w dniu 510, - skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL między dniem 90 i 540. <b>Drugorzędowe:</b> - średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej w dniu 510,

Badanie	Charakterystyka badania	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji	Subpopulacje	Oceniane punkty końcowe
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- skorygowana w czasie bezwzględna redukcja od wartości początkowej między dniem 90 i 540,</li> <li>- zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL,</li> <li>- bezpieczeństwo.</li> </ul>
ORION-11 NCT03400800 <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Medicines Company	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> INC vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 540 dni <b>Hipoteza</b> Superiority	Dorośli z ACVD lub ekwiwalentem ryzyka ACVD*. LDL-C $\geq 70$ mg/dl (1,1 mmol/l) pomimo otrzymania max. tolerowanej dawki statyn.* Średni wyjściowy poziom LDL-C: $105,5 \pm 39,1$ mg/dl ( $2,73 \pm 1,01$ mmol/l).	N=1617 Interwencja: n=810 Komparator: n=807	- ze względu na charakterystykę populacji	<b>Pierwszorządowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL w dniu 510,</li> <li>- skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL między dniem 90 i 540.</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej w dniu 510,</li> <li>- skorygowana w czasie bezwzględna redukcja od wartości początkowej między dniem 90 i 540,</li> <li>- zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL,</li> <li>- bezpieczeństwo.</li> </ul>
<b>Alirokumab</b>					
ODYSSEY CHOICE I <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> ALI vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 24 tygodnie <b>Hipoteza</b> Superiority	Pacjenci z hipercholesterolemią otrzymujący maksymalnie tolerowane dawki statyn lub nieprzyjmujący statyn.	N=547* Interwencja: n=78 Komparator: n=157	- pacjenci otrzymujący statyny -pacjenci nieotrzymujący statyn	<b>Pierwszorządowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL,</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej,</li> <li>- stosunek pacjentów uzyskujących określone cele poziomu LDL-C,</li> <li>- zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL,</li> <li>- bezpieczeństwo.</li> </ul>
ODYSSEY COMBO I <b>Źródło finansowania</b>	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> ALI vs PLA	Pacjenci z rozpoznąną chorobą niedokrwienną serca lub z równoważnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca i hipercholesterolemią.	N=316 Interwencja: n=209		<b>Pierwszorządowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL,</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b>

Badanie	Charakterystyka badania	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji	Subpopulacje	Oceniane punkty końcowe
Badanie sponsorowane przez Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	<b>Czas obserwacji</b> 60 tygodni <b>Hipoteza</b> Superiority		Komparator: n=107		- średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej, - stosunek pacjentów uzyskujących określone cele poziomu LDL-C, - zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL, - bezpieczeństwo.
ODYSSEY KT <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> ALI vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 32 tygodnie <b>Hipoteza</b> Superiority	Pacjenci z hipercholesterolemią z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy byli leczeni maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn.	N=199 Interwencja: n=97 Komparator: n=102		<b>Pierwszorzędowy:</b> - zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL, <b>Drugorzędowe:</b> - średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej, - stosunek pacjentów uzyskujących określone cele poziomu LDL-C, - zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL, - bezpieczeństwo.
ODYSSEY LONG TERM NCT01507831 <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> ALI vs PLA <b>Czas obserwacji</b> 86 tygodni <b>Hipoteza</b> Superiority	Pacjenci z wysokim ryzykiem CVD** leczenia statynami. 18% pacjentów z HeFH.	N=2341 Interwencja: n=1553 Komparator: n=788		<b>Pierwszorzędowy:</b> - zmiana % stężenia LDL-C <b>Drugorzędowe:</b> - zmiana % stężenia ApoB, cholesterolu nie-HDL, całkowitego cholesterolu, Lp(a), HDL -C, trójglicerydów na czczo, - zmiana bezwzględna stężenia LDL-C, - odsetek pacjentów osiagających poziom nie-HDL-C <130 mg/dl oraz <100 mg/dl, - odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiagających poziom LDL < 70 mg/dl i/lub ≥ 50% redukcję LDL, - bezpieczeństwo.
ODYSSEY OUTCOMES NCT01663402 <b>Źródło finansowania</b>	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> ALI vs PLA <b>Czas obserwacji</b>	Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym 1 do 12 miesięcy przed badaniem, którzy mieli poziom LDL-C min. 70 mg/dl (1,8 mmol/l) i otrzymywali terapię statyną w dawce o wysokiej intensywności lub w maksymalnej tolerowanej dawce.	N=18 924 Interwencja: n=9462 Komparator: n=9462	- ze względu na parametry demograficzne	<b>Pierwszorzędowy:</b> - złożony punkt końcowy: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienno zakończony zgonem lub nie lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji.



Badanie	Charakterystyka badania	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji	Subpopulacje	Oceniane punkty końcowe
Badanie sponsorowane przez Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	Mediana czasu obserwacji wynosiła 2,8 roku <b>Hipoteza Superiority</b>				<b>Drugorzędowe:</b> - zdarzenie wywołane chorobą niedokrwinną serca, - poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, - każde zdarzenie sercowo-naczyniowe.
<b>Ewolokumab</b>					
FOURIER NCT01764633 <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez Amgen Inc	RCT DB, III fazy <b>Porównywane interwencje</b> EVO vs PLA <b>Czas obserwacji</b> Mediana czasu obserwacji wynosiła 26 miesięcy <b>Hipoteza Superiority</b>	Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i poziomem LDL-C 70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub wyższym, którzy byli leczeni statynami.	N=27 564 Interwencja: n= 13 784 Komparator: n=13 780	- ze względu na parametry demograficzne - ze względu na rodzaj ASCVD	<b>Pierwszorzędowy:</b> - duże zdarzenie sercowo-naczyniowe, zdefiniowane jako złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub rewaskularyzacji wieńcowej. <b>Drugorzędowy:</b> - złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar.

RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*); DB - podwójnie zaślepienie (ang. *double blind*); INC - inkisiran; ALI - alirokumab; EVO - ewolokumab; EZE - ezetymib; PLA - placebo; HeFH - heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); ACVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*)

\* cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia lub 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego  $\geq 20\%$  zgodnie z oceną ryzyka Framingham dla choroby sercowo-naczyniowej lub równoważną; w tej grupie pacjentów wymagany był poziom LDL-C  $\geq 100$  mg/dl (2,6 mmol/l), pomimo otrzymania max. tolerowanej dawki statyn.

\*\* potwierdzona HeFH, inne postaci hipercholesterolemii ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca lub określonymi czynnikami ryzyka.

## 2.10 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono jeden, najistotniejszy z punktu widzenia jednostki chorobowej punkt końcowy:

- procentową zmianę poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

## Populacja pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH):

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych in	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
ORION-9	Inklisiran	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
RUTHERFORD-2	Ewolokumab	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY FH I	Alirokumab	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY FH II	Alirokumab	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY HIGH FH	Alirokumab	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY LONG TERM	Alirokumab	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	-	+	+	-	-

+ Niskie ryzyko  
? Pewne ograniczenia  
- Wysokie ryzyko

- inklisiran vs standardowa terapia:
  - badanie ORION-9 oceniono jako niosące niskie ryzyko popetnienia błędu systematycznego;
- ewolokumab vs standardowa terapia:
  - badanie RUTHERFORD-2 oceniono jako niosące niskie ryzyko popetnienia błędu systematycznego;
- alirokumab vs standardowa terapia:
  - jedno badanie, ODYSSEY LONG TERM, oceniono jako niosące wysokie ryzyko popetnienia błędu systematycznego; obniżenie oceny wynikało z brakujących danych wynikowych, tj. wysokich odsetków utraty pacjentów z obserwacji, arbitralnie przyjętych na przekraczające wartość 5%;
  - pozostałe 3 badania: ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II oraz ODYSSEY HIGH FH oceniono na niosące niskie ryzyko popetnienia błędu systematycznego.

## Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD):

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Oddychlenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
ORION-11	Inklisiran	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ORION-10	Inklisiran	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ORION-1	Inklisiran	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	?	+	+	+	!	?
ODYSSEY OUTCOMES	Alirokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY LONG TERM	Alirokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	+	-	+	+	+	-
ODYSSEY KT	Alirokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	?	?	+	+	+	!	?
ODYSSEY COMBO I	Alirokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	?	+	-	+	+	+	-
ODYSSEY CHOICE I	Alirokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	?	+	+	+	?	!	?
FOURIER	Ewolokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	+	+	+	+	+	+

+ Niskie ryzyko  
? Pewne ograniczenia  
- Wysokie ryzyko

- inklisiran vs standardowa terapia:
  - oba badania włączone do analizy, tj. ORION-10 i ORION-11 oceniono jako niosące niskie ryzyko popelnienia błędu systematycznego;
  - badanie ORION-1 uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (tj. przedstawiono warianty z uwzględnieniem i bez uwzględnienia tego badania) oceniono jako mogące nieść pewne ograniczenia jeśli chodzi o ryzyko błędu systematycznego;
- ewolokumab vs standardowa terapia:
  - badanie FOURIER oceniono jako niosące niskie ryzyko popelnienia błędu systematycznego;
- alirokumab vs standardowa terapia:
  - badanie ODYSSEY OUTCOMES oceniono jako niosące niskie ryzyko popelnienia błędu systematycznego;
  - badania ODYSSEY CHOICE I oraz ODYSSEY KT oceniono jako mogące nieść pewne ograniczenia jeśli chodzi o ryzyko błędu systematycznego - w przypadku obu badań obniżenie punktacji wynikało z niepełnych danych dotyczących procesu randomizacji, a w przypadku badania ODYSSEY CHOICE I - również z powodu selekcji raportowanych wyników;
  - badania ODYSSEY COMBO I i ODYSSEY LONG TERM oceniono jako niosące wysokie ryzyko popelnienia błędu systematycznego; obniżenie oceny wynikało

z brakujących danych wynikowych, tj. wysokich odsetków utraty pacjentów z obserwacji, arbitralnie przyjętych na przekraczające wartość 5%.

## **2.11 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia hipercholesterolemii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi [APD Leqvio®]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest zmiana poziomu cholesterolu LDL. Drugorzędowe punkty końcowe stanowią odsetki pacjentów osiagających określone poziomy lub cele LDL, a także zmiana poziomu takich parametrów, jak poziom HDL-C, nie HDL-C, ApoB, TC, czy PCSK-9. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danego postępowania terapeutycznego. Należy przy tym mieć na uwadze, iż charakter przedmiotowej jednostki chorobowej - hipercholesterolemii, a więc stanu, w którym poziom cholesterolu LDL-C jest zbyt wysoki determinuje, iż główne analizowane punkty końcowe mają charakter surogatów.

Ze względu na niezidentyfikowanie badań, które w sposób bezpośredni porównywałyby inklisiran z inhibitorami PCSK-9, tj. alirokumabem i ewolokumabem, przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera. Szczegółową analizę heterogeniczności badań uwzględnionych w ramach porównań pośrednich, a także ich zgodność z wnioskowaną populacją uwzględniono w rozdziale 3.6.

## **2.12 Ocena heterogeniczności badań**

W niniejszym rozdziale, zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT, przedstawiono ocenę heterogeniczności badań, zarówno w odniesieniu do charakterystyki populacji wnioskowanej, jak i heterogeniczności między badaniami uwzględnionymi w ramach porównań pośrednich.

### **2.12.1 Zgodność populacji badań uwzględnionych w porównaniach pośrednich z populacją wnioskowaną**

W poniższych podrozdziałach w formie tabelarycznej przedstawiono zestawienie charakterystyk poszczególnych badań uwzględnionych w ramach porównań pośrednich i odniesiono je do kryteriów kwalifikacji do obecnie obowiązującego programu lekowego,

uwzględniającego inhibitory PCSK-9: alirokumab i ewolokumab. Zestawienie przedstawiono w rozbiciu na analizowane subpopulacje.

### 2.12.1.1 Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

W poniższej tabeli zestawiono kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego z charakterystyką badań uwzględnionych w ramach porównań pośrednich z zakresu pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

**Tab. 9. Zgodność populacji w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego z populacją wnioskowaną - FH.**

Badanie		Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
		Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Zawał serca
Dane referencyjne - obecny program lekowy	do końca 08.2021	intensywne leczenie statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg	w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg	łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenie skojarzone przez minimum 1 miesiąc	>160 mg/dl (4,1 mmol/dl)	n.d.
	od 09.2021			łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez minimum 1 miesiąc	>100 mg/dl (2,5 mmol/dl) - obecnie	
Inklisiran vs standardowa terapia						
ORION-9		Maksymalna tolerowana dawka statyn z ezetymibem lub bez	50-56%	B.d.	≥100 mg/dl	N.d.
Ewolokumab vs standardowa terapia						
RUTHERFORD-2		Stabilne dawki statyn z innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów lub bez	B.d.	B.d.	≥100 mg/dl	N.d.
Alirokumab vs standardowa terapia						
ODYSSEY FH I		Stabilne wysokie dawki statyn (ROS 20-40 mg, ATO 40-80 mg, lub SIM 80 mg; niższe dawki dopuszczalne w przypadku uzasadnienia lekarza), z innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów lub bez	56-59%	Min 4 tyg.	≥100 mg/dl pierwotna prewencja; ≥70 wtórna prewencja	N.d.
ODYSSEY FH II		Stabilne wysokie dawki statyn (ROS 20-40 mg, ATO 40-80 mg, lub SIM 80 mg; niższe dawki dopuszczalne w przypadku uzasadnienia lekarza), z innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów lub bez	66-67%	Min 4 tyg.	≥100 mg/dl pierwotna prewencja; ≥70 wtórna prewencja	N.d.
ODYSSEY HIGH FH		Stabilne dawki statyn z innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów lub bez (ok. 72% - wysokie dawki)	12-14%	Min 4 tyg.	≥160 mg/dl	N.d.
ODYSSEY LONG TERM		Statyny w wysokiej lub maksymalnej tolerowanej dawce	28%	Min 4 tyg.	≥70 mg/dl	N.d.

LDL-C - cholesterol lipoprotein o niskiej frakcji (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); ATO - atorwastatyna, ROS - rosuwastatyna, SIM - simwastatyna; b.d. - brak danych; n.d. - nie dotyczy.

## 2.12.1.2 Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

W poniższej tabeli zestawiono kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego z charakterystyką badań uwzględnionych w ramach porównań pośrednich z zakresu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową).

**Tab. 10. Zgodność populacji w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego z populacją wnioskowaną - ASCVD.**

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Zawał serca
<b>Dane referencyjne - obecny program lekowy</b>	intensywne leczenie statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg	w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg	3 miesiące, w tym co najmniej 1 miesiąc leczenia skojarzonego	>100 mg/dl (2,5 mmol/l)	przeżyty zawał serca diagnozowany inwazyjnie, który wystąpił do 12 miesięcy przed włączeniem
<b>Inklisiran vs standardowa terapia</b>					
<b>ORION-10</b>	Pacjenci stosujący statyny powinni przyjmować maksymalne tolerowane dawki statyn (ok. 89%) Pacjenci nieprzyjmujący statyn muszą mieć udokumentowaną nietolerancję min. 2 różnych statyn	Ok. 10%	Stabilne dawki przez ≥30 dni przed włączeniem do badania bez planów zmiany dawki lub leczenia w trakcie badania	>70 mg/dl	Nie
<b>ORION-11</b>	Pacjenci stosujący statyny powinni przyjmować maksymalne tolerowane dawki statyn (ok. 94%) Pacjenci nieprzyjmujący statyn muszą mieć udokumentowaną nietolerancję min. 2 różnych statyn	Ok. 7%	Stabilne dawki przez ≥30 dni przed włączeniem do badania bez planów zmiany dawki lub leczenia w trakcie badania	ASCVD (ok. 87%) : >70 mg/dl	Nie
<b>Evolokumab vs standardowa terapia</b>					
<b>FOURIER</b>	Zoptymalizowany schemat leczenia obniżającego poziom lipidów, definiowany jako statyna w wysokiej dawce, min. ATO 20 mg lub ekwiwalent, z ezetymibem lub bez; ok. 58% - statyna w wysokiej dawce	Ok. 5%	B. d.	>70 mg/dl	Ok. 81%. Mediana czasu od ostatniego zawału: ok. 3 lat
<b>Alirokumab vs standardowa terapia</b>					
<b>ODYSSEY CHOICE I</b>	Maksymalne tolerowane dawki statyn (ATO 40-80 mg, ROS 20-40 mg, lub SIM 80 mg) - lub niższe przy uzasadnieniu lekarza	9-13%	B. d.	≥70 mg/dl (bardzo wysokie ryzyko CVD) lub ≥100 mg/dl (wysokie lub umiarkowane ryzyko CVD)	Zawał w ciągu ostatnich 3 miesięcy w kryteriach wykluczenia

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Zawał serca
ODYSSEY COMBO I	Maksymalne tolerowane dawki statyn (ATO 40-80 mg, ROS 20-40 mg, lub SIM 80 mg) - lub niższe przy uzasadnieniu lekarza	7-10%	4 do 6 tyg.	≥70 mg/dl ASCVD ≥100 mg/dl ekwiwalenty ryzyka	B.d.
ODYSSEY KT	Maksymalne tolerowane dawki statyn (ATO 40-80 mg, ROS 20-40 mg, lub SIM 80 mg) - lub niższe przy uzasadnieniu lekarza	8-14%	Stabilna dawka min. 4 tyg.	≥70 mg/dl CVD ≥100 mg/dl bez CVD w wywiadzie	B.d.
ODYSSEY LONG TERM	Statyny w wysokiej lub maksymalnej tolerowanej dawce	28%	Min. 4 tyg.	≥70 mg/dl	NYHA III lub IV w ciągu ostatnich 12 m-cy Zawał w ciągu 3 m-cy przed włączeniem - w kryteriach wykluczenia
ODYSSEY OUTCOMES	ATO 40-80 mg, ROS 20-40 mg lub maksymalne tolerowane dawki (włączając brak statyn w przypadku nietolerancji)	Ok. 3%	Minimum 2 tygodnie stabilnej terapii	≥70 mg/dl	Hospitalizacja z powodu ACS (zawał lub niestabilna dławica piersiowa) 1 do 12 m-cy przed randomizacją (MI - 19%)

LDL-C - cholesterol lipoprotein o niskiej frakcji (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); ATO - atorwastatyna, ROS - rosuwastatyna, SIM - simwastatyna; b.d. - brak danych; n.d. - nie dotyczy; NYHA - New York Heart Association, ACS - ostre stany wieńcowe (ang. *acute coronary syndromes*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*).

## 2.12.2 Ocena heterogeniczności badań uwzględnionych w ramach porównań pośrednich

### 2.12.2.1 Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

W przypadku populacji pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią przeanalizowano heterogeniczność pomiędzy badaniami w oparciu o charakterystykę wyjściową populacji, charakterystykę badań oraz konstrukcję badań, ze szczególnym uwzględnieniem kluczowych parametrów, takich jak obecność terapii *add-on*, wyjściowy poziom cholesterolu LDL oraz moment oceny poszczególnych punktów końcowych. Szczegółowe dane opisano poniżej.

- Charakterystyka populacji:
  - inklisiran: mediana wieku w badaniu ORION-9 wyniosła 56 lat; mężczyźni stanowili mniej niż połowę populacji (46-48%); przeważająca większość pacjentów była rasy białej; w badaniu ORION-9 24-30% pacjentów miało miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową (ASCVD);
  - alirokumab: mediana wieku pacjentów wahała się od 50 lat do 61 lat; mężczyźni stanowili około połowę populacji we wszystkich analizowanych



- badaniach, z wyjątkiem badania ODYSSEY HIGH FH, gdzie odsetki były niższe i mieściły się w zakresie 22-35%; w większości badań rasa biała stanowiła ok 90% populacji, poza badaniem ODYSSEY HIGH FH, gdzie było to 30% pacjentów w grupie placebo i 64% pacjentów w grupie aktywnego leczenia; odsetki współwystępowania ASCVD wahały się od 22% do aż 70% w badaniu ODYSSEY LONG TERM;
- ewolokumab: mediana wieku w badaniu RUTHERFORD-2 wyniosła 51-53 lata; mężczyźni stanowili więcej niż połowę (54-60%); przeważająca większość pacjentów była rasy białej; w przypadku badania RUTHERFORD-2 30-35% pacjentów miało miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową (ASCVD).
  - Jednoczesne stosowanie statyn:
    - inklisiran: w badaniu ORION-9 ok. 90% pacjentów jednocześnie stosowało statyny, z czego 71% pacjentów w grupie placebo i 77% w grupie inklisiranu stosowało statyny o wysokiej intensywności;
    - alirokumab: w badaniach ODYSSEY FH I i ODYSSEY FH II wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie statyny (83-92% - o wysokiej intensywności), podobnie jest w przypadku badania ODYSSEY LONG TERM, gdzie odsetek pacjentów stosujących jednocześnie statyny wynosił 99,9%, jednak w tym badaniu mniej niż połowa pacjentów stosowała wysokie dawki statyn; wyjątkiem jest badanie uwzględnione w ramach analizy wrażliwości - ODYSSEY HIGH FH, gdzie odsetek pacjentów jednocześnie stosujących statyny wynosił 72% w grupie alirokumabu (57% w wysokich dawkach) oraz zaledwie 35% w grupie placebo (28% w wysokich dawkach);
    - ewolokumab: w badaniu RUTHERFORD-2 wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie statyny.
  - Jednoczesne stosowanie ezetymibu:
    - inklisiran: w badaniu ORION-9 50% pacjentów w grupie placebo oraz 56% w grupie inklisiranu stosowało jednocześnie ezetymib;
    - alirokumab: w badaniach ODYSSEY FH I i ODYSSEY FH II od 56% do 67% pacjentów stosowało jednocześnie ezetymib, natomiast w badaniach ODYSSEY HIGH FH oraz ODYSSEY LONG TERM odsetki te wynosiły od 12% do 15%;
    - ewolokumab: w badaniu RUTHERFORD-2 ok. 60% pacjentów stosowało jednocześnie ezetymib.
  - Średni wyjściowy poziom cholesterolu LDL:
    - inklisiran: w badaniu ORION-9 średni wyjściowy poziom LDL-C wynosił 151-155 mg/dl odpowiednio w grupie aktywnej terapii oraz placebo;
    - alirokumab: w większości badań (ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY LONG TERM) wyjściowy poziom LDL-C był niższy niż w badaniu ORION-9 i wynosił od 122 mg/dl (ODYSSEY LONG TERM) do 145 mg/dl (ODYSSEY FH I), co oznacza, że pacjenci ci byli w wyjściowo lepszym stanie klinicznym i obniżenie cholesterolu LDL mogło u nich nastąpić szybciej i znacznie; w badaniu ODYSSEY HIGH FH z założenia poziom cholesterolu był wyższy i wynosił 196-201 mg/dl - z tego względu badanie uwzględniono w ramach analizy wrażliwości;
    - ewolokumab: w badaniu RUTHERFORD-2 poziom cholesterolu LDL wynosił 151 mg/dl w grupie placebo oraz 161 mg/dl w grupie aktywnej terapii (schemat

dawkowania co 2 tygodnie), co wskazuje na dużą wyjściową różnicę pomiędzy grupą ewolokumabu i grupą kontrolną, która może wpływać na uzyskane wyniki i zaburzać poprawne wnioskowanie;

- Czas oceny:
  - inklisiran: w badaniu ORION-9 poszczególne parametry oceniano w 150. dniu analizy, co odpowiada ok. 21. tygodniowi oraz w 510. dniu, co odpowiada ok. 72. tygodniowi;
  - alirokumab: w badaniach dla alirokumabu punkty końcowe oceniano w 24. tygodniu analizy, co stanowi okres o ok. 3 tygodnie dłuższy niż w przypadku inklisiranu oraz 78. tygodniu analizy, a więc czasie o 6 tygodni dłuższym niż w przypadku inklisiranu, co może rzutować na wyniki porównania pośredniego na niekorzyść inklisiranu;
  - ewolokumab: w badaniu RUTHERFORD-2, które miało horyzont 12. tygodni, uwzględniono wyniki raportowane jako pochodzące z 12. tygodnia analizy - ze względu na brak dłuższego horyzontu obserwacji w badaniu zdecydowano się przedstawić wyniki dla 12. tygodnia, co stanowi ograniczenie analizy.

### **Podsumowanie**

Heterogeniczność badań można określić jako znaczną.

Ze względu na wyraźną heterogeniczność pomiędzy badaniem ORION-9 oraz badaniem ODYSSEY HIGH FH, zgodnie z zaleceniami sformułowanymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT, zdecydowano się uwzględnić to drugie badanie w ramach analizy wrażliwości, tj. w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych przedstawiono wariant analizy z uwzględnieniem i bez uwzględnienia tego badania.

W przypadku pozostałych badań włączonych do porównań pośrednich należy mieć na uwadze heterogeniczność, która może rzutować na wyniki na niekorzyść inklisiranu.

### **2.12.2.2 Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym**

W przypadku populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przeanalizowano heterogeniczność pomiędzy badaniami w oparciu o charakterystykę wyjściową populacji, charakterystykę badań oraz konstrukcję badań, ze szczególnym uwzględnieniem kluczowych parametrów, takich jak obecność terapii add-on, wyjściowy poziom cholesterolu LDL oraz moment oceny poszczególnych punktów końcowych. Szczegółowe dane opisano poniżej.

- Charakterystyka populacji:
  - inklisiran: mediana wieku w badaniach ORION-1, ORION-10 i ORION-11 wyniosła od 65 do 66 lat; mężczyźni stanowili większość pacjentów; powyżej 83% pacjentów stanowiły osoby rasy białej; w badaniu ORION-10 wszyscy pacjenci mieli zdiagnozowaną miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową - w przypadku badania ORION-11 odsetki te wyniosły 87-88%, natomiast pozostali pacjenci mieli ekwiwalenty ryzyka choroby sercowo-naczyniowej; w badaniu ORION-1 ASCVD występowała u ok. 70% pacjentów;

- alirokumab: mediana wieku w badaniach dla alirokumabu była trochę niższa i wahała się od 58 do 63 lat; jeśli chodzi o rasę, zbliżone odsetki do tych w badaniach dla inkłisiranu odnotowano w badaniach ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY OUTCOMES oraz ODYSSEY COMBO I; badanie ODYSSEY KT zostało przeprowadzone w Korei i Tajwanie, z tego względu, mimo braku raportowania rasy pacjentów, należy założyć, że przeważa rasa azjatycka; w badaniu CHOICE I brak jest danych na temat rasy, jednak badanie przeprowadzono w ośrodkach w USA, Kanadzie, Izraelu, na Węgrzech, w Norwegii, Słowacji i Wielkiej Brytanii; równie wysokie odsetki ASCVD jak w przypadku badań dla inkłisiranu odnotowano w badaniach ODYSSEY COMBO I, CHOICE I i ODYSSEY KT (78-99% pacjentów), natomiast w badaniu ODYSSEY LONG TERM odsetki te były mniejsze: 88-70%, a w przypadku badania ODYSSEY OUTCOMES brak jest danych;
- ewolokumab: mediana wieku w badaniu FOURIER wynosiła 62,5 roku; mężczyźni stanowili większość pacjentów; powyżej 83% pacjentów stanowiły osoby rasy białej; brak jest danych na temat rozkładu pomiędzy ASCVD a ekwiwalentami ryzyka.
- Jednoczesne stosowanie statyn:
  - inkłisiran: w badaniach ORION-10 i ORION-11 od 89% do 95% pacjentów stosowało jednocześnie statyny (67%-79% w wysokich dawkach); w badaniu ORION-1, uwzględnionym w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości, odsetki te były niższe i wynosiły od 74% do 77% (pacjenci, którzy otrzymali dwie dawki leczenia - brak danych na temat intensywności dawek statyn);
  - alirokumab: najniższe odsetki odnotowano w badaniu ODYSSEY OUTCOMES - ok. 89%, natomiast w badaniach ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY COMBO I i ODYSSEY KT wszyscy lub niemal wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie statyny (w badaniu ODYSSEY KT niemal wszyscy stosowali wysokie dawki, w badaniu ODYSSEY LONG TERM wysokie dawki stosowało mniej niż połowa, a w przypadku ODYSSEY COMBO I - ok. 63%, w ODYSSEY OUTCOMES brak jest danych na temat intensywności dawki statyn); w przypadku badania ODYSSEY CHOICE I brak jest danych na temat odsetka pacjentów jednocześnie stosujących statyny, a także intensywności dawki statyn;
  - ewolokumab: w badaniu FOURIER niemal wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie statyny, z czego 69% - statyny w wysokich dawkach.
- Jednoczesne stosowanie ezetymibu:
  - inkłisiran: w badaniach ORION-10 i ORION-11 od 6% do 10% pacjentów stosowało jednocześnie ezetymib, natomiast w badaniu ORION-1 brak jest takich danych;
  - alirokumab: najniższe odsetki jednoczesnego stosowania ezetymibu odnotowano w badaniu ODYSSEY OUTCOMES i wynosiły one ok 3%; w badaniu ODYSSEY COMBO I było to od 7% do 10%, natomiast w pozostałych badaniach od 12% do 15%, co stanowi wyższe odsetki niż w badaniach dla inkłisiranu i może wpływać na wyniki uzyskane w ramach porównań pośrednich, jako że więcej pacjentów w przypadku alirokumabu miało bardziej zintensyfikowaną terapię obniżającą poziom lipidów;

- ewolokumab: w badaniu FOURIER ok. 5% pacjentów stosowało jednocześnie ezetymib.
- Średni wyjściowy poziom cholesterolu LDL:
  - inklisiran: w badaniach ORION-10 i ORION-11 średni wyjściowy poziom LDL-C wyniósł od 104 mg/dl do 107 mg/dl, natomiast w badaniu ORION-1, uwzględnionym w ramach analizy wrażliwości - 125 mg/dl i 131 mg/dl (odpowiednio w grupie placebo i grupie inklisiranu podanych jako 2 dawki, co wskazuje, iż w badaniu ORION-1 pacjenci byli w wyjściowo gorszym stanie klinicznym niż pacjenci w pozostałych dwóch badaniach i co implikuje, iż odpowiedź u nich może być mniejsza i następować wolniej;
  - alirokumab: najniższy wyjściowy poziom LDL-C odnotowano w badaniu ODYSSEY OUTCOMES - 92 mg/dl, w badaniu ODYSSEY KT wyniósł 97 mg/dl i 99 mg/dl i tym samym w obu tych badaniach wyjściowy poziom LDL-C był niższy niż w badaniach dla inklisiranu, co może rzutować na wyniki na niekorzyść inklisiranu; zbliżony poziom do wartości w badaniach dla inklisiranu odnotowano w badaniu ODYSSEY COMBO I (100-106 mg/dl), natomiast w badaniach ODYSSEY CHOICE I i ODYSSEY LONG TERM poziomy były wyższe i mieściły się w zakresie od 115 mg/dl do 123 mg/dl;
  - ewolokumab: w badaniu FOURIER odnotowano niski wyjściowy poziom LDL-C- 92 mg/dl, co świadczy o tym, iż pacjenci byli w wyjściowo lepszym stanie klinicznym niż ci z badań dla inklisiranu i może negatywnie wpłynąć na wynik dla inklisiranu w przypadku porównania pośredniego;
- Czas oceny:
  - inklisiran: w badaniach ORION-10 i ORION-11 poszczególne parametry oceniano w 150. dniu analizy, co odpowiada ok. 21. tygodniowi oraz w 510. dniu, co odpowiada ok. 72. tygodniowi; natomiast w badaniu ORION-1 - w 180. dniu analizy, co odpowiada ok 25. tygodniowi analizy; w przypadku badania ORION-1 nie było możliwości uwzględnienia dalszych punktów czasowych ze względu na brak zgodności dawkowania z zarejestrowanym - po tym czasie pacjenci powinni otrzymać trzecią dawkę inklisiranu, jednak badanie obejmowało podanie maksymalnie dwóch dawek leku;
  - alirokumab: w badaniach ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT i ODYSSEY LONG TERM dane oceniano w 24. tygodniu, co stanowi okres o 3 tygodnie dłuższy niż w przypadku inklisiranu (badania ORION-10 i ORION-11) i tym samym w przypadku porównania pośredniego może negatywnie rzutować na wyniki uzyskane po stronie inklisiranu; w badaniu ODYSSEY LONG TERM oceniano dodatkowo wyniki w 78. tygodniu analizy, a więc czasie o 6 tygodni dłuższym niż w przypadku inklisiranu, co może rzutować na wyniki porównania pośredniego na niekorzyść inklisiranu; wyjątkiem jest badanie ODYSSEY OUTCOMES, w którym parametry oceniano w 4. miesiącu analizy - z tego względu dane uwzględniono w ramach analizy wrażliwości;
  - ewolokumab: w badaniu FOURIER dane oceniano w 24. tygodniu, co stanowi okres o 3 tygodnie dłuższy niż w przypadku inklisiranu (badania ORION-10 i ORION-11) i tym samym w przypadku porównania pośredniego może negatywnie rzutować na wyniki uzyskane po stronie inklisiranu.

## Podsumowanie

Heterogeniczność badań można określić jako znaczną.

Ze względu na wyraźną heterogeniczność pomiędzy w przypadku badań ORION-1 oraz ODYSSEY OUTCOMES, zgodnie z zaleceniami sformułowanymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT, zdecydowano się uwzględnić to drugie badanie w ramach analizy wrażliwości, tj. w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych przedstawiono wariant analizy z uwzględnieniem i bez uwzględnienia tego badania.

W przypadku pozostałych badań włączonych do porównań pośrednich należy mieć na uwadze heterogeniczność, która może rzutować na wyniki na niekorzyść inkłisiranu.

## 3 Analiza wyników badań pierwotnych

Ze względu na szersze kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego w stosunku do kryteriów w programie obowiązującym, analizę podzielono na dwie części ze względu na populację:

- część uwzględniającą populację spełniającą kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego programu lekowego;
- część uwzględniającą populację spełniającą kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego - a więc populację szerszą niż spełniająca kryteria włączenia do aktualnego programu.

Poszerzenie populacji w przypadku wnioskowanego programu lekowego w zakresie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną polega na uwzględnieniu pacjentów z nietolerancją statyn, a w przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej - na uwzględnieniu pacjentów z nietolerancją statyn, a także na zwiększeniu zakresu czasowego, w którym pacjenci mogli przejść zawał serca z 12 miesięcy do 24 miesięcy.

### 3.1 Populacja spełniająca kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego programu lekowego

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę dotyczącą pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego (por. Analiza Problemu Decyzyjnego Leqvio [APD Leqvio]). Analizę podzielono na dwie subpopulacje ze względu na charakterystykę schorzenia:

- pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH, ang. *familial hypercholesterolemia*);
- pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*).

Szczegółową charakterystykę wyżej wymienionych populacji przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego dla preparatu leczniczego Leqvio [APD Leqvio].

#### 3.1.1 Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki analizy z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii inkisiranem dla pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Jako że rozdział dotyczy populacji odpowiadającej kryteriom włączenia do aktualnie obowiązującego programu lekowego, technologie opcjonalne stanowią preparaty aktualnie refundowane w ramach programu lekowego leczenia hipercholesterolemii, tj.:

- alirokumab;

- ewolokumab.

### **3.1.1.1 Inklisiran vs alirokumab (porównanie pośrednie)**

W ramach analizy uwzględniono badanie ORION-9 porównujące inklisiran ze standardową terapią oraz badania porównujące alirokumab ze standardową terapią, które następnie porównano ze sobą pośrednio metodą Buchera.

#### **3.1.1.1.1 Skuteczność leczenia**

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 24. i ok. 78. tygodnia;
- bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 24. tygodnia;
- procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 24. tygodnia;
- procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 78. tygodnia;
- procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 78. tygodnia;
- procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 78. tygodnia.

##### **3.1.1.1.1.1 Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej**

W ramach analizy procentowej zmiany wartości LDL-C w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-9 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 150. dnia analizy);
- ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH oraz ODYSSEY LONG TERM - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy).

Uwzględniono dwa warianty analizy: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH, w którym włączano pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem cholesterolu LDL niż w pozostałych badaniach.

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 11. Na Rys. 8. i Rys. 9. przedstawiono wyniki metaanalizy badań porównujących alirokumab ze standardową terapią (odpowiednio, wariant z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH).

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami w 24. tygodniu analizy - na brak różnic nie miało wpływu uwzględnienie lub pominięcie badania ODYSSEY HIGH FH.

**Tab. 11. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkłisiran vs alirokumab - ok. 24. tygodnia.**

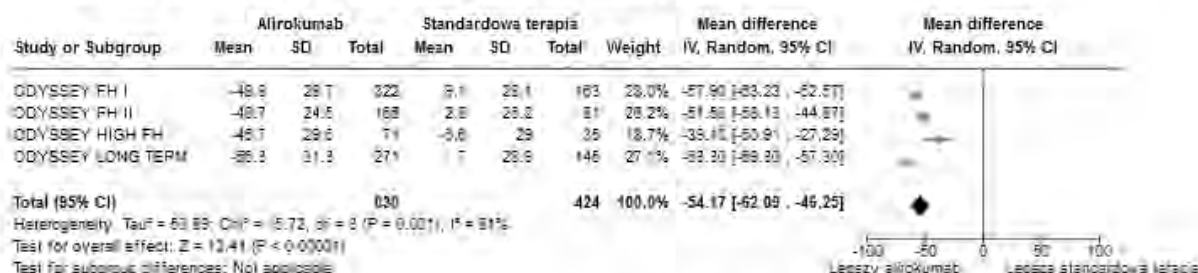
Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inkłisiran vs standardowa terapia									
ORION-9*	150 dzień (ok. 21 tydzień)	242	-45,50	24,20	240	5,00	24,50	-50,50 (-54,85; -46,15)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY FH I	24 tydzień	322	-48,80	28,70	163	9,10	28,10	-57,90 (-63,23; -52,57)	<0,0001
ODYSSEY FH II	24 tydzień	166	-48,70	24,50	81	2,80	25,20	-51,50 (-58,13; -44,87)	<0,0001
ODYSSEY HIGH FH	24 tydzień	71	-45,70	29,50	35	-6,60	29,00	-39,10 (-50,91; -27,29)	<0,0001
ODYSSEY LONG TERM	24 tydzień	271	-56,30	31,30	145	7,00	28,90	-63,30 (-69,30; -57,30)	<0,0001
Metaanaliza*								-54,17 (-62,09; -46,25)	<0,0001
Metaanaliza**								-57,70 (-64,00; -51,40)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)*								3,67 (-5,37; 12,71)	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)**								7,20 (-0,46; 14,86)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH. \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.

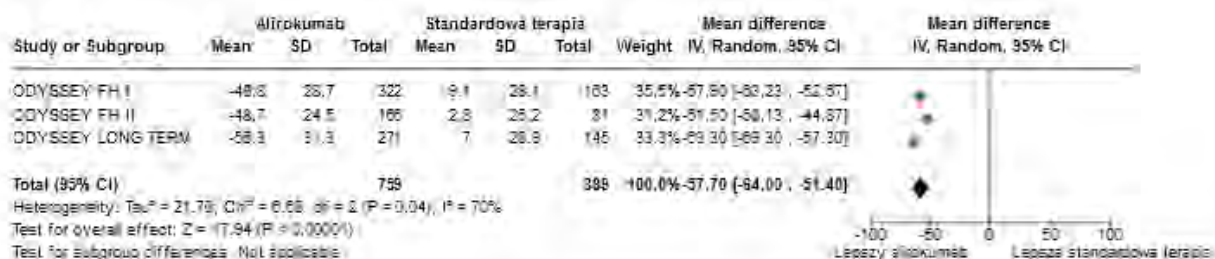
\* Dane nieopublikowane, pochodzące z raportu technicznego dostarczonego przez firmę Novartis.

**Rys. 8. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - alirokumab vs standardowa terapia - 24. tydzień - WMD - wariant z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH.**





**Rys. 9. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - alirokumab vs standardowa terapia - ok. 24. tydzień - WMD - wariant bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.**



W ramach analizy procentowej zmiany wartości LDL-C w ok. 78. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-9 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 510. dnia analizy);
- ODYSSEY FH I i ODYSSEY HIGH FH - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 78. tygodnia analizy).

Uwzględniono dwa warianty analizy: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH, w którym włączano pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem cholesterolu LDL niż w pozostałych badaniach.

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 12. Na Rys. 10. przedstawiono wyniki metaanalizy badań porównujących alirokumab ze standardową terapią.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanego punktu końcowego ocenianego w 78. tygodniu niezależnie od uwzględnienia bądź nie badania ODYSSEY HIGH FH.

**Tab. 12. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs alirokumab - ok. 78. tygodnia.**

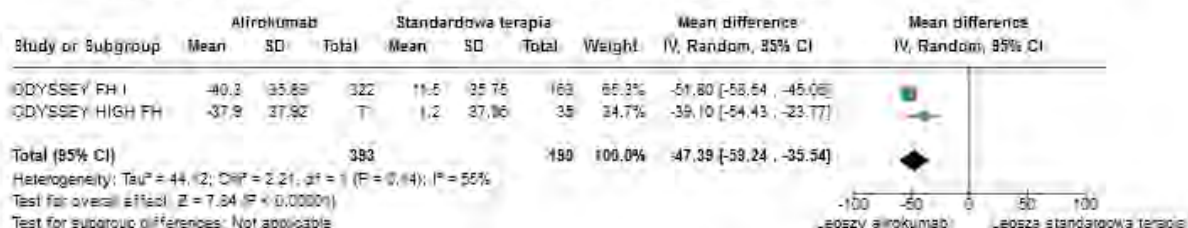
Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Inklisiran vs standardowa terapia									
ORION-9	510 dzień (ok. 72 tydzień)	242	-39,70	31,75	240	8,20	31,22	-47,90 (-53,52; -42,28)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY FH I	78 tydzień	322	-40,30	35,89	163	11,50	35,75	-51,80 (-58,54; -45,06)	<0,0001
ODYSSEY HIGH FH	78 tydzień	71	-37,90	37,92	35	1,20	37,86	-39,10 (-54,43; -23,77)	<0,0001
Metaanaliza*								-47,39 (-59,24; -35,54)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)*								-0,51 (-13,63; 12,61)	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)**								3,90 (-3,88; 12,68)	

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH, \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.

**Rys. 10. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - alirokumab vs standardowa terapia - ok. 78. tygodnia - WMD - wariant z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH.**



### 3. 1. 1. 1. 2 Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy bezwzględnej zmiany wartości LDL-C w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-9 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 150. dnia analizy);
- ODYSSEY HIGH FH - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 13.

Analizując wyniki porównania pośredniego należy mieć na uwadze, że w badaniu ODYSSEY HIGH FH włączano pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem cholesterolu LDL niż w badaniu ORION-9.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie tego punktu końcowego ocenianego w 24. tygodniu analizy.

**Tab. 13. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Inklisiran vs standardowa terapia									
ORION-9*	150 dzień (ok. 21. tydzień)	242	-67,70	37,70	240	3,90	37,50	-71,60 (-78,31; -64,89)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD (95% CI)	Wartość p
ODYSSEY HIGH FH	24 tydzień	71	-90,80	56,50	35	-15,50	56,20	-75,30 (-98,09; -52,51)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								3,70 (-20,06; 27,46)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

^ Dane nieopublikowane, pochodzące z raportu technicznego dostarczonego przez firmę Novartis.

### 3.1.1.1.3 Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości HDL-C w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-9 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 150. dnia analizy);
- ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II i ODYSSEY HIGH FH - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy).

Uwzględniono dwa warianty analizy: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH, w którym włączano pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem cholesterolu LDL niż w pozostałych badaniach.

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 14. Na Rys. 11. i Rys. 12. przedstawiono wyniki metaanalizy badań porównujących alirokumab ze standardową terapią (odpowiednio, wariant z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH).

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało istotnie statystycznie większy wzrost poziomu HDL-C w grupie alirokumabu w odniesieniu do grupy inklisiranu. Na istotność statystyczną wyniku nie miało wpływu uwzględnienie lub nie w analizie badania ODYSSEY HIGH-FH.

**Tab. 14. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień.**

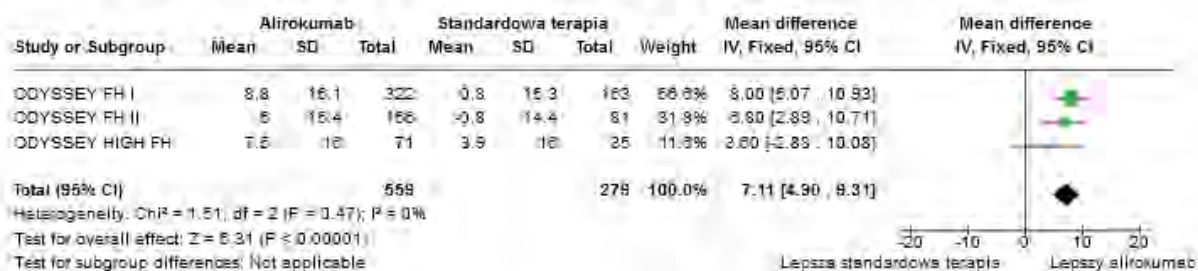
Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inklsiran vs standardowa terapia									
ORION-9	150 dzień (ok. 21. tydzień)	242	11,50	16,70	240	8,10	16,60	3,40 (0,43; 6,37)	0,0254
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY FH I	24 tydzień	322	8,80	16,10	163	0,80	15,30	8,00 (5,07; 10,93)	<0,0001
ODYSSEY FH II	24 tydzień	166	6,00	15,40	81	-0,80	14,40	6,80 (2,89; 10,71)	0,0008
ODYSSEY HIGH FH	24 tydzień	71	7,50	16,00	35	3,90	16,00	3,60 (-2,88; 10,08)	0,2785

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Metaanaliza*								7,11 (4,90; 9,31)	<0,0001
Metaanaliza**								7,57 (5,22; 9,92)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)*								-3,71 (-7,41; -0,01)	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)**								-4,17 (-7,96; -0,38)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH, \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.

**Rys. 11. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień - wariant z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH.**



**Rys. 12. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień - wariant bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.**



### 3.1.1.1.1.4 Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości TC w ok. 78. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-9 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 510. dnia analizy);
- ODYSSEY HIGH FH - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 78. tygodnia analizy).

Podczas interpretacji wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze, iż po stronie alirokumabu uwzględniono wyłącznie badanie ODYSSEY HIGH FH, w którym włączano pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem cholesterolu LDL niż w badaniu ORION-9, co potencjalnie może rzutować na uzyskane wyniki.

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 15.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami.

**Tab. 15. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkłisiran vs alirokumab - ok. 78 tygodni.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inkłisiran vs standardowa terapia									
ORION-9	510 dzień	242	-26,10	31,75	240	6,80	31,22	-32,90 (-38,52; -27,28)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY HIGH FH	78 tygodni	71	-26,10	26,96	35	1,40	27,21	-27,50 (-38,48; -16,52)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-5,40 (-17,73; 6,93)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

### 3.1.1.1.5 Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości ApoB w ok. 78. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-9 - porównujące inkłisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 510. dnia analizy);
- ODYSSEY HIGH FH - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 78. tygodnia analizy).

Podczas interpretacji wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze, iż po stronie alirokumabu uwzględniono wyłącznie badanie ODYSSEY HIGH FH, w którym włączano pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem cholesterolu LDL niż w badaniu ORION-9, co potencjalnie może rzutować na uzyskane wyniki.

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 16.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami.

**Tab. 16. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkłisiran vs alirokumab - ok. 78 tygodni.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inkłisiran vs standardowa terapia									
ORION-9	510 dzień	242	-34,00	31,75	240	2,90	31,22	-36,90 (-42,52; -31,28)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
ODYSSEY HIGH FH	78 tydzień	71	-28,20	29,49	35	6,70	30,17	-34,90 (-47,02; -22,78)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-2,00 (-15,36; 11,36)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

### 3.1.1.1.6 Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości nie HDL-C w ok. 78. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-9 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 510. dnia analizy);
- ODYSSEY HIGH FH - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 78. tygodnia analizy).

Podczas interpretacji wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze, iż po stronie alirokumabu uwzględniono wyłącznie badanie ODYSSEY HIGH FH, w którym włączano pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem cholesterolu LDL niż w badaniu ORION-9, co potencjalnie może rzutować na uzyskane wyniki.

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 17.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami.

**Tab. 17. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs alirokumab - ok. 78 tydzień.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inkalisiran vs standardowa terapia									
ORION-9	510 dzień	242	-36,10	31,75	240	7,50	31,22	-43,60 (-49,22; -37,98)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY HIGH FH	78 tydzień	71	-32,90	33,70	35	2,90	34,31	-35,80 (-49,61; -21,99)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-7,80 (-22,71; 7,11)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

### 3.1.1.1.2 Profil bezpieczeństwa

Ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami, nie obliczono statystyk ani nie przedstawiono porównań pośrednich, a jedynie zestawiono ze sobą numeryczne wartości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane były zbliżone pomiędzy badaniem dla inklisiranu i badaniami dla alirokumabu i wynosiły 76,8% w grupie inklisiranu badania ORION-9 oraz od 70,8% do 81,7% w grupach interwencji w badaniach dla alirokumabu. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 7,5% pacjentów w grupie inklisiranu i od 9,0% do 18,7% w grupach alirokumabu.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe w przypadku grupy inklisiranu występowały z częstością 4,1%, natomiast w grupach alirokumabu – od 1,2/5 do 8,3%. Najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądanym we wszystkich analizowanych badaniach była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 18.

**Tab. 18. Zdarzenia niepożądane FH - inklisiran vs alirokumab.**

Punkt końcowy	ORION-9		ODYSSEY FH I		ODYSSEY FH II		ODYSSEY HIGH FH		ODYSSEY LONG TERM	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
Zdarzenia niepożądane										
Pacjenci z ≥ 1 AE	185/241 (76,8%)	172/240 (71,7%)	263/322 (81,7%)	129/163 (79,1%)	125/167 (74,9%)	66/81 (81,5%)	51/72 (70,8%)	28/35 (80,0%)	1255/1550 (81,0%)	650/788 (82,5%)
Pacjenci z ≥ 1 AE dīss	3/241 (1,2%)	0/240 (0,0%)	13/322 (4,0%)	10/163 (6,1%)	6/167 (3,6%)	1/81 (1,2%)	3/72 (4,2%)	2/35 (5,7%)	111/1550 (7,2%)	46/788 (5,8%)
Poważne zdarzenia niepożądane										
Pacjenci z ≥ 1 SAE	18/241 (7,5%)	33/240 (13,8%)	44/322 (13,7%)	22/163 (13,5%)	15/167 (9,0%)	8/81 (9,9%)	10/72 (13,9%)	4/35 (11,4%)	290/1550 (18,7%)	154/788 (19,5%)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	6/322 (1,9%)	0/163 (0,0%)	0/167 (0,0%)	0/81 (0,0%)	0/72 (0,0%)	0/35 (0,0%)	8/1550 (0,5%)	10/788 (1,3%)
Zgon z przyczyn CV	1/241 (0,4%)	0/240 (0,0%)	b.d.	b.d.	0/167 (0,0%)	0/81 (0,0%)	0/72 (0,0%)	0/35 (0,0%)	4/1550 (0,3%)	7/788 (0,9%)
Inne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane										
Zdarzenie CV	10/241 (4,1%)	10/240 (4,2%)	8/322 (2,5%)	3/163 (1,8%)	2/167 (1,2%)	1/81 (1,2%)	6/72 (8,3%)	0/35 (0,0%)	72/1550 (4,6%)	40/788 (5,1)
Ml	3/241 (1,2%)	1/240 (0,4%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4/72 (5,6%)	0/35 (0,0%)	14/1550 (0,9%)*	18/788 (2,3%)*
Udar	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0/72 (0,0%)	0/35 (0,0%)	9/1550 (0,6%)	2/788 (0,3%)
Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji										



Punkt końcowy	ORION-9		ODYSSEY FH I		ODYSSEY FH II		ODYSSEY HIGH FH		ODYSSEY LONG TERM	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
Jakiegokolwiek	41/241 (17,0%)	4/240 (1,7%)	40/322 (12,4%)	18/163 (11,0%)	19/167 (11,4%)	6/81 (7,4%)	6/72 (8,3%)	2/35 (5,7%)	91/1550 (5,9%)	33/788 (4,2%)
Łagodne	37/241 (15,4%)	4/240 (1,7%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5/72 (8,3%)	2/35 (5,7%)	b.d.	b.d.
Umiarkowane	4/241 (1,7%)	0/240 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/72 (1,6%)	0/35 (0,0%)	b.d.	b.d.
Ciężkie	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0/72 (0,0%)	0/35 (0,0%)	b.d.	b.d.
Częste zdarzenia niepożądane										
Zapalenie nosogardzieli	28/241 (11,6%)	20/240 (8,3%)	36/322 (11,2%)	12/163 (7,4%)	21/167 (12,6%)	18/81 (22,2%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Grypa	13/241 (5,4%)	21/240 (8,8%)	20/322 (6,2%)	10/163 (6,1%)	24/167 (14,4%)	7/81 (8,6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Infekcja górnych dróg oddechowych	16/241 (6,6%)	16/240 (6,7%)	22/322 (6,8%)	14/163 (8,6%)	5/167 (3,0%)	1/81 (1,2%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból pleców	17/241 (7,1%)	10/240 (4,2%)	18/322 (5,6%)	7/163 (4,3%)	12/167 (7,2%)	6/81 (7,4%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

n - liczba zdarzeń; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie ocenianych pod względem bezpieczeństwa leczenia; AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); AE diss - zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (ang. *adverse event leading to discontinuation of the treatment*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); CV - sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); b.d. - brak danych; MI - zawał mięśnia sercowego.

\* Zakończony zgonem lub nie.

\* Niezakończony zgonem.

### 3.1.1.2 Inklusiran vs ewolokumab (porównanie pośrednie)

W ramach analizy uwzględniono badanie ORION-9 porównujące inklisiran ze standardową terapią oraz badania porównujące ewolokumab ze standardową terapią, które następnie porównano ze sobą pośrednio metodą Buchera.

#### 3.1.1.2.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 21. tygodnia;
- bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 21. tygodnia.

##### 3.1.1.2.1.1 Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości LDL-C w ok. 21. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-9 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 150. dnia analizy);
- RUTHERFORD-2 - porównujące ewolokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 12. tygodnia analizy - ze względu na brak dłuższego horyzontu obserwacji w badaniu zdecydowano się przedstawić wyniki dla 12. tygodnia, co stanowi ograniczenie analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 19.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść ewolokumabu względem inklisiranu.

**Tab. 19. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs ewolokumab - 21. tydzień.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inklusiran vs standardowa terapia									
ORION-9	150 dzień	242	-45,50	24,20	240	5,00	24,50	-50,50 (-54,85; -46,15)	<0,0001
Ewolokumab vs standardowa terapia									
RUTHERFORD-2	12 tydzień	110	-61,30	18,50	54	-2,00	18,40	-59,30 (-65,30; -53,30)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								8,80 (1,39; 16,21)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

##### 3.1.1.2.1.2 Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy bezwzględnej zmiany wartości LDL-C w ok. 21. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-9 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 150. dnia analizy);
- RUTHERFORD-2 - porównujące ewolokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 12. tygodnia analizy - ze względu na brak dłuższego horyzontu obserwacji w badaniu zdecydowano się przedstawić wyniki dla 12. tygodnia, co stanowi ograniczenie analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 20.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść ewolokumabu względem inklisiranu.

**Tab. 20. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs ewolokumab - 21. tydzień.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inklisiran vs standardowa terapia									
ORION-9	150 dzień	242	-67,70	37,70	240	3,90	37,50	-71,60 (-78,31; -64,89)	<0,0001
Ewolokumab vs standardowa terapia									
RUTHERFORD-2	12 tydzień	110	-100,50	31,00	54	-7,70	29,00	-92,80 (-102,46; -83,14)	<0,0001
<b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b>								<b>21,20 (9,44; 32,96)</b>	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

### 3.1.1.2.2 Profil bezpieczeństwa

Ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami, nie obliczono statystyk ani nie przedstawiono porównań pośrednich, a jedynie zestawiono ze sobą numeryczne wartości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych. W szczególności należy mieć na uwadze fakt, iż horyzont czasowy oceny bezpieczeństwa w badaniu ORION-9 jest znacznie dłuższy niż w badaniu RUTHERFORD-2 (ok. 72 vs 12 tygodni), co może powodować większe odsetki zdarzeń niepożądanych po stronie inklisiranu.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wynosiły 76,8% w grupie inklisiranu badania ORION-9 oraz 55% w grupie ewolokumabu w badaniu RUTHERFORD-2. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 7,5% pacjentów w grupie inklisiranu i 3% w grupie ewolokumabu.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe w przypadku grupy inklisiranu występowały z częstością 4,1%, natomiast w grupie ewolokumabu - od 2%. Najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądany w obu analizowanych badaniach była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 21.

**Tab. 21. Zdarzenia niepożądane - inklisiran vs ewolokumab.**

Punkt końcowy	ORION-9		RUTHERFORD-2	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
Pacjenci z $\geq 1$ AE	185/241 (76,8%)	172/240 (71,7%)	61/110 (55%)	23/54 (43%)
Pacjenci z $\geq 1$ AE diss	3/241 (1,2%)	0/240 (0,0%)	0/110 (0%)	0/54 (0%)
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>				
Pacjenci z $\geq 1$ SAE	18/241 (7,5%)	33/240 (13,8%)	3/110 (3%)	2/54 (4%)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	0/110 (0%)	0/54 (0%)
Zgon z przyczyn CV	1/241 (0,4%)	0/240 (0,0%)	0/110 (0%)	0/54 (0%)
<b>Inne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</b>				
Zdarzenie CV	10/241 (4,1%)	10/240 (4,2%)	2/110 (2%)	0/54 (0%)
<b>Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji</b>				
Jakakolwiek reakcja w miejscu iniekcji	41/241 (17,0%)	4/240 (1,7%)	5/110 (5%)	2/54 (4%)
<b>Częste zdarzenia niepożądane</b>				
Zapalenie nosogardzieli	28/241 (11,6%)	20/240 (8,3%)	8/110 (7%)	2/54 (4%)
Ból pleców	17/241 (7,1%)	10/240 (4,2%)	2/110 (2%)	0/54 (0%)

n - liczba zdarzeń; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie ocenianych pod względem bezpieczeństwa leczenia; AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); AE diss - zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (ang. *adverse event leading to discontinuation of the treatment*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); CV - sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*).

### 3.1.2 Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki analizy z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii inklisiranem dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Jako że rozdział dotyczy populacji odpowiadającej kryteriom włączenia do programu lekowego, technologie opcjonalne stanowią preparaty aktualnie refundowane w ramach programu lekowego leczenia hipercholesterolemii, tj.:

- alirokumab;
- ewolokumab.

#### 3.1.2.1 Inklisiran vs alirokumab

W ramach analizy po stronie inklisiranu uwzględniono badania ORION-10 oraz ORION-11 porównujące inklisiran ze standardową terapią.

##### 3.1.2.1.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 24. i 78. tygodnia;
- bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 24. tygodnia;
- procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej.

### 3.1.2.1.1 Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości LDL-C w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-10, ORION-11 - porównujące inkisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 150. dnia analizy) oraz dodatkowo w ramach analizy wrażliwości: ORION-1 - porównujące inkisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 180. dnia analizy);
- ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy) - dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono badanie ODYSSEY OUTCOMES o horyzoncie odbiegającym nieco od horyzontów pozostałych badań, tj. wynoszącym 4 miesiące.

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 22.

Metaanalizę badań dla inkisiranu przedstawiono na Rys. 13. i Rys. 14 (odpowiednio bez uwzględnienia i z uwzględnieniem badania ORION-1), natomiast metaanalizy badań dla alirokumabu - na Rys. 15. i Rys. 16. (odpowiednio z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania ODYSSEY OUTCOMES).

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami niezależnie od uwzględnienia bądź nie badania ODYSSEY OUTCOMES, a także niezależnie od uwzględnienia badania ORION-1.

**Tab. 22. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inkisiran vs standardowa terapia									
ORION-1 <sup>^^</sup>	180 dzień	59	-52,60	17,64	61	1,80	17,73	-54,40 (-60,73; -48,07)	<0,0001
ORION-10 <sup>^</sup>	150 dzień	781	-59,50	26,40	780	0,90	47,90	-60,40 (-64,24; -56,56)	<0,0001
ORION-11 <sup>^</sup>	150 dzień	810	-45,90	47,90	807	8,30	47,80	-54,20 (-58,86; -49,54)	<0,0001
Metaanaliza <sup>^^^</sup>								-57,45 (-63,52; -51,38)	<0,0001
Metaanaliza <sup>^^^^</sup>								-56,59 (-60,90; -52,28)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY CHOICE I <sup>§</sup>	24 tydzień	76	-51,60	28,80	156	-0,10	28,70	-51,50 (-59,39; -43,61)	<0,0001
ODYSSEY COMBO I	24 tydzień	205	-48,20	27,80	106	-2,30	28,10	-45,90 (-39,30; -148,80)	0,3826
ODYSSEY KT	24 tydzień	97	-57,10	29,60	102	6,30	29,30	-63,40 (-71,60; -55,20)	<0,0001
ODYSSEY LONG TERM	24 tydzień	1530	-61,00	27,40	780	0,80	27,90	-61,80 (-64,19; -59,41)	<0,0001
ODYSSEY OUTCOMES <sup>§§</sup>	4 miesiąc	8602	-55,80	27,80	8750	4,40	28,10	-60,20 (-61,03; -59,37)	<0,0001

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Metaanaliza*								-57,51 (-61,46; -53,56)	<0,0001
Metaanaliza**								-55,80 (-64,20; -47,40)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)*.^^^								0,06 (-7,18; 7,30)	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)**.^^^								-1,65 (-12,01; 8,71)	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)*.^^^^								0,92 (-4,93; 6,77)	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)**.^^^^								-0,79 (-10,23; 8,65)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania. \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania.

^ Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

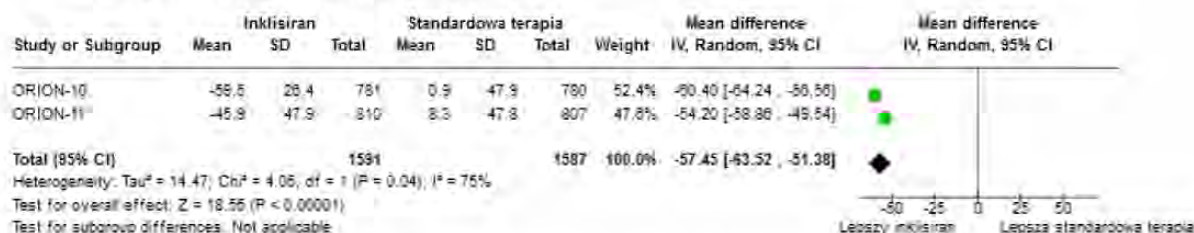
^^ Dane z bazy [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inkisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

^^^ Bez uwzględnienia badania ORION-1.

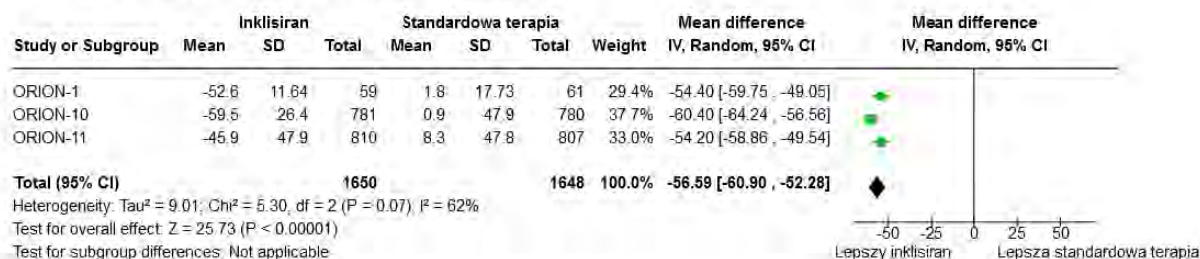
^^^^ Z uwzględnieniem badania ORION-1.

§ Dane pochodzą z suplementu do publikacji Roth 2016. §§ Dane pochodzą z bazy danych [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) - w publikacji zostały przedstawione na wykresach bez parametrów zmienności.

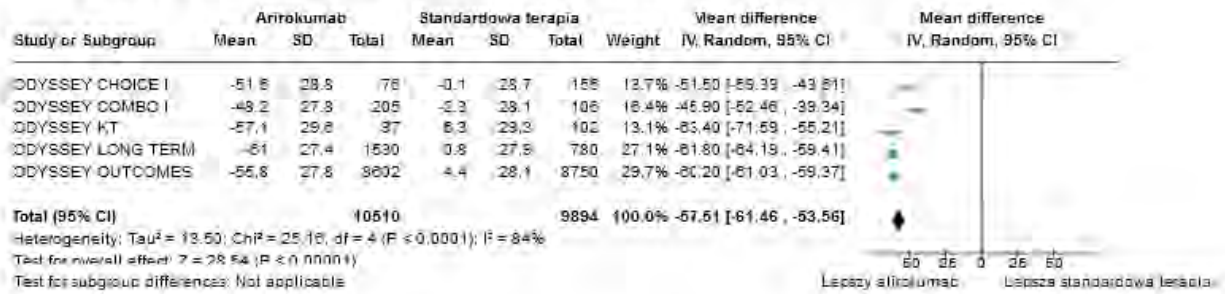
**Rys. 13. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - bez uwzględnienia badania ORION-1.**



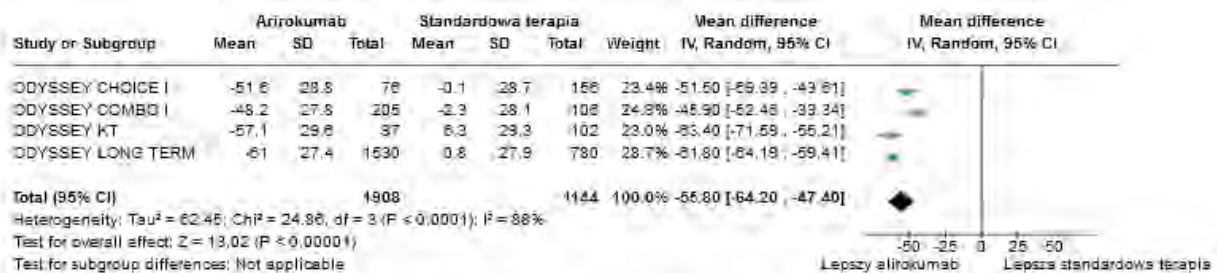
**Rys. 14. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150.-180. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - z uwzględnieniem badania ORION-1.**



**Rys. 15. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - z uwzględnieniem badania ODYSSEY OUTCOMES.**



**Rys. 16. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - bez uwzględnienia badania ODYSSEY OUTCOMES.**



W ramach analizy procentowej zmiany wartości LDL-C w ok. 78. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-10, ORION-11 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 510. dnia analizy);
- ODYSSEY LONG TERM - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 78. tygodnia analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 23. Wynik metaanalizy dla badań dla inklisiranu zobrazowano na Rys. 17.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

**Tab. 23. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs alirokumab - ok. 78. tydzień.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inklsiran vs standardowa terapia									
ORION-10 <sup>Δ</sup>	510 dzień	781	-56,34	28,59	780	1,30	36,12	-57,64 (-60,87; -54,41)	<0,0001
ORION-11 <sup>Δ</sup>	510 dzień	810	-49,30	27,15	807	4,20	36,74	-53,50 (-56,65; -50,35)	<0,0001

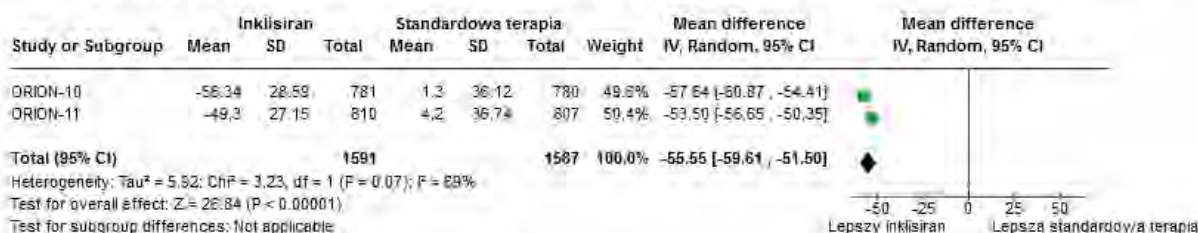
Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Metaanaliza								-55,55 (-59,61; -51,50)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY LONG TERM	78 tydzień	1530	-52,40	35,20	780	3,60	-36,31	-56,00 (-59,10; -52,90)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								0,45 (-4,65; 5,55)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz; n.e. - nie można oszacować (ang. *not estimable*).

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania. \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania.

^ Dane pochodzą z bazy clinicaltrials.gov ze względu, iż w publikacji dane przedstawiono na wykresie - bez parametrów zmienności oraz opisano w tekście, przy czym zaobserwowano rozbieżność w wartościach przytoczonych w tekście oraz zobrazowanych na wykresie - analitycy uznali, że wartości z bazy clinicaltrials.gov są bliższe danym na wykresie niż wartości przytoczone w tekście publikacji, stąd zdecydowano o przyjęciu właśnie tych danych.

**Rys. 17. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD.**



### 3.1.2.1.1.2 Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy bezwzględnej zmiany wartości LDL-C w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-10, ORION-11 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 150. dnia analizy);
- ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 24.

Metaanalizę badań dla inklisiranu przedstawiono na Rys. 18., natomiast metaanalizę badań dla alirokumabu - na Rys. 19.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami.



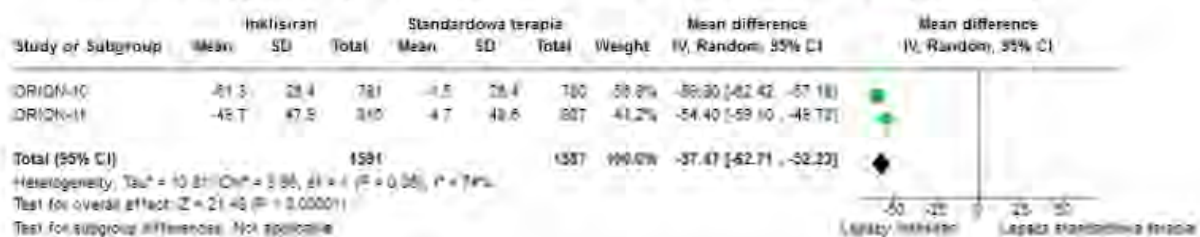
**Tab. 24. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inklisiran vs standardowa terapia									
ORION-10 <sup>^</sup>	150 dzień	781	-61,30	26,40	780	-1,50	26,40	-59,80 (-62,42; -57,18)	<0,0001
ORION-11 <sup>^</sup>	150 dzień	810	-49,70	47,90	807	4,70	48,60	-54,40 (-59,10; -49,70)	<0,0001
Metaanaliza								-57,47 (-62,71; -52,23)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY COMBO I	24 tydzień	205	-49,30	33,40	106	-5,30	30,20	-44,00 (-51,35; -36,65)	<0,0001
ODYSSEY KT	24 tydzień	97	-55,50	30,50	102	4,70	30,30	-60,10 (-68,60; -51,65)	<0,0001
ODYSSEY LONG TERM	24 tydzień	1530	-74,20	35,20	780	-3,60	33,50	-70,60 (-73,54; -67,66)	<0,0001
Metaanaliza								-58,48 (-75,29; -41,67)	<0,0001
<b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b>								<b>1,01 (-16,60; 18,62)</b>	

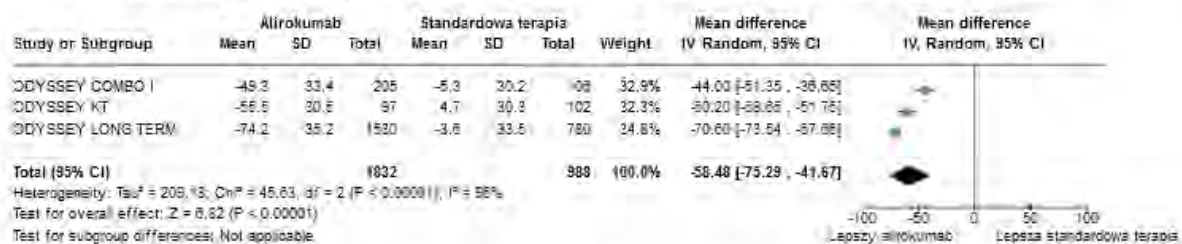
SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

<sup>^</sup> Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

**Rys. 18. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD.**



**Rys. 19. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD.**



### 3.1.2.1.1.3 Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości HDL-C w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-10, ORION-11 - porównujące inkisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 150. dnia analizy) oraz dodatkowo w ramach analizy wrażliwości - ORION-1 - porównujące inkisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 180. dnia analizy);
- ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 25.

Metaanalizę badań dla inkisiranu przedstawiono na Rys. 20. oraz Rys. 21 (odpowiednio bez uwzględnienia i z uwzględnieniem badania ORION-1), natomiast metaanalizę badań dla alirokumabu - na Rys. 22.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, niezależnie od uwzględnienia bądź nie badania ORION-1.

**Tab. 25. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
<b>Inkisiran vs standardowa terapia</b>									
ORION-1 <sup>^^</sup>	180 dzień	59	8,60	14,90	61	0,50	12,50	8,10 (3,17; 13,03)	0,0017
ORION-10 <sup>^</sup>	150 dzień	661	7,20	17,10	660	1,20	17,00	6,00 (4,31; 7,69)	<0,0001
ORION-11 <sup>^</sup>	150 dzień	754	10,00	17,50	749	3,70	16,30	6,30 (4,65; 7,95)	<0,0001
Metaanaliza <sup>^^^</sup>								6,15 (4,97; 7,33)	<0,0001
Metaanaliza <sup>^^^^</sup>								6,28 (5,06; 7,49)	<0,0001
<b>Alirokumab vs standardowa terapia</b>									
ODYSSEY CHOICE I*	24 tydzień	76	6,00	15,00	156	-1,50	14,80	7,50 (3,41; 11,59)	0,0004
ODYSSEY COMBO I	24 tydzień	205	3,50	15,30	106	-3,80	15,80	7,30 (3,60; 11,00)	0,0001
ODYSSEY KT	24 tydzień	97	13,80	17,20	102	6,20	17,70	7,50 (2,60; 12,40)	0,0030
ODYSSEY LONG TERM	24 tydzień	1530	4,00	15,60	780	-0,60	14,00	4,60 (3,30; 5,90)	<0,0001
Metaanaliza								5,22 (4,11; 6,33)	<0,0001
<b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)<sup>^^^</sup></b>								<b>0,93 (-0,69; 2,55)</b>	
<b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)<sup>^^^^</sup></b>								<b>1,06 (-0,59; 2,71)</b>	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

<sup>^</sup> Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

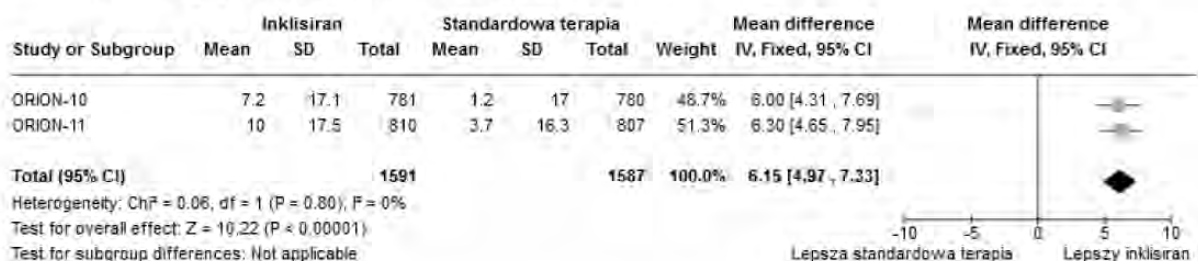
<sup>^^</sup> Dane z bazy [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inkisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

<sup>^^^</sup> Bez uwzględnienia badania ORION-1.

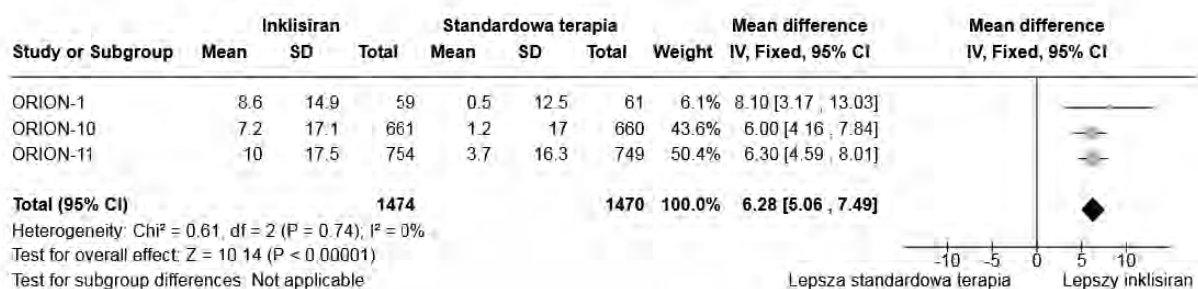
<sup>^^^^</sup> Z uwzględnieniem badania ORION-1.

<sup>3</sup> Dane z suplementu do publikacji Roth 2016.

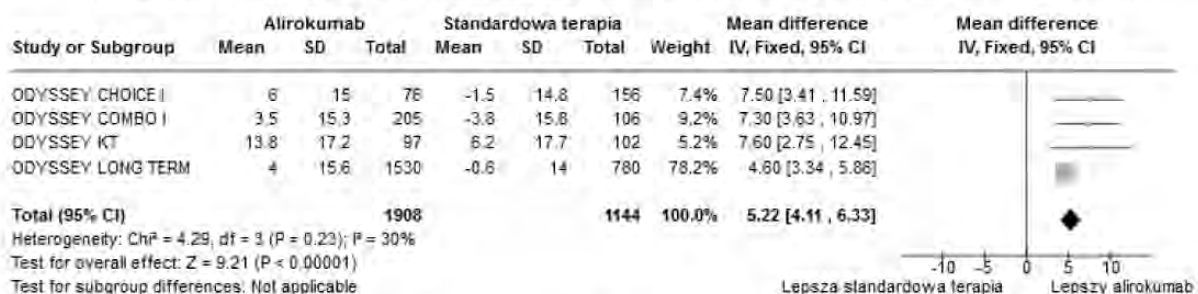
**Rys. 20. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD - 150. dzień - bez uwzględnienia badania ORION-1.**



**Rys. 21. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD - 150.-180. dzień - z uwzględnieniem badania ORION-1.**



**Rys. 22. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień.**



### 3.1.2.1.1.4 Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości TC w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-1 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 180. dnia analizy);

- ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 25.

Metaanalizę badań dla alirokumabu przedstawiono na Rys. 23.

Analizując wyniki należy mieć na uwadze, że badanie ORION-1 było badaniem 2. fazy, którego głównym celem było porównanie różnych dawek inklisiranu i które zostało uwzględnione w raporcie w ramach analizy wrażliwości.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami.

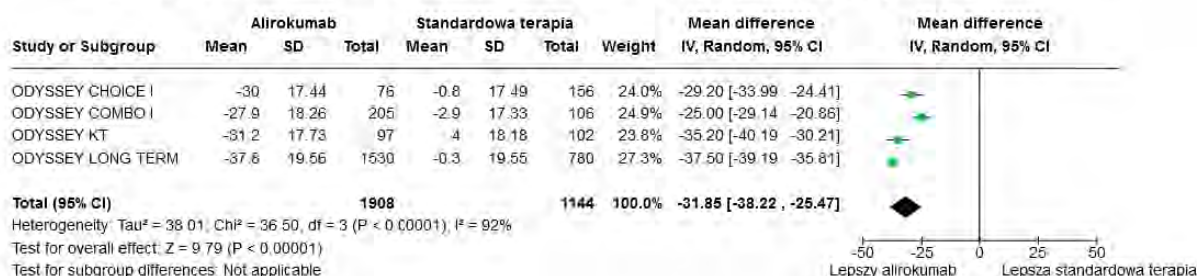
Tab. 26. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień.

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inkalisiran vs standardowa terapia									
ORION-1 <sup>^^</sup>	180 dzień	59	-33,20	11,30	61	0,70	12,30	-33,90 (-38,12; -29,68)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY CHOICE I	24 tydzień	76	-30,00	17,44	156	-0,80	17,49	-29,20 (-33,98; -24,42)	<0,0001
ODYSSEY COMBO I	24 tydzień	205	-27,90	18,26	106	-2,90	17,33	-25,00 (-29,30; -20,70)	<0,0001
ODYSSEY KT	24 tydzień	97	-31,20	17,73	102	4,00	18,18	-35,20 (-40,30; -30,10)	<0,0001
ODYSSEY LONG TERM	24 tydzień	1530	-37,80	19,56	780	-0,30	19,55	-37,50 (-39,10; -35,90)	<0,0001
Metaanaliza								-31,85 (-38,22; -25,47)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-2,05 (-9,70; 5,60)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

<sup>^^</sup> Dane z bazy [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inklisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

Rys. 23. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień.



### 3.1.2.1.1.5 Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości nie HDL-C w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-1 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 180. dnia analizy);
- ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 25.

Metaanalizę badań dla alirokumabu przedstawiono na Rys. 24.

Analizując wyniki należy mieć na uwadze, że badanie ORION-1 było badaniem 2. fazy, którego głównym celem było porównanie różnych dawek inklisiranu i które zostało uwzględnione w raporcie w ramach analizy wrażliwości.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami.

**Tab. 27. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inklisiran vs standardowa terapia									
ORION-1 <sup>^^</sup>	180 dzień	59	-46,00	14,60	61	1,30	16,90	-47,30 (-52,94; -41,66)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY CHOICE I	24 tydzień	76	-41,60	23,54	156	0,30	23,73	-41,90 (-48,37; -35,43)	<0,0001
ODYSSEY COMBO I	24 tydzień	205	-39,10	25,57	106	-1,60	26,00	-37,50 (-43,50; -31,40)	<0,0001
ODYSSEY KT	24 tydzień	97	-47,20	24,62	102	4,30	24,24	-51,50 (-58,40; -44,60)	<0,0001
ODYSSEY LONG TERM	24 tydzień	1530	-51,60	23,47	780	0,70	25,14	-52,30 (-54,40; -50,20)	<0,0001
Metaanaliza								-46,02 (-53,59; -38,45)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-1,28 (-10,72; 8,16)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

<sup>^</sup> Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

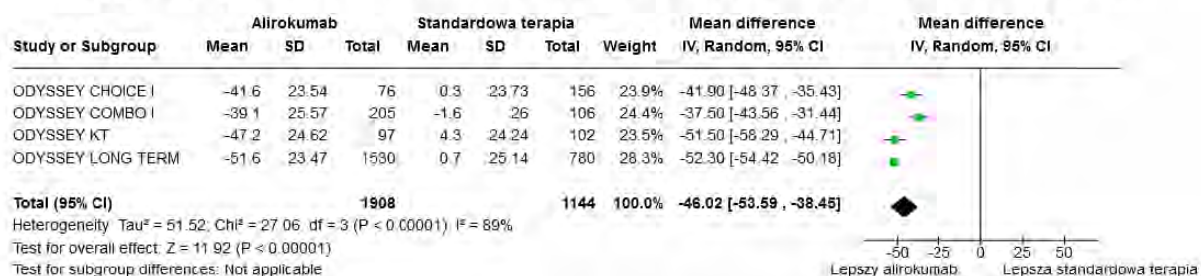
<sup>^^</sup> Dane z bazy [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inklisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

<sup>^^^</sup> Bez uwzględnienia badania ORION-1.

<sup>^^^^</sup> Z uwzględnieniem badania ORION-1.

\* Dane z suplementu do publikacji Roth 2016.

Rys. 24. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień.



### 3.1.2.1.1.6 Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości ApoB w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-1 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 180. dnia analizy);
- ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM - porównujące alirokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 25.

Metaanalizę badań dla alirokumabu przedstawiono na Rys. 25.

Analizując wyniki należy mieć na uwadze, że badanie ORION-1 było badaniem 2. fazy, którego głównym celem było porównanie różnych dawek inklisiranu i które zostało uwzględnione w raporcie w ramach analizy wrażliwości.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami.

Tab. 28. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień.

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inkalisiran vs standardowa terapia									
ORION-1^^	180 dzień	59	-40,90	14,80	61	0,90	13,00	-41,80 (-46,79; -36,81)	<0,0001
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY CHOICE I	24 tydzień	76	-36,70	22,67	156	3,10	22,48	-39,80 (-46,00; -33,60)	<0,0001
ODYSSEY COMBO I	24 tydzień	205	-36,70	23,38	106	-0,90	23,38	-35,80 (-41,30; -30,30)	<0,0001
ODYSSEY KT	24 tydzień	97	-42,30	23,64	102	4,10	23,23	-46,30 (-53,00; -39,70)	<0,0001
ODYSSEY LONG TERM	24 tydzień	1530	-52,80	27,38	780	1,20	27,93	-54,00 (-56,30; -51,70)	<0,0001

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Metaanaliza								-44,18 (-53,84; -34,51)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								2,38 (-8,50; 13,26)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

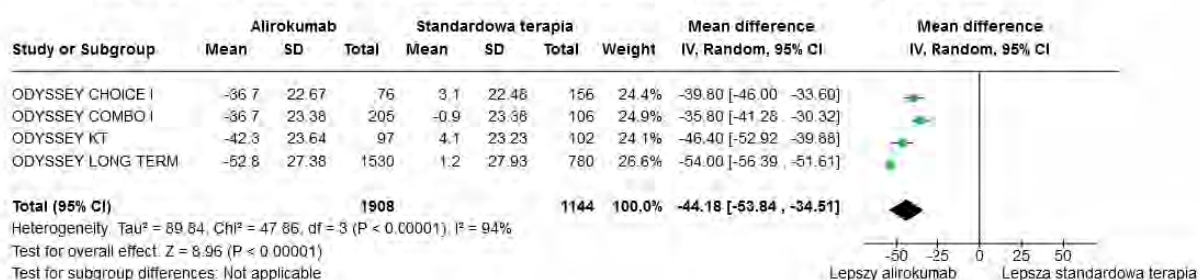
^ Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

^^ Dane z bazy clinicaltrials.gov (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inkisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

^^^ Bez uwzględnienia badania ORION-1.

^^^^ Z uwzględnieniem badania ORION-1.

**Rys. 25. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień.**



### 3.1.2.1.2 Profil bezpieczeństwa

Ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami, nie obliczono statystyk ani nie przedstawiono porównań pośrednich, a jedynie zestawiono ze sobą numeryczne wartości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane były zbliżone pomiędzy badaniem dla inkisiranu i badaniami dla alirokumabu i wynosiły 73,5%-74,8% w grupach inkisiranu badań ORION-10 i ORION-11 oraz od 61,8% do 82,5% w grupach interwencji w badaniach dla alirokumabu. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u ponad 22% pacjentów w grupach inkisiranu i od 9,8% do 24,9% w grupach alirokumabu.

Szczegółowe dane na temat częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Zdarzenia niepożądane - ASCVD - inklisiran vs alirokumab.

Punkt końcowy	ORION-10		ORION-11		ODYSSEY CHOICE I		ODYSSEY COMBO I		ODYSSEY KT		ODYSSEY LONG TERM		ODYSSEY OUTCOMES	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
Zdarzenia niepożądane														
≥1 AE	574/781 (73,5%)	582/778 (74,8%)	671/811 (82,7%)	655/804 (81,5%)	302/390 (77,4%)	115/157 (73,2%)	157/207 (75,8%)	81/107 (75,7%)	63/102 (61,8%)	57/97 (58,8%)	1255/1550 (81,0%)	650/788 (82,5%)	7165/9451 (75,8%)	7282/9443 (77,1%)
≥1 AE diss	19/781 (2,4%)	17/778 (2,2%)	23/811 (2,8%)	18/804 (2,2%)	21/390 (5,4%)	13/157 (8,3%)	13/207 (6,3%)	8/107 (7,5%)	1/102 (1,0%)	2/97 (2,1%)	111/1550 (7,2%)	46/788 (5,8%)	343/9451 (3,6%)	324/9443 (3,4%)
Poważne zdarzenia niepożądane														
≥1 SAE	175/781 (22,4%)	205/778 (26,3%)	181/811 (22,3%)	181/804 (22,5%)	43/390 (11,0%)	23/157 (14,6%)	26/207 (12,6%)	14/107 (13,1%)	10/102 (9,8%)	17/97 (17,5%)	290/1550 (18,7%)	154/788 (19,5%)	2202/9451 (23,3%)	2350/9443 (24,9%)
Zgon	12/781 (1,5%)	11/778 (1,4%)	14/811 (1,7%)	15/804 (1,9%)	0/390 (0,0%)	0/157 (0,0%)	2/207 (1,0%)	3/107 (2,8%)	0/102 (0,0%)	1/97 (1,0%)	8/1550 (0,5%)	10/788 (1,3%)	334/9462 (3,5%)	392/9462 (4,1%)
Zgon z przyczyn CV	7/781 (0,9%)	5/778 (0,6%)	9/811 (1,1%)	10/804 (1,2%)	0/390 (0,0%)	0/157 (0,0%)	1/207 (0,5%)	1/107 (0,9%)	b.d.	b.d.	4/1550 (0,3%)	7/788 (0,9%)	240/9462 (2,5%)	271/9462 (2,9%)
Inne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane														
Zdarzenie CV	58/781 (7,4%)	79/778 (10,2%)	63/811 (7,8%)	83/804 (10,3%)	b.d.	b.d.	6/207 (2,9%)	3/107 (2,8%)	5/102 (4,9%)	3/97 (3,1%)	72/1550 (4,6%)	40/788 (5,1%)	1301/9462 (13,7%)	1474/9462 (15,6%)
Zawat mięśnia sercowego**	20/781 (2,6%)	18/778 (2,3%)	10/811 (1,2%)	22/804 (2,7%)	b.d.	b.d.	1/207 (0,5%)*	1/107 (0,9%)*	1/102 (1,0%)*	0/97* (0,0%)	14/1550 (0,9%)*	18/788 (2,3%)*	626/9462 (6,6%)*	722/9462 (7,6%)*
Udar**	11/781 (1,4%)	7/778 (0,9%)	2/811 (0,2%)	8/804 (1,0%)	b.d.	b.d.	2/207 (1,0%)	0/107 (0,0%)	1/102 (1,0%)	0/97 (0,0%)	9/1550 (0,6%)	2/788 (0,3%)	111/9462 (1,2%)	152/9462 (1,6%)
Reakcje w miejscu iniekcji														
Jakakolwiek reakcja	20/781 (2,6%)	7/778 (0,9%)	38/811 (4,7%)	4/804 (0,5%)	47/390 (15,1%)	10/157 (6,4%)	11/207 (5,3%)	3/107 (2,8%)	3/102 (2,9%)	2/97 (2,1%)	91/1550 (5,9%)	33/788 (4,2%)	360/9451 (3,8%)	203/9443 (2,1%)
Częste zdarzenia niepożądane														



Punkt końcowy	ORION-10		ORION-11		ODYSSEY CHOICE I		ODYSSEY COMBO I		ODYSSEY KT		ODYSSEY LONG TERM		ODYSSEY OUTCOMES	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
Cukrzyca	120/781 (15,4%)	108/778 (13,9%)	88/811 (10,9%)	94/804 (11,7%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/102 (1,6%)	2/97 (3,1%)	18/994 (1,8%)	10/509 (2,0%)	648/6763 (9,6%)	676/6696 (10,1%)
Zapalenie nosogardzieli	b.d.	b.d.	91/811 (11,2%)	90/804 (11,2%)	37/390 (9,5%)	14/157 (8,9%)	15/207 (7,2%)	5/107 (4,7%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zapalenie oskrzeli	46/781 (5,9%)	30/778 (3,9%)	b.d.	b.d.	16/390 (4,1%)	7/157 (4,5%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Nadciśnienie	42/781 (5,4%)	42/778 (5,4%)	53/811 (6,5%)	54/804 (6,7%)	13/390 (3,3%)	6/157 (3,8%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Infekcja górnych dróg oddechowych	39/781 (5,0%)	33/778 (4,2%)	52/811 (6,4%)	49/804 (6,1%)	34/390 (8,7%)	14/157 (8,9%)	16/207 (7,7%)	11/107 (10,3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Bóle stawów	b.d.	b.d.	47/811 (5,8%)	32/804 (4,0%)	19/390 (4,9%)	12/157 (7,6%)	8/207 (3,9%)	8/107 (7,5%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból pleców	39/781 (5,0%)	39/778 (5,0%)	b.d.	b.d.	28/390 (7,2%)	9/157 (5,7%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

n - liczba zdarzeń; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie ocenianych pod względem bezpieczeństwa leczenia; AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); AE diss - zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (ang. *adverse event leading to discontinuation of the treatment*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); CV - sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*).

\* Niezakończony zgonem. \*\* Zakończony zgonem lub nie.

### 3.1.2.2 Inklisiran vs ewolokumab

W ramach analizy po stronie inklisiranu uwzględniono badania ORION-10 oraz ORION-11 porównujące inklisiran ze standardową terapią. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo badanie 2. fazy ORION-1, w którym pacjenci przyjęli maksymalnie 2 dawki leku (z tego względu ograniczono się do uwzględnienia wyników z 90. dnia analizy, jako że w przypadku dłuższych horyzontów czasowych, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego inklisiran, pacjenci powinni otrzymać kolejne dawki leczenia, natomiast w badaniu ORION-1 pacjenci byli wyłącznie obserwowani, bez podawania dalszego leczenia). Po stronie ewolokumabu uwzględniono badania porównujące ewolokumab ze standardową terapią. Metaanalizy badań dla obu interwencji następnie porównano ze sobą pośrednio metodą Buchera.

#### 3.1.2.2.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 24. tygodnia;
- bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ocena ok. 24. tygodnia.

##### 3.1.2.2.1.1 Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy procentowej zmiany wartości LDL-C w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-10, ORION-11 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 150. dnia analizy);
- FOURIER - porównujące ewolokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 30.

Metaanalizę badań dla inklisiranu przedstawiono na Rys. 26 i Rys. 27 (odpowiednio bez uwzględnienia i z uwzględnieniem badania ORION-1).

Porównanie pośrednie metodą Buchera bez uwzględnienia badania ORION-1 wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie tego punktu końcowego pomiędzy ewolokumabem oraz inklisiranem. Uwzględnienie badania ORION-1 spowodowało, iż wynik był na granicy istotności statystycznej na niekorzyść inklisiranu, należy jednak mieć na uwadze, że badanie ORION-1 było badaniem 2. fazy, którego głównym celem było określenie optymalnej dawki, z tego względu zostało ono uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 30. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkalisiran vs ewolokumab - ok. 24. tydzień.

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inkalisiran vs standardowa terapia									
ORION-1 <sup>^^</sup>	180 dzień	59	-52,60	17,64	61	1,80	17,73	-54,40 (-60,73; -48,07)	<0,0001
ORION-10 <sup>^</sup>	150 dzień	781	-59,50	26,40	780	0,90	47,90	-60,40 (-64,24; -56,56)	<0,0001
ORION-11 <sup>^</sup>	150 dzień	810	-45,90	47,90	807	8,30	47,80	-54,20 (-58,86; -49,54)	<0,0001
Metaanaliza <sup>^^^</sup>								-57,45 (-63,52; -51,38)	<0,0001
Metaanaliza <sup>^^^^</sup>								-56,59 (-60,90; -52,28)	<0,0001
Ewolokumab vs standardowa terapia									
FOURIER <sup>*,§</sup>	24 tydzień	12964	-62,00	24,10	12954	-1,00	28,00	-61,00 (-61,64; -60,36)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997) <sup>^^^</sup>								3,55 (-2,55; 9,65)	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997) <sup>^^^^</sup>								4,41 (0,05; 8,77)	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

<sup>^</sup> Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

<sup>^^</sup> Dane z bazy clinicaltrials.gov (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inkalisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

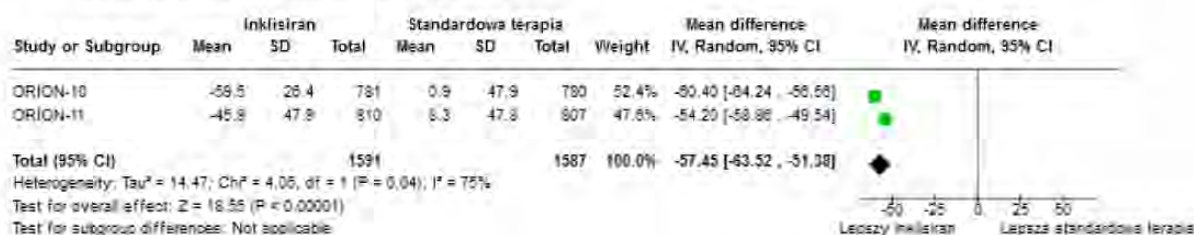
<sup>^^^</sup> Bez uwzględnienia badania ORION-1.

<sup>^^^^</sup> Z uwzględnieniem badania ORION-1.

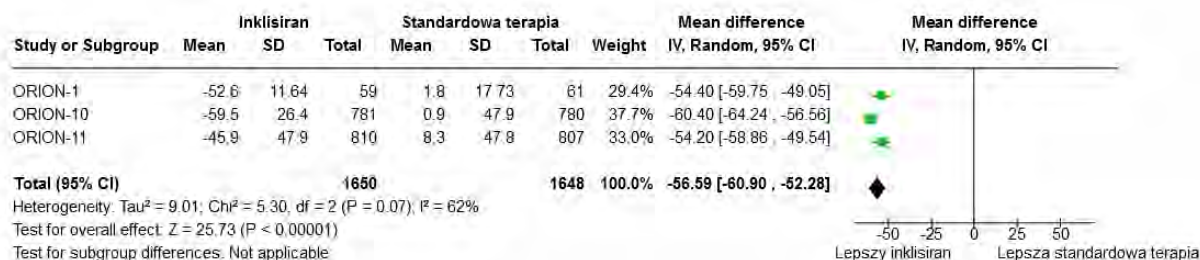
<sup>\*</sup> Dawka 140 mg Q2W lub 420 mg Q4W w zależności od preferencji pacjenta - brak wyróżnionych grup ze względu na dawkowanie (tj. obie dawki analizowane łącznie), jednakże należy mieć na uwadze, iż zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego ewolokumab, dawki te są klinicznie równoważne.

<sup>§</sup> Dane w postaci średniej wartości oraz 95% przedziału ufności (CI, ang. *confidence interval*) odczytane z wykresu przy użyciu oprogramowania WebPlotDigitizer, a następnie wartości 95% CI przeliczone na wartości SD.

Rys. 26. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkalisiran vs standardowa terapia - WMD - bez uwzględnienia badania ORION-1.



Rys. 27. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150.-180. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkalisiran vs standardowa terapia - WMD - z uwzględnieniem badania ORION-1.



### 3.1.2.2.1.2 Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W ramach analizy bezwzględnej zmiany wartości LDL-C w ok. 24. tygodniu w odniesieniu do wartości wyjściowej uwzględniono badania:

- ORION-10, ORION-11 - porównujące inklisiran ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące ze 150. dnia analizy);
- FOURIER - porównujące ewolokumab ze standardową terapią (wyniki raportowane jako pochodzące z 24. tygodnia analizy).

Szczegółowe wyniki dla porównań obu interwencji w odniesieniu do standardowej terapii, a także dla porównania pośredniego obu interwencji przedstawiono w Tab. 31.

Metaanalizę badań dla inklisiranu przedstawiono na Rys. 28.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie tego punktu końcowego pomiędzy ewolokumabem oraz inklisiranem.

**Tab. 31. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs ewolokumab.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Inklisiran vs standardowa terapia									
ORION-10 <sup>^</sup>	150 dzień	781	-61,30	26,40	780	-1,50	26,40	-59,80 [-62,42; -57,18]	<0,0001
ORION-11 <sup>^</sup>	150 dzień	810	-49,70	47,90	807	4,70	48,60	-54,40 [-59,10; -49,70]	<0,0001
Metaanaliza								-57,47 [-62,71; -52,23]	<0,0001
Ewolokumab vs standardowa terapia									
FOURIER <sup>*#</sup>	24 tygodnie	12964	-69,00	33,60	12954	-12,00	30,30	-57,00 [-57,78; -56,22]	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-0,47 [-5,77; 4,83]	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

<sup>^</sup> Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

<sup>\*</sup> Dawka 140 mg Q2W lub 420 mg Q4W w zależności od preferencji pacjenta - brak wyróżnionych grup ze względu na dawkowanie (tj. obie dawki analizowane łącznie), jednakże należy mieć na uwadze, iż zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego ewolokumab, dawki te są klinicznie równoważne.

<sup>#</sup> Dane w postaci średniej wartości oraz 95% przedziału ufności (CI, ang. *confidence interval*) odczytane z wykresu przy użyciu oprogramowania WebPlotDigitizer, a następnie wartości 95% CI przeliczone na wartości SD.

**Rys. 28. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD.**



### 3.1.2.3 Profil bezpieczeństwa

Ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami, nie obliczono statystyk ani nie przedstawiono porównań pośrednich, a jedynie zestawiono ze sobą numeryczne wartości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wynosiły 73,5%-82,7% w grupach inklisiranu badań ORION-10 i ORION-11 oraz 77,4% w grupie ewolokumabu w badaniu FOURIER. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u ponad 22% pacjentów w obu grupach inklisiranu i 24,8% w grupie ewolokumabu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 32.

**Tab. 32. Zdarzenia niepożądane - ASCVD - inklisiran vs ewolokumab.**

Punkt końcowy	ORION-10		ORION-11		FOURIER	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
<b>Zdarzenia niepożądane</b>						
≥1 AE	574/781 (73,5%)	582/778 (74,8%)	671/811 (82,7%)	655/804 (81,5%)	10 664/13 769 (77,4%)	10 664/13 756 (77,4%)
≥1 AE diss	19/781 (2,4%)	17/778 (2,2%)	23/811 (2,8%)	18/804 (2,2%)		
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>						
≥1 SAE	175/781 (22,4%)	205/778 (26,3%)	181/811 (22,3%)	181/804 (22,5%)	3410/13 769 (24,8%)	3404/13 756 (24,7%)
Zgon	12/781 (1,5%)	11/778 (1,4%)	14/811 (1,7%)	15/804 (1,9%)	444/13 784 (3,2%)	426/13 780 (3,1%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	7/781 (0,9%)	5/778 (0,6%)	9/811 (1,1%)	10/804 (1,2%)	251/13 784 (1,8%)	240/13 780 (1,7%)
<b>Inne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</b>						
Zawał mięśnia sercowego*	20/781 (2,6%)	18/778 (2,3%)	10/811 (1,2%)	22/804 (2,7%)	468/13 784 (3,4%)	639/13 780 (4,6%)
Udar*	11/781 (1,4%)	7/778 (0,9%)	2/811 (0,2%)	8/804 (1,0%)	207/13 784 (1,5%)	262/13 780 (1,9%)
<b>Reakcje w miejscu iniekcji</b>						
Jakakolwiek reakcja w miejscu iniekcji	20/781 (2,6%)	7/778 (0,9%)	38/811 (4,7%)	4/804 (0,5%)	296/13 769 (2,1%)	219/13 756 (1,6%)
<b>Częste zdarzenia niepożądane</b>						
Cukrzyca	120/781 (15,4%)	108/778 (13,9%)	88/811 (10,9%)	94/804 (11,7%)	677/13 769 (8,1%)	644/13 756 (7,7%)

n - liczba zdarzeń; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie ocenianych pod względem bezpieczeństwa leczenia; AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); AE diss - zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (ang. *adverse event leading to discontinuation of the treatment*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*).

\* Zakończony zgonem lub nie.

## 3.2 Populacja spełniająca kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę dotyczącą pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (por. Analiza Problemu Decyzyjnego Leqvio [APD Leqvio]). Analizę podzielono na dwie subpopulacje ze względu na charakterystykę schorzenia:

- pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH, ang. *familial hypercholesterolemia*);
- pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*).

Szczegółową charakterystykę populacji spełniających kryteria włączenia do programu lekowego oraz zapisy programu lekowego przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego dla preparatu leczniczego Leqvio® [APD Leqvio®].

Ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia do programu lekowego, w ramach którego obecnie są stosowane dwa inhibitory PCSK9: alirokumab i ewolokumab, polegające na tym, iż w aktualnie obowiązującym programie lekowym - w przeciwieństwie do programu wnioskowanego - nie uwzględnia się pacjentów nietolerujących statyn, technologię opcjonalną w tym przypadku stanowi standardowe postępowanie (SoC, ang. *standard of care*), które obejmuje w przypadku pacjentów nietolerujących statyn - stosowanie ezetymibu w monoterapii. Ze względu na niezidentyfikowanie porównania inklisiranu z monoterapią ezetymibem, jako standardowe postępowanie uwzględniono stosowanie najwyższych tolerowanych dawek statyny w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem dawkowanym zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, co stanowi ograniczenie analizy.

### 3.2.1 Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną - inklisiran vs standardowa terapia (porównanie bezpośrednie)

W ramach analizy uwzględniono badanie ORION-9, w którym porównywano inklisiran w dawce 300 mg, która - zgodnie z twierdzeniem autorów publikacji - odpowiada zarejestrowanej dawce 284 mg, ze standardową terapią.

#### 3.2.1.1 Skuteczność leczenia

W ramach analizy skuteczności terapii uwzględniono następujące punkty końcowe:

- odsetek pacjentów osiagających:
  - redukcję poziomu LDL o co najmniej 50%;
  - docelowy poziom LDL <100 mg/dl;
  - docelowy poziom LDL <70 mg/dl;

- docelowy poziom LDL <50 mg/dl;
- docelowy poziom LDL <25 mg/dl;
- docelowy poziom LDL >100 mg/dl - dane z 510. dnia;
- procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - dane ze 150., 510. dnia analizy, z okresu pomiędzy 90. a 540. dniem analizy, a także ze 150. dnia analizy dla subpopulacji pacjentów tolerujących statyny;
- bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - dane ze 150., 510. dnia analizy, z okresu pomiędzy 90. a 540. dniem analizy, a także ze 150. dnia analizy dla subpopulacji pacjentów tolerujących statyny;
- procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - dane ze 150. dnia;
- procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej - dane z 510. dnia;
- bezwzględna zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej - dane z 510. dnia analizy oraz z okresu pomiędzy 90. a 540. dniem analizy;
- procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - dane z 510. dnia;
- procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - dane z 510. dnia;
- procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - dane z 510. dnia.

#### 3.2.1.1.1 Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C

W zakresie odsetka pacjentów osiągających poziom LDL <100 mg/dl, <70 mg/dl oraz <50 mg/dl w 510. dniu analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inkisiran w odniesieniu do wyłącznie standardowej terapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Również redukcja poziomu LDL o co najmniej 50% występowała istotnie statystycznie częściej w grupie inkisiranu niż w grupie porównawczej.

Pod względem częstości osiągania poziomu LDL < 25 mg/dl nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami - w obu grupach odsetki te były niskie i nie przekraczały 1%.

Poziom LDL >100 mg/dl mimo leczenia utrzymywał się istotnie statystycznie częściej w grupie standardowej terapii niż w grupie inkisiranu - w 510. dniu analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inkisiran w odniesieniu do wyłącznie standardowej terapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD).

Wyniki przedstawiono w Tab. 33.

**Tab. 33. Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C - FH - inklisiran vs standardowa terapia - 510. dzień.**

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
redukcja LDL ≥50%	92/242 (38,0%)	2/240 (0,8%)	72,99 (17,72; 300,67)	<0,0001	37,18 (30,96; 43,41)	<0,0001	2,69 (2,30; 3,23)
poziom LDL <100 mg/dl	158/242 (65,3%)	21/240 (8,8%)	19,62 (11,66; 33,00)	<0,0001	56,54 (49,56; 63,52)	<0,0001	1,77 (1,57; 2,02)
poziom LDL <70 mg/dl*	99/242 (40,9%)	3/240 (1,3%)	54,69 (17,02; 175,73)	0,0000	39,66 (33,31; 46,01)	0,0000	2,52 (2,17; 3,00)
poziom LDL <50 mg/dl*	46/242 (19,0%)	2/240 (0,8%)	27,93 (6,69; 116,51)	<0,0001	18,17 (13,10; 23,25)	<0,0001	5,50 (4,30; 7,63)
poziom LDL <25 mg/dl*	2/242 (0,8%)	0/240 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,70)	0,2997	0,83 (-0,57; 2,22)	0,2448	-
poziom LDL >100 mg/dl*	73/242 (30,2%)	208/240 (86,7%)	0,07 (0,04; 0,11)	<0,0001	-56,50 (- 63,71; - 49,29)	<0,0001	1,77 (1,57; 2,03)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Dane z suplementu do głównej publikacji Raal 2020.

### 3.2.1.1.2 Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inklisiran w odniesieniu do grupy standardowej terapii niezależnie od momentu oceny, tj. korzyść utrzymywała się w 90., 150. i 510. dniu analizy, a także w przypadku analizy skorygowanej o czas, tj. przeprowadzonej pomiędzy 90. a 540. dniem badania. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść inklisiranu odnotowano także w przypadku subpopulacji pacjentów tolerujących statyny (analiza przeprowadzona w 150. dniu badania).

Wyniki przedstawiono w Tab. 34.

**Tab. 34. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs standardowa terapia.**

Populacja	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość P
ITT <sup>^</sup>	150 dzień	242	-45,50	24,20	240	5,00	24,50	-50,50 (-54,85; -46,15)	<0,0001
subpopulacja pacjentów tolerujących statyny <sup>^</sup>	150 dzień	214	-46,00	25,00	211	5,90	25,20	-51,90 (-56,67; -47,13)	<0,0001
ITT <sup>^</sup>	od 90 do 540 dnia*	242	-38,10	23,80	240	6,20	23,30	-44,30 (-48,50; -40,10)	<0,0001
ITT	510 dzień	242	-39,70	31,75	240	8,20	31,22	-47,90 (-53,52; -42,28)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

\* Analiza skorygowana w czasie: dane pomiędzy dniem 90. oraz 540.

<sup>^</sup> Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.



### 3.2.1.1.3 Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W przypadku bezwzględnej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inklisiran w odniesieniu do grupy standardowej terapii niezależnie od momentu oceny, tj. korzyść utrzymywała się w 90., 150. i 510. dniu analizy. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść inklisiranu odnotowano także w przypadku subpopulacji pacjentów tolerujących statyny (analiza przeprowadzona w 150. dniu badania).

Wyniki przedstawiono w Tab. 35.

**Tab. 35. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs standardowa terapia.**

Populacja	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
ITT <sup>^</sup>	150 dzień	242	-67,70	37,70	240	3,90	37,50	-71,60 (-78,31; -64,89)	<0,0001
subpopulacja pacjentów tolerujących statyny <sup>^</sup>	150 dzień	214	-66,50	38,10	211	4,60	38,20	-71,10 (-78,35; -63,85)	<0,0001
ITT <sup>^</sup>	od 90 do 540 dnia*	242	-56,90	b.d.	240	5,80	b.d.	-62,6 (b.d.)	b.d.
ITT	510 dzień	242	-59,00	46,03	240	9,90	46,24	-68,90 (-77,14; -60,66)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.

\* Analiza skorygowana w czasie: dane pomiędzy dniem 90. oraz 540.

<sup>^</sup> Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

### 3.2.1.1.4 Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości HDL-C odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy inklisiranu w odniesieniu do standardowego postępowania. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 36.

**Tab. 36. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs standardowa terapia.**

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
150 dzień <sup>^</sup>	242	11,50	16,70	240	8,10	16,60	3,40 (0,43; 6,37)	0,0254

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

<sup>^</sup> Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

### 3.2.1.1.5 Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości PCSK-9 w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy inklisiranu w odniesieniu do standardowego postępowania. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 37.

**Tab. 37. Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs standardowa terapia.**

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
510 dzień	242	-60,70	29,37	240	17,70	29,64	-78,40 (-83,67; -73,13)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

### 3.2.1.1.6 Bezwzględna zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej

W zakresie bezwzględnej zmiany wartości PCSK-9 w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej, a także pomiędzy 90. a 540. dniem badania (analiza skorygowana o czas) odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy inklisiranu w odniesieniu do standardowego postępowania. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 38.

**Tab. 38. Bezwzględna zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs standardowa terapia.**

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
510 dzień	242	-282,60	121,83	240	54,50	122,12	-337,10 (-358,88; -315,32)	<0,0001
od 90 do 540 dnia*	242	-284,60	152,39	240	44,00	92,08	-328,60 (-351,06; -306,14)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

\* Analiza skorygowana w czasie: dane pomiędzy dniem 90. oraz 540.

### 3.2.1.1.7 Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości TC w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy inklisiranu w odniesieniu do standardowego postępowania. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 39.

**Tab. 39. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inklisiran vs standardowa terapia.**

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
510 dzień	242	-26,10	31,75	240	6,80	31,22	-32,90 (-38,52; -27,28)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

### 3.2.1.1.8 Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości ApoB w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy inkłisiranu w odniesieniu do standardowego postępowania. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 40.

**Tab. 40. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkłisiran vs standardowa terapia.**

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
510 dzień	242	-34,00	31,75	240	2,90	31,22	-36,90 (-42,52; -31,28)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

### 3.2.1.1.9 Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości nie HDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy inkłisiranu w odniesieniu do standardowego postępowania. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 41.

**Tab. 41. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkłisiran vs standardowa terapia.**

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
510 dzień	242	-36,10	31,75	240	7,50	31,22	-43,60 (-49,22; -37,98)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

### 3.2.1.2 Profil bezpieczeństwa

Pod względem przeważającej większości zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, co może wskazywać na korzystny profil bezpieczeństwa inkłisiranu, porównywalny do bezpieczeństwa standardowego postępowania. Większość zdarzeń (94,6% w grupie leczonych inkłisiranem i 91,9% w grupie placebo) było określonych jako łagodne do umiarkowanych.

Jedynie zdarzenia niepożądane, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie inkłisiranu to reakcje w miejscu iniekcji, jednak jeśli podda się analizie wyżej wspomniane reakcje ze względu na natężenie, można zauważyć, że różnica wynika z większego odsetka łagodnych reakcji i nie dotyczy reakcji o większym natężeniu. Co więcej, autorzy badania wskazują, że zdarzenia te miały charakter przemijający i nie powtórzyły się przy podaniu kolejnej dawki leku.

Inne często zgłaszane zdarzenia niepożądane były podobne w przypadku inkłisiranu i standardowej terapii i obejmowały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, 11,6% w porównaniu z 8,3%; grypa, 5,4% w porównaniu z 8,8%; zakażenie górnych dróg oddechowych, 6,6% w porównaniu z 6,7%; i ból pleców, 7,1% w porównaniu z 4,2%. Nie było

różnic w parametrach bezpieczeństwa dotyczących wątroby, nerek lub cukrzycy między obiema leczonymi grupami.

Mimo że odsetki jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami były zbliżone (u 71,7% pacjentów otrzymujących placebo i 76,8% pacjentów leczonych inklisiranem wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych), to odnotowano istotnie statystycznie więcej pacjentów (niemal dwukrotnie: u 13,8% pacjentów otrzymujących placebo i 7,5% pacjentów leczonych inklisiranem) z  $\geq 1$  poważnym zdarzeniem niepożądanim w grupie standardowej terapii w odniesieniu do grupy inklisiranu. Autorzy badania wskazują, że żadne z poważnych zdarzeń niepożądanych nie było związane ze stosowanym leczeniem.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 42.

**Tab. 42. Zdarzenia niepożądane - ORION-9.**

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>							
Pacjenci z $\geq 1$ AE	185/241 (76,8%)	172/240 (71,7%)	1,31 (0,87; 1,97)	0,2019	5,10 (-2,71; 12,90)	0,2006	-
Pacjenci z $\geq 1$ AE d <sub>iss</sub>	3/241 (1,2%)	0/240 (0,0%)	7,06 (0,36; 137,40)	0,1970	1,24 (-0,37; 2,85)	0,1297	-
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>							
Pacjenci z $\geq 1$ SAE	18/241 (7,5%)	33/240 (13,8%)	0,51 (0,28; 0,93)	0,0274	-6,28 (- 11,76; -0,80)	0,0246	15,92 (8,50; 124,38)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	1,00 (0,06; 16,01)	0,9976	0,00 (-1,15; 1,15)	0,9976	-
Zgon z przyczyn CV	1/241 (0,4%)	0/240 (0,0%)	3,00 (0,12; 74,01)	0,5018	0,41 (-0,73; 1,56)	0,4770	-
Zaostrzenie lub nawrót nowotworu	2/241 (0,8%)	3/240 (1,3%)	0,66 (0,11; 3,99)	0,6519	-0,42 (-2,23; 1,39)	0,6497	-
<b>Inne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</b>							
Zdarzenie CV	10/241 (4,1%)	10/240 (4,2%)	1,00 (0,41; 2,44)	0,9924	-0,02 (-3,59; 3,55)	0,9924	-
Zawał mięśnia sercowego*	3/241 (1,2%)	1/240 (0,4%)	3,01 (0,31; 29,17)	0,3411	0,83 (-0,79; 2,45)	0,3163	-
Udar*	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,81; 0,81)	1,0000	-
Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji zdefiniowane protokołem							

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakakolwiek reakcja	41/241 (17,0%)	4/240 (1,7%)	12,10 (4,26; 34,35)	<0,0001	15,35 (10,33; 20,36)	<0,0001	6,52 (4,91; 9,68)
Łagodna reakcja	37/241 (15,4%)	4/240 (1,7%)	10,70 (3,75; 30,53)	<0,0001	13,69 (8,86; 18,52)	<0,0001	7,31 (5,40; 11,29)
Umiarkowana reakcja	4/241 (1,7%)	0/240 (0,0%)	9,11 (0,49; 170,22)	0,1390	1,66 (-0,14; 3,46)	0,0702	-
Ciężka reakcja	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,81; 0,81)	1,0000	-
Przetrwała reakcja	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,81; 0,81)	1,0000	-
Częste zdarzenia niepożądane							
Zapalenie nosogardzieli	28/241 (11,6%)	20/240 (8,3%)	1,45 (0,79; 2,65)	0,2314	3,28 (-2,06; 8,63)	0,2286	-
Grypa	13/241 (5,4%)	21/240 (8,8%)	0,59 (0,29; 1,22)	0,1548	-3,36 (-7,93; 1,22)	0,1504	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	16/241 (6,6%)	16/240 (6,7%)	1,00 (0,49; 2,04)	0,9903	-0,03 (-4,48; 4,43)	0,9903	-
Ból pleców	17/241 (7,1%)	10/240 (4,2%)	1,75 (0,78; 3,89)	0,1737	2,89 (-1,22; 6,99)	0,1679	-
Reakcja w miejscu iniekcji	22/241 (9,1%)	0/240 (0,0%)	49,31 (2,97; 817,69)	0,0065	9,13 (5,42; 12,83)	<0,0001	10,95 (7,79; 18,43)
Zapalenie żołądka i jelit	11/241 (4,6%)	6/240 (2,5%)	1,87 (0,68; 5,13)	0,2270	2,06 (-1,23; 5,36)	0,2192	-
Wyniki laboratoryjne							
ALAT >3x GGN	3/241 (1,2%)	1/240 (0,4%)	3,01 (0,31; 29,17)	0,3411	0,83 (-0,79; 2,45)	0,3163	-
AspAT >3x GGN	2/241 (0,8%)	1/240 (0,4%)	2,00 (0,18; 22,21)	0,5725	0,41 (-0,99; 1,82)	0,5645	-
Fosfataza alkalinowa >3x GGN	2/241 (0,8%)	0/240 (0,0%)	5,02 (0,24; 105,14)	0,2984	0,83 (-0,57; 2,23)	0,2445	-
Bilirubina >2x GGN	4/241 (1,7%)	3/240 (1,3%)	1,33 (0,30; 6,02)	0,7084	0,41 (-1,73; 2,55)	0,7074	-
Kreatynina >2 mg/dl	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	1,00 (0,06; 16,01)	0,9976	0,00 (-1,15; 1,15)	0,9976	-
Kinaza kreatynowa >5x GGN	4/241 (1,7%)	5/240 (2,1%)	0,79 (0,21; 2,99)	0,7323	-0,42 (-2,85; 2,00)	0,7318	-
Płytki krwi < 75 000 na mm <sup>3</sup>	0/241 (0,0%)	1/240 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,16)	0,4985	-0,42 (-1,56; 0,73)	0,4761	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); n - liczba zdarzeń; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie ocenianych pod względem bezpieczeństwa leczenia; AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); AE diss - zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (ang. *adverse event leading to discontinuation of the treatment*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); CV - sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); GGN - górna granica normy; ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa.

\* Zakreślony zgonem lub nie.

### **3.2.2 Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym - inkisiran vs standardowa terapia (porównanie bezpośrednie)**

W ramach analizy uwzględniono badania ORION-10 oraz ORION-11 porównujące inkisiran ze standardową terapią. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo badanie 2. fazy ORION-1, w którym pacjenci przyjęli maksymalnie 2 dawki leku (z tego względu ograniczono się do uwzględnienia wyników z 90. dnia analizy, jako że w przypadku dłuższych horyzontów czasowych, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego inkisiran, pacjenci powinni otrzymać kolejne dawki leczenia, natomiast w badaniu ORION-1 pacjenci byli wyłącznie obserwowani, bez podawania dalszego leczenia).

#### **3.2.2.1 Skuteczność leczenia**

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów osiagających:
  - redukcję poziomu LDL o co najmniej 50%;
  - docelowy poziom LDL <100 mg/dl;
  - docelowy poziom LDL <70 mg/dl;
  - docelowy poziom LDL <50 mg/dl;
  - docelowy poziom LDL <25 mg/dl;
  - docelowy poziom LDL  $\geq$ 100 mg/dl;
  - globalny cel dla poziomu ryzyka - dane z 510. dnia;
- procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - dane ze 150., 510. dnia analizy, z okresu pomiędzy 90. a 540. dniem analizy, a także ze 150. dnia analizy dla subpopulacji pacjentów tolerujących statyny;
- bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - dane ze 150., 510. dnia analizy, z okresu pomiędzy 90. a 540. dniem analizy, a także ze 150. dnia analizy dla subpopulacji pacjentów tolerujących statyny;
- procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - dane ze 150. dnia;
- procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej - dane z 510. dnia;
- procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - dane z 510. dnia;
- procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - dane z 510. dnia;
- procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - dane z 510. dnia.

### 3.2.2.1.1 Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C

W zakresie odsetka pacjentów osiągających poziom LDL <100 mg/dl, <70 mg/dl, <50 mg/dl oraz <25 mg/dl w 510. dniu analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inklisiran w odniesieniu do wyłącznie standardowej terapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Również redukcja poziomu LDL o co najmniej 50% oraz osiągnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka występowały istotnie statystycznie częściej w grupie inklisiranu niż w grupie porównawczej.

Poziom LDL  $\geq 100$  mg/dl mimo leczenia utrzymywał się istotnie statystycznie częściej w grupie standardowej terapii niż w grupie inklisiranu - w 510. dniu analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inklisiran w odniesieniu do wyłącznie standardowej terapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD).

Wyniki przedstawiono w Tab. 43. Metaanalizy dla poszczególnych wyników przedstawiono na rysunkach od Rys. 29. do Rys. 48.

**Tab. 43. Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>&lt;25 mg/dl</b>							
ORION-10	160/781 (20,5%)	4/780 (0,5%)	49,98 (18,43; 135,57)	<0,0001	19,97 (17,10; 22,85)	<0,0001	5,01 (4,38; 5,85)
ORION-11	95/810 (11,7%)	1/807 (0,1%)	107,09 (14,89; 770,11)	<0,0001	11,60 (9,38; 13,83)	<0,0001	8,62 (7,23; 10,67)
Metaanaliza			62,40 (25,54; 152,44)	<0,0001	16 (14;18)	<0,0001	
<b>&lt;50 mg/dl</b>							
ORION-10	483/781 (61,8%)	19/780 (2,4%)	64,92 (40,27; 104,66)	<0,0001	59,41 (55,83; 62,98)	<0,0001	1,68 (1,59; 1,79)
ORION-11	420/810 (51,9%)	19/807 (2,4%)	44,66 (27,76; 71,85)	<0,0001	49,50 (45,90; 53,09)	<0,0001	2,02 (1,88; 2,18)
Metaanaliza			53,61 (38,27; 75,11)	<0,0001	54 (52; 57)	<0,0001	
<b>&lt;70 mg/dl</b>							
ORION-1 <sup>^</sup>	33/59 (55,9%)	1/61 (1,6%)	76,15 (9,88; 586,85)	<0,0001	54,29 (41,23; 67,36)	<0,0001	1,84 (1,48; 2,43)
ORION-10	581/781 (74,4%)	119/780 (15,3%)	16,14 (12,53; 20,78)	<0,0001	59,14 (55,17; 63,10)	<0,0001	1,69 (1,58; 1,81)
ORION-11	564/810 (69,6%)	104/807 (12,9%)	15,50 (12,01; 19,99)	<0,0001	56,74 (52,82; 60,66)	<0,0001	1,76 (1,65; 1,89)
Metaanaliza <sup>^^</sup>			15,81 (13,21; 18,92)	<0,0001	58 (55; 61)	<0,0001	
Metaanaliza <sup>^^^</sup>			16,37 (13,69; 19,57)	<0,0001	58 (55; 61)	<0,0001	
<b>&lt;100 mg/dl</b>							
ORION-10	651/781 (83,4%)	387/780 (49,6%)	5,09 (4,02; 6,43)	<0,0001	33,74 (29,36; 38,11)	<0,0001	2,96 (2,62; 3,41)

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ORION-11	661/810 (81,6%)	425/807 (52,7%)	3,99 (3,18; 4,99)	<0,0001	28,94 (24,58; 33,30)	<0,0001	3,46 (3,00; 4,07)
Metaanaliza			4,48 (3,81; 5,27)	<0,0001	31 (28; 34)	<0,0001	
≥ 100 mg/dl							
ORION-10	40/781 (5,1%)	279/780 (35,8%)	0,10 (0,07; 0,14)	<0,0001	-30,65 (- 34,35; - 26,95)	<0,0001	3,26 (2,91; 3,71)'
ORION-11	63/810 (7,8%)	314/807 (38,9%)	0,13 (0,10; 0,18)	<0,0001	-31,13 (- 34,97; - 27,30)	<0,0001	3,21 (2,86; 3,66)'
Metaanaliza			0,12 (0,09; 0,14)	<0,0001	-31 (-34; -28)	<0,0001	
Osiągnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka							
ORION-1 <sup>^</sup>	42/59 (71,2%)	45/61 (73,8%)	0,88 (0,39; 1,96)	0,7514	-2,58 (- 18,57; 13,40)	0,7513	-
ORION-10	581/781 (74,4%)	119/780 (15,3%)	16,14 (12,53; 20,78)	<0,0001	59,14 (55,17; 63,10)	<0,0001	1,69 (1,58; 1,81)
ORION-11	588/810 (72,6%)	132/807 (16,4%)	13,54 (10,63; 17,25)	<0,0001	56,24 (52,24; 60,23)	<0,0001	1,78 (1,66; 1,91)
Metaanaliza <sup>^^</sup>			14,73 (12,37; 17,54)	<0,0001	58 (55; 60)	<0,0001	
Metaanaliza <sup>^^^</sup>			6,56 (2,57; 16,71)	<0,0001	41 (24; 58)	<0,0001	
≥ 50% redukcja w stosunku do wartości wyjściowych							
ORION-1 <sup>^</sup>	32/59 (54,2%)	0/61 (0,0%)	145,36 (8,59; 2460,93)	0,0006	54,24 (41,43; 67,04)	<0,0001	1,84 (1,49; 2,41)
ORION-10	503/781 (64,4%)	17/780 (2,2%)	81,21 (49,13; 134,22)	<0,0001	62,23 (58,71; 65,74)	<0,0001	1,61 (1,52; 1,70)
ORION-11	418/810 (51,6%)	17/807 (2,1%)	49,55 (30,06; 81,68)	<0,0001	49,50 (45,92; 53,08)	<0,0001	2,02 (1,88; 2,18)
Metaanaliza <sup>^^</sup>			62,96 (44,15; 89,77)	<0,0001	56 (53; 58)	<0,0001	
Metaanaliza <sup>^^^</sup>			64,24 (45,18; 91,34)	<0,0001	55 (45; 66)	<0,0001	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Dane z suplementu do głównej publikacji Raal 2020.

<sup>^</sup> Dane ze 180. dnia dla grupy dwukrotnej dawki, gdyż w tym punkcie czasowym dawkowanie wyłącznie w tej grupie odpowiada zapisom charakterystyki produktu leczniczego.

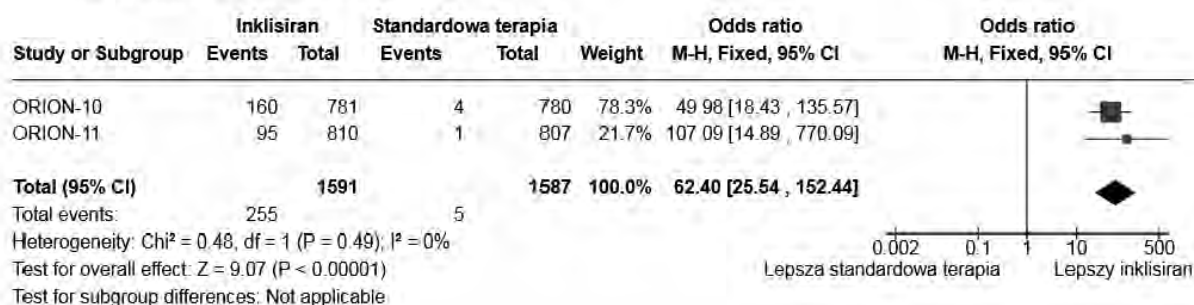
<sup>^^</sup> Bez uwzględnienia badania ORION-1.

<sup>^^^</sup> Z uwzględnieniem badania ORION-1.

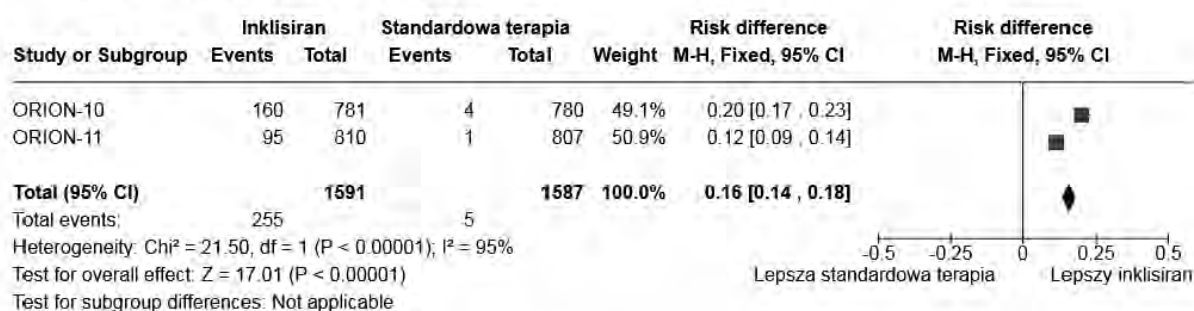
'NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*).



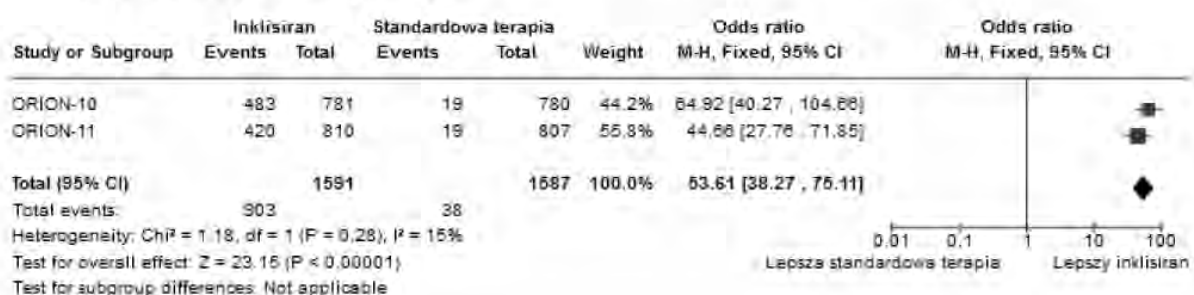
**Rys. 29. Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <25 mg/dl - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - OR.**



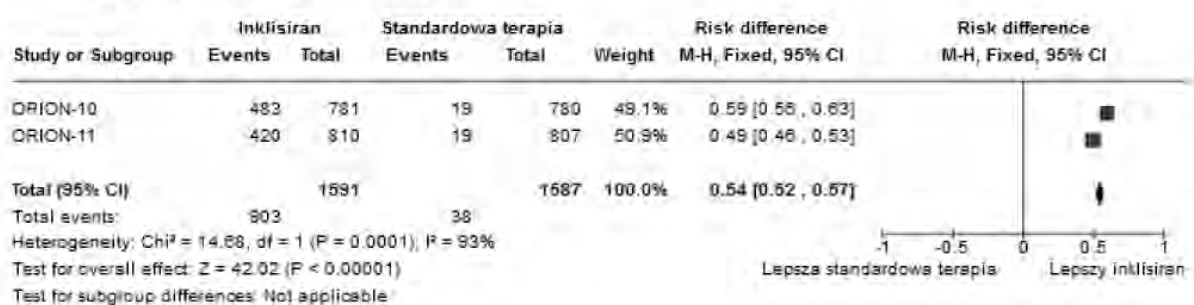
**Rys. 30. Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <25 mg/dl - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - RD.**



**Rys. 31. Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <50 mg/dl - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - OR.**



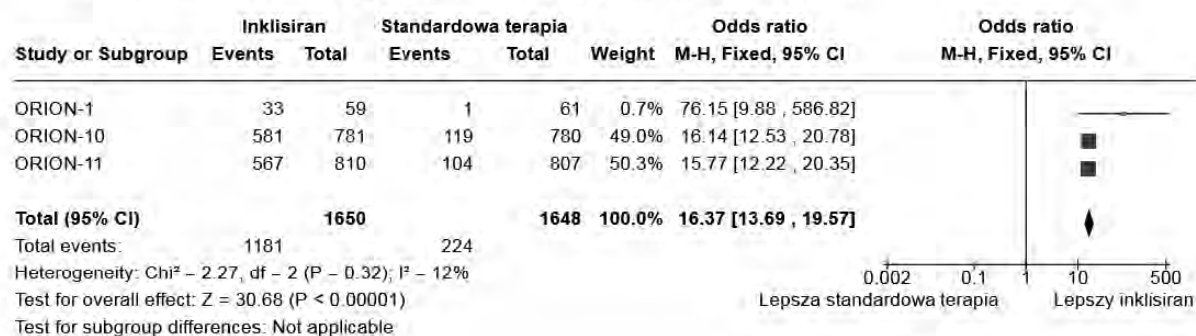
**Rys. 32. Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <50 mg/dl - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - RD.**



Rys. 33. Odsetek pacjentów osiągniętych LDL-C <70 mg/dl - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - OR.



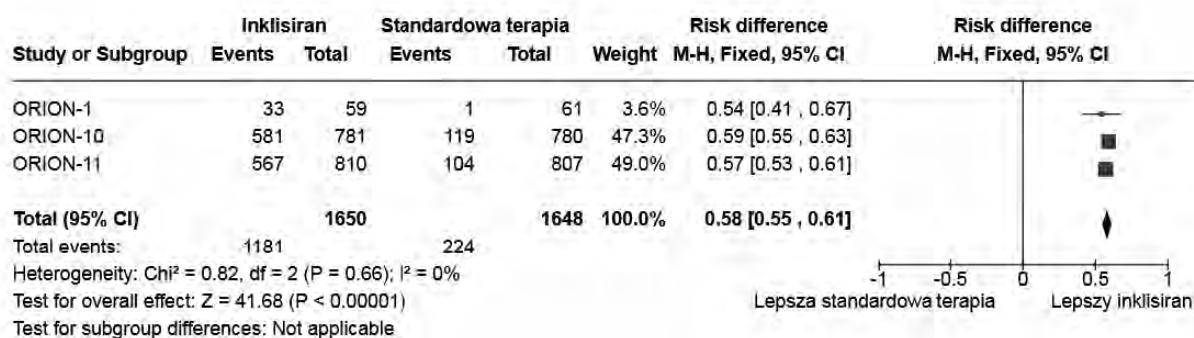
Rys. 34. Odsetek pacjentów osiągniętych LDL-C <70 mg/dl - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - OR - z uwzględnieniem ORION-1.



Rys. 35. Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <70 mg/dl - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - RD.



Rys. 36. Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <70 mg/dl - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - RD - z uwzględnieniem ORION-1.



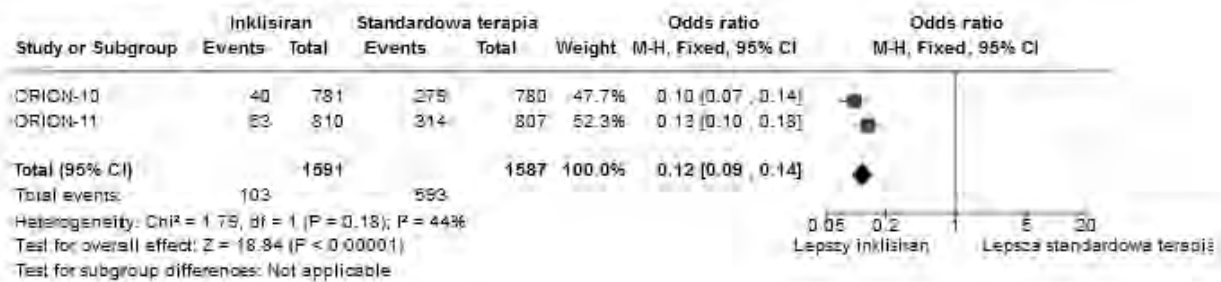
Rys. 37. Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <100 mg/dl - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - OR.



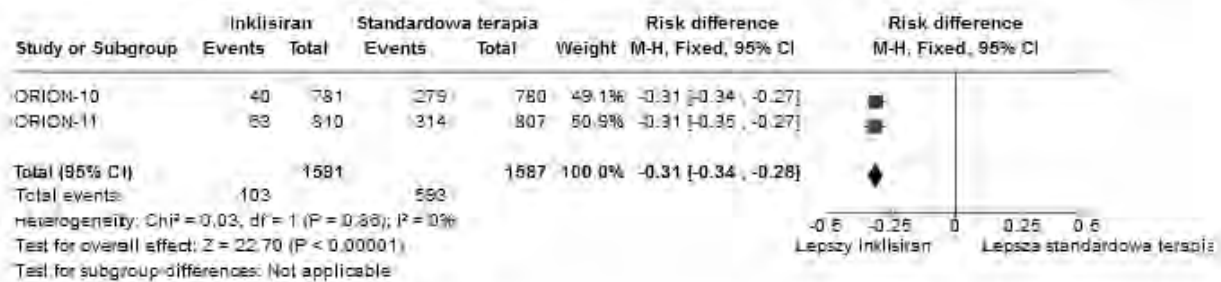
**Rys. 38. Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <100 mg/dl - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - RD.**



**Rys. 39. Odsetek pacjentów osiągających LDL-C ≥100 mg/dl - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - OR.**



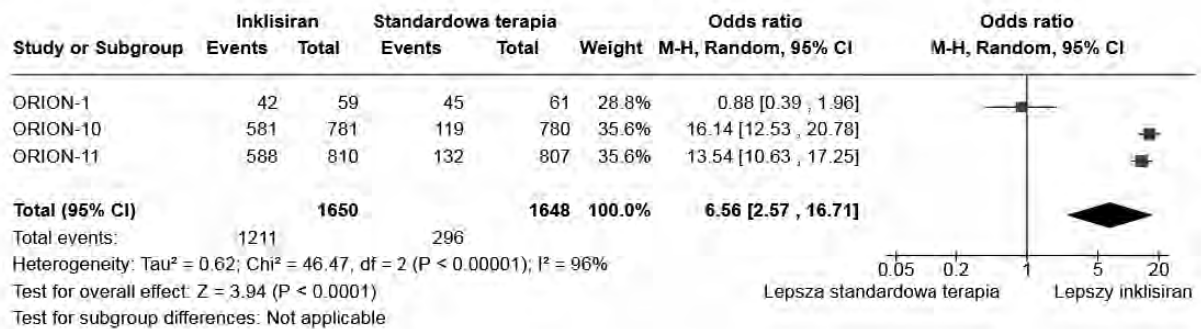
**Rys. 40. Odsetek pacjentów osiągających LDL-C ≥100 mg/dl - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - RD.**



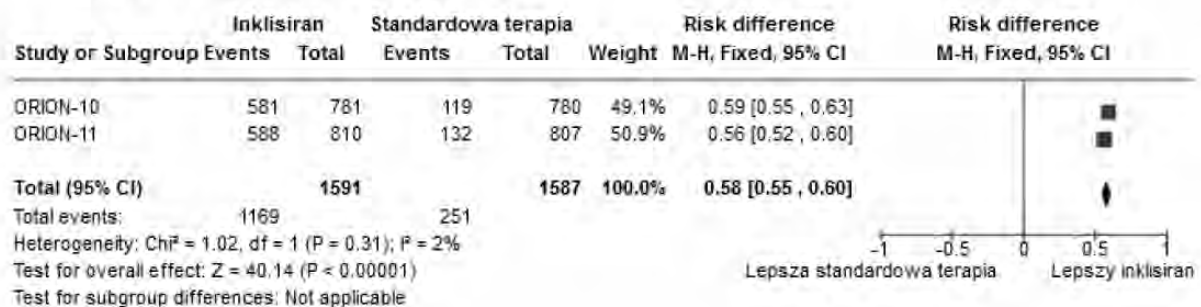
**Rys. 41. Osiągnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - OR.**



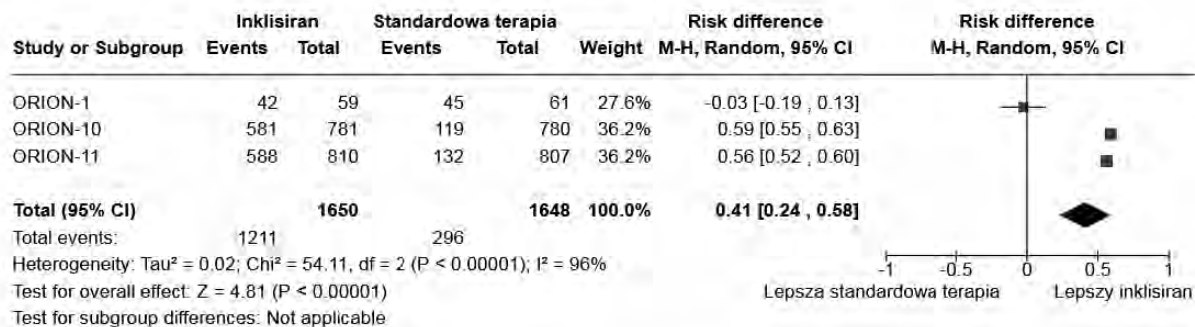
Rys. 42. Osiągnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - OR - z uwzględnieniem ORION-1.



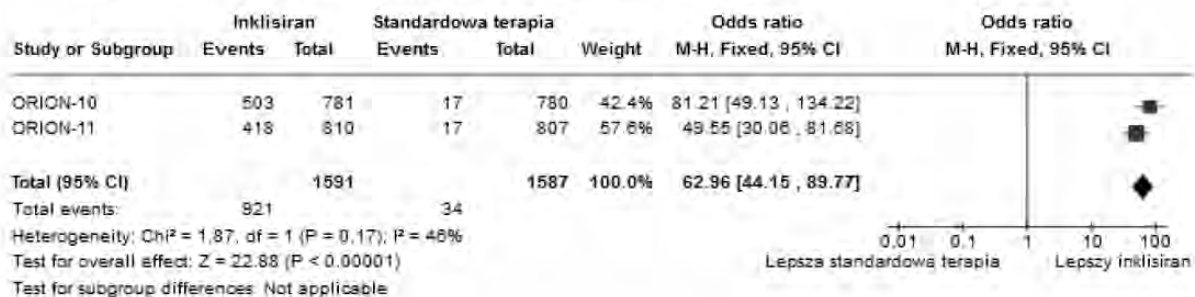
Rys. 43. Osiągnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - RD.



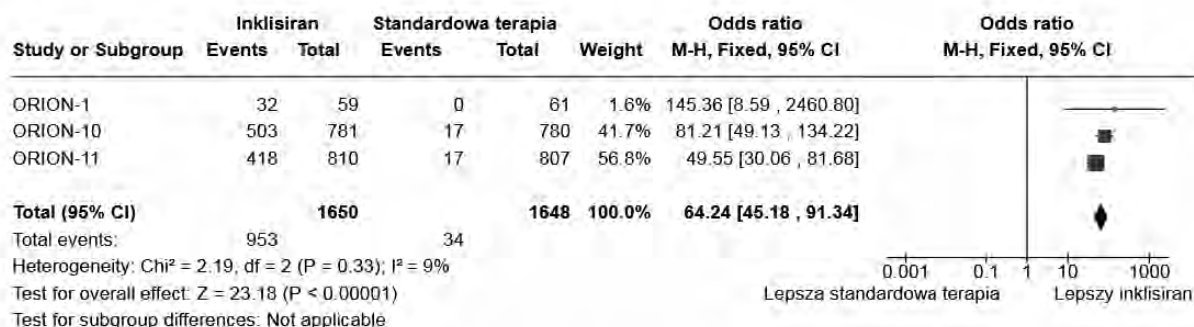
Rys. 44. Osiągnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - RD - z uwzględnieniem ORION-1.



Rys. 45. ≥50% redukcja poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - OR.



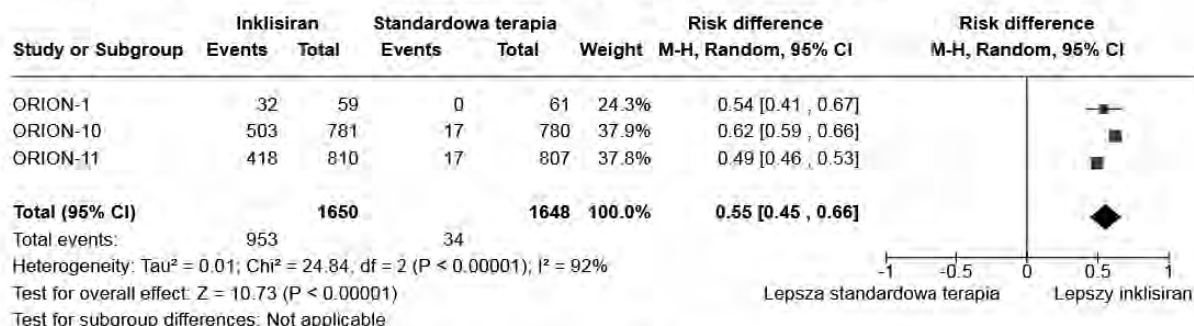
Rys. 46.  $\geq 50\%$  redukcja poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - OR - z uwzględnieniem ORION-1.



Rys. 47.  $\geq 50\%$  redukcja poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - RD.



Rys. 48.  $\geq 50\%$  redukcja poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - RD - z uwzględnieniem ORION-1.



### 3.2.2.1.2 Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inklisiran w odniesieniu do grupy standardowej terapii niezależnie od momentu oceny, tj. korzyść utrzymywała się w 150. i 510. dniu analizy, a także w przypadku analizy skorygowanej o czas, tj. przeprowadzonej pomiędzy 90. a 540. dniem badania. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść inklisiranu odnotowano także w przypadku subpopulacji pacjentów tolerujących statyny oraz subpopulacji pacjentów nietolerujących statyn (analiza przeprowadzona w 510. dniu badania).

Wyniki przedstawiono w Tab. 44. Metaanalizy dla poszczególnych punktów czasowych przedstawiono na rysunkach od Rys. 49 do Rys. 54.

**Tab. 44. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
150. -180. dzień									
ORION-1 <sup>^^</sup>	180 dzień	59	-52,60	17,64	61	1,80	17,73	-54,40 (-60,73; -48,07)	<0,0001
ORION-10 <sup>**</sup>	150 dzień	781	-59,50	26,40	780	0,90	47,90	-60,40 (-64,24; -56,56)	<0,0001
ORION-11 <sup>**</sup>	150 dzień	810	-45,90	47,90	807	8,30	47,80	-54,20 (-58,86; -49,54)	<0,0001
Metaanaliza <sup>^^^</sup>								-57,45 (-63,52; -51,38)	<0,0001
Metaanaliza <sup>^^^^</sup>								-56,59 (-60,90; -52,28)	<0,0001
510. dzień									
ORION-10 <sup>^</sup>	510 dzień	781	-56,34	28,59	780	1,30	36,12	-57,64 (-60,87; -54,41)	<0,0001
ORION-11 <sup>^</sup>	510 dzień	810	-49,30	27,15	807	4,20	36,74	-53,50 (-56,65; -50,35)	<0,0001
Metaanaliza								-55,55 (-59,61; -51,50)	<0,0001
Wartość skorygowana w czasie: między 90. a 540. dniem									
ORION-10 <sup>**</sup>	od 90 do 540 dnia*	781	-51,30	25,00	780	2,50	26,00	-53,80 (-56,33; -51,27)	<0,0001
ORION-11 <sup>**</sup>	od 90 do 540 dnia*	810	-45,80	25,00	807	3,40	26,00	-49,20 (-51,69; -46,71)	<0,0001
Metaanaliza								-51,49 (-56,00; -46,99)	<0,0001
Subpopulacja pacjentów tolerujących statyny									
ORION-10 <sup>**</sup>	510 dzień	701	b.d.	b.d.	692	b.d.	b.d.	-57,3 (-60,7; -54,0)	b.d.
ORION-11 <sup>**</sup>	510 dzień	766	b.d.	b.d.	766	b.d.	b.d.	-53,3 (-56,5; -50,1)	b.d.
Metaanaliza								-55,27 (-59,19; -51,35)	<0,0001
Subpopulacja pacjentów nietolerujących statyn									
ORION-10 <sup>**</sup>	510 dzień	80	b.d.	b.d.	88	b.d.	b.d.	-54,8 (-62,0; -47,6)	b.d.
ORION-11 <sup>**</sup>	510 dzień	44	b.d.	b.d.	41	b.d.	b.d.	-41,6 (-51,1; -32,1)	b.d.
Metaanaliza								-48,58 (-61,49; -35,66)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz; b.d. - brak danych.

\* Wartość skorygowana w czasie.

\*\* Dane wyliczone na podstawie wartości różnicy pomiędzy grupami przy zastosowaniu metody odwróconej wariancji (ang. *inverse variance*).

<sup>^</sup> Dane pochodzą z bazy *clinicaltrials.gov* ze względu, iż w publikacji dane przedstawiono na wykresie - bez parametrów zmienności oraz opisano w tekście, przy czym zaobserwowano rozbieżność w wartościach przytoczonych w tekście oraz zobrazowanych na wykresie - analitycy uznali, że wartości z bazy *clinicaltrials.gov* są bliższe danym na wykresie niż wartości przytoczone w tekście publikacji, stąd zdecydowano o przyjęciu właśnie tych danych.

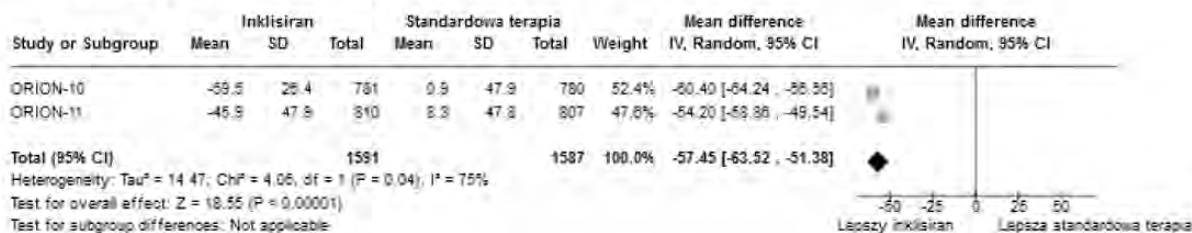
<sup>^^</sup> Dane z bazy *clinicaltrials.gov* (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inkłisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

<sup>^^^</sup> Bez uwzględnienia badania ORION-1.

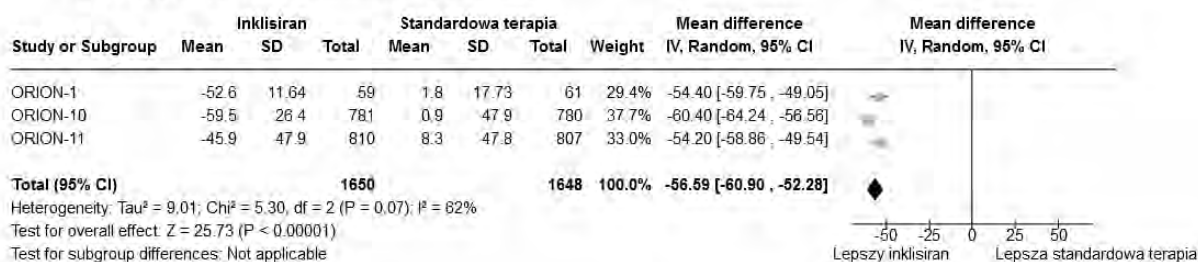
<sup>^^^^</sup> Z uwzględnieniem badania ORION-1.



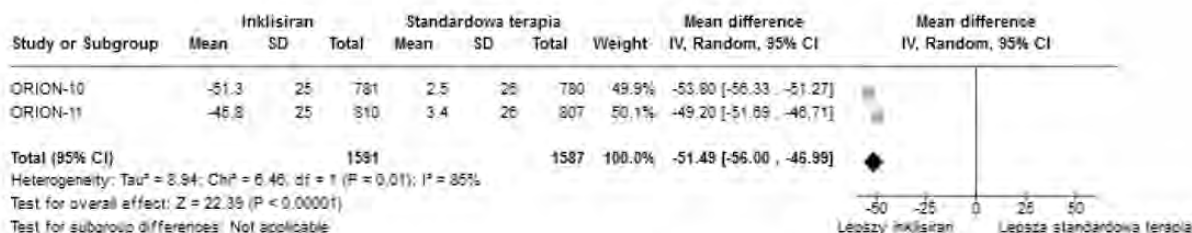
Rys. 49. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - WMD - bez uwzględnienia badania ORION-1.



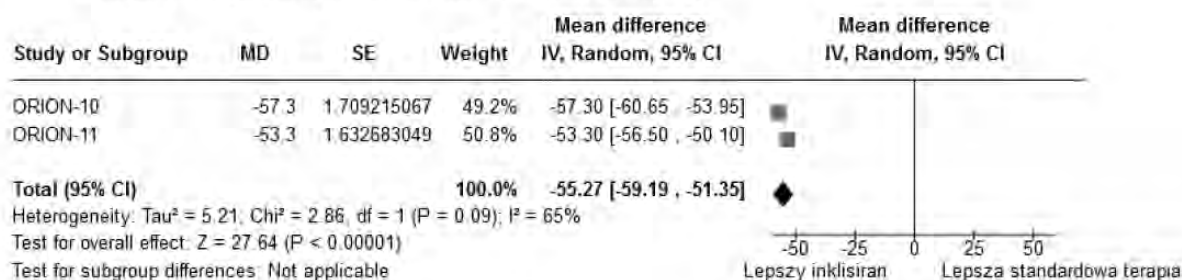
Rys. 50. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150.-180. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - WMD - z uwzględnieniem badania ORION-1.



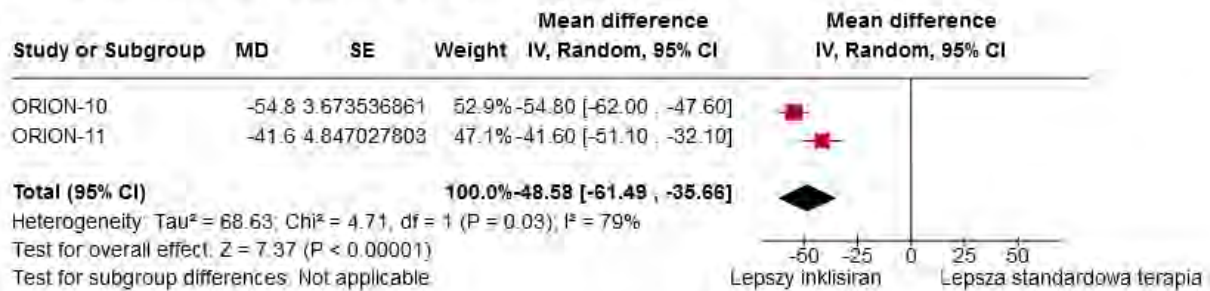
Rys. 51. Procentowa zmiana wartości LDL-C skorygowana w czasie: między 90. a 540. dniem - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - WMD.



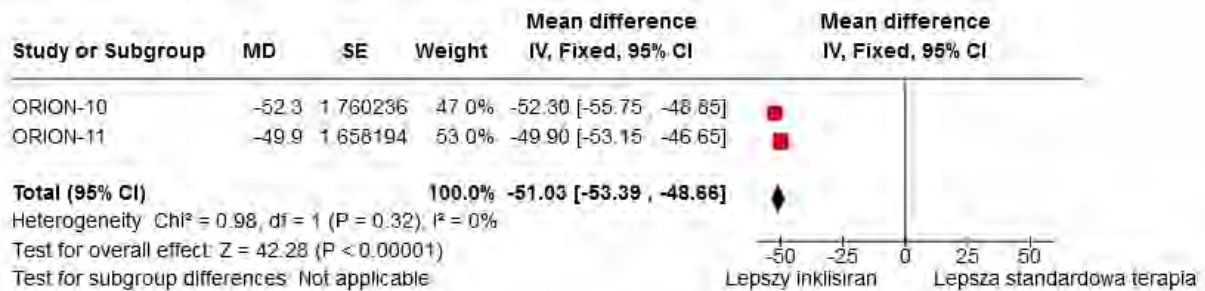
Rys. 52. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia - WMD - subpopulacja pacjentów tolerujących statyny.



**Rys. 53. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD - subpopulacja pacjentów nietolerujących statyn.**



**Rys. 54. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD.**



### 3.2.2.1.3 Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

W zakresie bezwzględnej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inklisiran w odniesieniu do grupy standardowej terapii niezależnie od momentu oceny, tj. korzyść utrzymywała się w 150. i 510. dniu analizy, a także w przypadku analizy skorygowanej o czas, tj. przeprowadzonej pomiędzy 90. a 540. dniem badanie. Istotne statystycznie wyniki na korzyść inklisiranu odnotowano także w przypadku subpopulacji pacjentów tolerujących statyny (analiza przeprowadzona w 150. dniu badania).

Wyniki przedstawiono w Tab. 45. Metaanalizy dla poszczególnych punktów czasowych przedstawiono na rysunkach od Rys. 55. do Rys. 57.

**Tab. 45. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
150. dzień									
ORION-10*	150 dzień	781	-61,30	26,40	780	-1,50	26,40	-59,80 (-62,42; -57,18)	<0,0001
ORION-11*	150 dzień	810	-49,70	47,90	807	4,70	48,60	-54,40 (-59,10; -49,70)	<0,0001
Metaanaliza								-57,47 (-62,71; -52,23)	<0,0001

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
510. dzień									
ORION-10	510 dzień	781	-56,20	32,58	780	-2,10	32,77	-54,10 [-57,40; -50,90]	<0,0001
ORION-11	510 dzień	810	-50,90	32,45	807	1,00	32,18	-51,90 [-55,00; -48,70]	<0,0001
Metaanaliza								-52,97 [-55,23; -50,71]	<0,0001
Bez względu na zmianę w wartości LDL-C skorygowana w czasie; między 90. a 541. dniem									
ORION-10 <sup>^</sup>	dni 90-540	781	-53,70	24,88	780	-0,40	25,01	-53,30 [-55,80; -50,80]	<0,0001
ORION-11 <sup>^</sup>	dni 90-540	810	-48,60	25,27	807	0,30	25,07	-48,90 [-51,40; -46,50]	<0,0001
Metaanaliza								-51,10 [-55,41; -46,78]	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

<sup>^</sup> Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

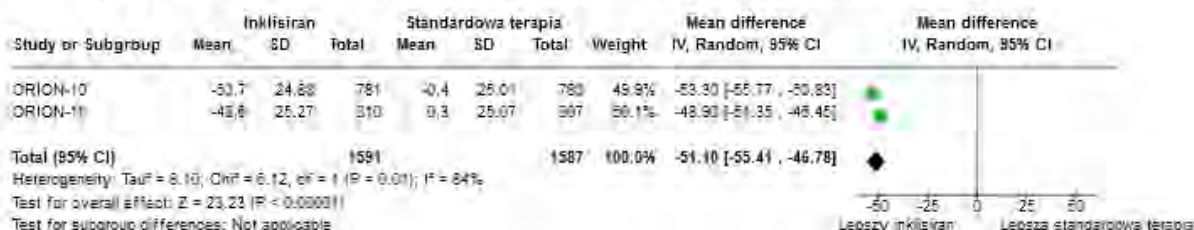
**Rys. 55. Bez względu na zmianę wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD.**



**Rys. 56. Bez względu na zmianę wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD.**



**Rys. 57. Bez względu na zmianę wartości LDL-C skorygowana w czasie: między 90. a 541. dniem - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD.**



### 3.2.2.1.4 Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inklisiran w odniesieniu do grupy standardowej terapii w 150. dniu analizy.

Wyniki przedstawiono w Tab. 46. Metaanalizę obu badań zobrazowano na Rys. 58.

**Tab. 46. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia.**

Badanie	Horyzont	Intencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
150./180. dzień									
ORION-1 <sup>^^</sup>	180 dzień	59	8,60	14,90	61	0,50	12,50	8,10 (3,17; 13,03)	0,0017
ORION-10 <sup>^^</sup>	150 dzień	781	7,20	17,10	780	1,20	17,00	6,00 (4,31; 7,69)	<0,0001
ORION-11 <sup>^</sup>	150 dzień	810	10,00	17,50	807	3,70	16,30	6,30 (4,65; 7,95)	<0,0001
Metaanaliza <sup>^^^</sup>								6,15 (4,97; 7,33)	<0,0001
Metaanaliza <sup>^^^^</sup>								6,28 (5,06; 7,49)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

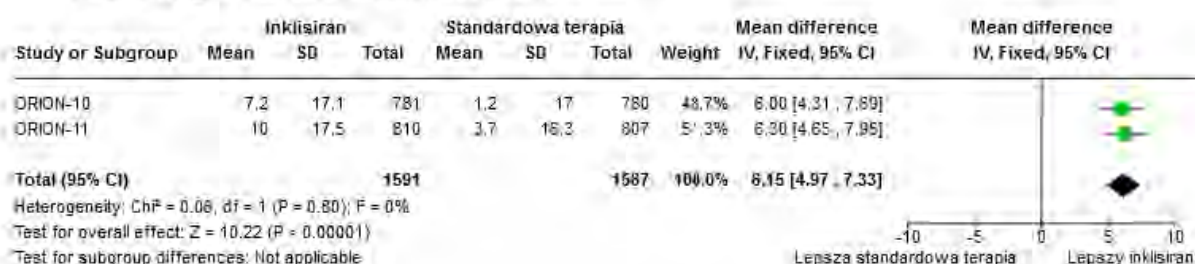
<sup>^</sup> Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis.

<sup>^^</sup> Dane z bazy clinicaltrials.gov (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inklisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

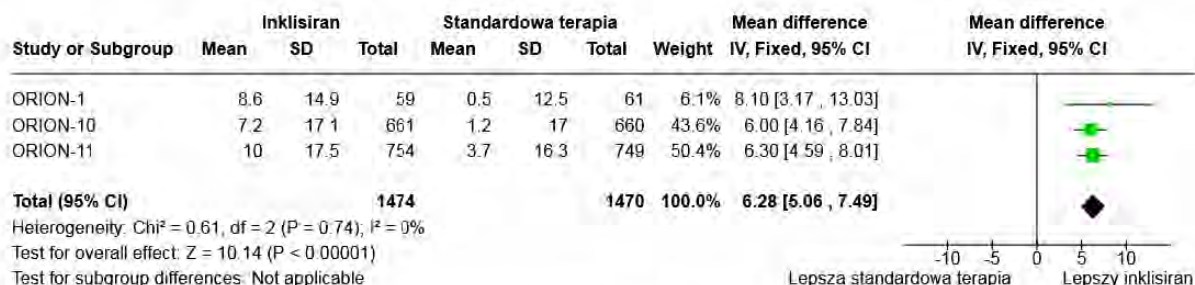
<sup>^^^</sup> Bez uwzględnienia badania ORION-1.

<sup>^^^^</sup> Z uwzględnieniem badania ORION-1.

**Rys. 58. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD - 150. dzień - bez uwzględnienia badania ORION-1.**



Rys. 59. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD - 150.-180. dzień - z uwzględnieniem badania ORION-1.



### 3.2.2.1.5 Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inklisiran w odniesieniu do grupy standardowej terapii w 510. dniu analizy.

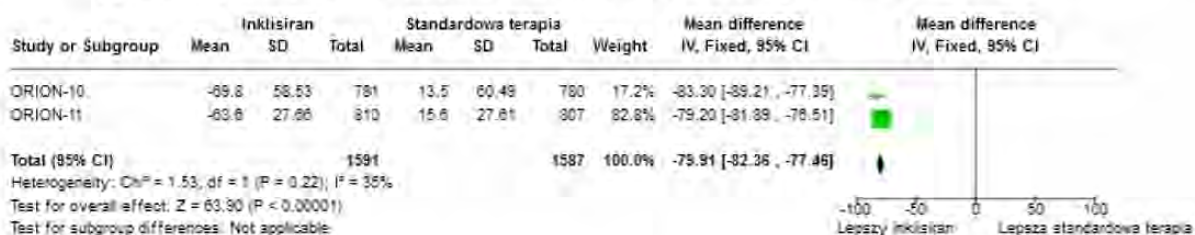
Wyniki przedstawiono w Tab. 47. Metaanalizę obu badań zobrazowano na Rys. 60.

Tab. 47. Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia.

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu MD/WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD		
ORION-10	510 dzień	781	-69,80	58,53	780	13,50	60,49	-83,30 (-89,30; -77,30)	<0,0001
ORION-11	510 dzień	810	-63,60	27,66	807	15,60	27,61	-79,30 (-82,00; -76,60)	<0,0001
Metaanaliza								-79,91 (-82,36; -77,46)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

Rys. 60. Procentowa zmiana wartości PCSK9 w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD.



### 3.2.2.1.6 Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inklisiran w odniesieniu do grupy standardowej terapii w 510. dniu analizy.

Wyniki przedstawiono w Tab. 48. Metaanalizę obu badań zobrazowano na Rys. 61.

**Tab. 48. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
180. dzień									
ORION-1 <sup>^^</sup>	180 dzień	59	-33,20	11,30	61	0,70	12,30	-33,90 (-38,12; -29,68)	<0,0001
510. dzień									
ORION-10*	510 dzień	781	-33,56	21,82	780	-0,42	21,80	-33,13 (-35,30; -30,97)	<0,0001
ORION-11*	510 dzień	810	-28,00	20,33	807	1,79	20,51	-29,79 (-31,78; -27,81)	<0,0001
Metaanaliza								-31,44 (-34,72; -28,15)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

\* Wyniki z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

<sup>^^</sup> Dane z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inkisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

**Rys. 61. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD.**



### 3.2.2.1.7 Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inkisiran w odniesieniu do grupy standardowej terapii w 510. dniu analizy.

Wyniki przedstawiono w Tab. 49. Metaanalizę obu badań zobrazowano na Rys. 62.

**Tab. 49. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
180. dzień									
ORION-1 <sup>^^</sup>	180 dzień	59	-40,90	14,80	61	0,90	13,00	-41,80 (-46,79; -36,81)	<0,0001
510. dzień									
ORION-10*	510 dzień	781	-44,81	24,38	780	-1,72	24,79	-43,09 (-45,50; -40,67)	<0,0001
ORION-11*	510 dzień	810	-38,15	23,38	807	0,79	23,41	-38,94 (-41,21; -36,67)	<0,0001
Metaanaliza								-40,99 (-45,06; -36,92)	<0,0001

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

\* Wyniki z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

\*\* Dane z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inkisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

**Rys. 62. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD.**



### 3.2.2.1.8 Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem procentowej zmiany wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących inkisiran w odniesieniu do grupy standardowej terapii w 510. dniu analizy.

Wyniki przedstawiono w Tab. 50. Metaanalizę obu badań zobrazowano na Rys. 63.

**Tab. 50. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
180. dzień									
ORION-1**	180 dzień	59	-46,00	14,60	61	1,30	16,90	-47,30 (-52,94; -41,66)	<0,0001
510. dzień									
ORION-10*	510 dzień	781	-47,41	28,94	780	-0,05	29,00	-47,36 (-50,25; -44,47)	<0,0001
ORION-11*	510 dzień	810	-41,16	27,95	807	2,15	28,05	-43,32 (-46,04; -40,60)	<0,0001
Metaanaliza								-45,31 (-49,28; -41,34)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

\* Wyniki z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

\*\* Dane z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inkisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

**Rys. 63. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD.**



### 3.2.2.2 Profil bezpieczeństwa

W przypadku przeważającej większości zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą inkisiranu i grupą standardowej terapii.

W badaniu ORION-11 odnotowano większą częstość występowania zawału mięśnia sercowego zakończonych zgonem lub nie w przypadku grupy standardowej terapii w odniesieniu do grupy inkisiranu.

W obu badaniach istotnie statystycznie częściej odnotowano reakcje w miejscu iniekcji, przy czym reakcje te miały charakter łagodny do umiarkowanego, oraz - jak wskazują autorzy badań - miały charakter przemijający i nie prowadziły do przerwania leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 51.

**Tab. 51. Zdarzenia niepożądane - ORION-10 i ORION-11.**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNT <sub>H</sub> (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość ć p	RD (95% CI)	Wartość ć p	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>								
≥1 zdarzenie niepożądane	ORION-10	574/781 (73,5%)	582/778 (74,8%)	0,93 (0,74; 1,17)	0,5542	-1,31 (-5,66; 3,03)	0,5541	-
	ORION-11	671/811 (82,7%)	655/804 (81,5%)	1,09 (0,85; 1,41)	0,5057	1,27 (-2,47; 5,01)	0,5057	-
≥1 zdarzenie prowadzące do dyskontynuacji inkisiranu lub placebo	ORION-10	19/781 (2,4%)	17/778 (2,2%)	1,12 (0,58; 2,16)	0,7449	0,25 (-1,24; 1,74)	0,7447	-
	ORION-11	23/811 (2,8%)	18/804 (2,2%)	1,27 (0,68; 2,38)	0,4466	0,60 (-0,94; 2,13)	0,4452	-
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>								
≥1 poważne zdarzenie niepożądane	ORION-10	175/781 (22,4%)	205/778 (26,3%)	0,81 (0,64; 1,02)	0,0701	-3,94 (-8,20; 0,32)	0,0696	-
	ORION-11	181/811 (22,3%)	181/804 (22,5%)	0,99 (0,78; 1,25)	0,9254	-0,19 (-4,26; 3,87)	0,9254	-
Zgon	ORION-10	12/781 (1,5%)	11/778 (1,4%)	1,09 (0,48; 2,48)	0,8409	0,12 (-1,07; 1,32)	0,8409	-
	ORION-11	14/811 (1,7%)	15/804 (1,9%)	0,92 (0,44; 1,93)	0,8330	-0,14 (-1,43; 1,16)	0,8330	-
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	ORION-10	7/781 (0,9%)	5/778 (0,6%)	1,40 (0,44; 4,42)	0,5685	0,25 (-0,61; 1,12)	0,5666	-
	ORION-11	9/811 (1,1%)	10/804 (1,2%)	0,89 (0,36; 2,20)	0,8029	-0,13 (-1,19; 0,92)	0,8028	-
Zgon związany z nowotworem	ORION-10	1/781 (0,1%)	3/778 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,19)	0,3390	-0,26 (-0,76; 0,24)	0,3151	-



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	ORION-11	3/811 (0,4%)	3/804 (0,4%)	0,99 (0,20; 4,93)	0,9915	0,00 (-0,60; 0,59)	0,9915	-
Nowotwór: nowo powstały, zaostrenie lub nawrót	ORION-10	26/781 (3,3%)	26/778 (3,3%)	1,00 (0,57; 1,73)	0,9887	-0,01 (-1,80; 1,77)	0,9887	-
	ORION-11	16/811 (2,0%)	20/804 (2,5%)	0,79 (0,41; 1,53)	0,4846	-0,51 (-1,96; 0,93)	0,4837	-
Inne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane								
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	ORION-10	58/781 (7,4%)	79/778 (10,2%)	0,71 (0,50; 1,01)	0,0581	-2,73 (-5,54; 0,08)	0,0569	-
	ORION-11	63/811 (7,8%)	83/804 (10,3%)	0,73 (0,52; 1,03)	0,0743	-2,56 (-5,35; 0,24)	0,0733	-
Zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem lub nie	ORION-10	20/781 (2,6%)	18/778 (2,3%)	1,11 (0,58; 2,11)	0,7518	0,25 (-1,28; 1,78)	0,7516	-
	ORION-11	10/811 (1,2%)	22/804 (2,7%)	0,44 (0,21; 0,94)	0,0347	-1,50 (-2,86; -0,14)	0,0302	66,52 (34,93; 696,08)
Udar zakończony zgonem lub nie	ORION-10	11/781 (1,4%)	7/778 (0,9%)	1,57 (0,61; 4,08)	0,3512	0,51 (-0,55; 1,57)	0,3468	-
	ORION-11	2/811 (0,2%)	8/804 (1,0%)	0,25 (0,05; 1,16)	0,0766	-0,75 (-1,51; 0,02)	0,0556	-
Reakcje w miejscu iniekcji								
Jakakolwiek reakcja w miejscu iniekcji	ORION-10	20/781 (2,6%)	7/778 (0,9%)	2,89 (1,22; 6,89)	0,0162	1,66 (0,37; 2,95)	0,0117	60,20 (33,87; 270,49)
	ORION-11	38/811 (4,7%)	4/804 (0,5%)	9,83 (3,49; 27,68)	0,0000	4,19 (2,65; 5,72)	0,0000	23,88 (17,48; 37,67)
Łagodna reakcja w miejscu iniekcji	ORION-10	13/781 (1,7%)	7/778 (0,9%)	1,86 (0,74; 4,70)	0,1865	0,76 (-0,35; 1,88)	0,1792	-
	ORION-11	23/811 (2,8%)	3/804 (0,4%)	7,79 (2,33; 26,06)	0,0009	2,46 (1,25; 3,68)	0,0001	40,60 (27,17; 80,31)
Umiarkowana reakcja w miejscu iniekcji	ORION-10	7/781 (0,9%)	0/778 (0,0%)	15,08 (0,86; 264,46)	0,0634	0,90 (0,19; 1,60)	0,0128	111,57 (62,42; 525,19)
	ORION-11	15/811 (1,8%)	1/804 (0,1%)	15,13 (1,99; 114,83)	0,0086	1,73 (0,77; 2,68)	0,0004	57,96 (37,26; 130,48)
Ciężka reakcja w miejscu iniekcji	ORION-10	0/781 (0,0%)	0/778 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,25; 0,25)	1,0000	-
	ORION-11	0/811 (0,0%)	0/804 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,24; 0,24)	1,0000	-
Przetrwała reakcja w miejscu iniekcji	ORION-10	0/781 (0,0%)	0/778 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,25; 0,25)	1,0000	-
	ORION-11	0/811 (0,0%)	0/804 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,24; 0,24)	1,0000	-
Częste zdarzenia niepożądane								
Cukrzyca	ORION-10	120/781 (15,4%)	108/778 (13,9%)	1,13 (0,85; 1,49)	0,4075	1,48 (-2,02; 4,99)	0,4072	-
	ORION-11	88/811 (10,9%)	94/804 (11,7%)	0,92 (0,68; 1,25)	0,5933	-0,84 (-3,93; 2,24)	0,5932	-
Zapalenie nosogardzieli	ORION-11	91/811 (11,2%)	90/804 (11,2%)	1,00 (0,74; 1,37)	0,9864	0,03 (-3,05; 3,10)	0,9864	-

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapalenie oskrzeli	ORION-10	46/781 (5,9%)	30/778 (3,9%)	1,56 (0,97; 2,50)	0,0641	2,03 (-0,10; 4,17)	0,0619	-
Duszności	ORION-10	39/781 (5,0%)	33/778 (4,2%)	1,19 (0,74; 1,91)	0,4798	0,75 (-1,33; 2,84)	0,4792	-
Nadciśnienie	ORION-10	42/781 (5,4%)	42/778 (5,4%)	1,00 (0,64; 1,55)	0,9855	-0,02 (-2,26; 2,22)	0,9855	-
	ORION-11	53/811 (6,5%)	54/804 (6,7%)	0,97 (0,66; 1,44)	0,8836	-0,18 (-2,61; 2,25)	0,8836	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	ORION-10	39/781 (5,0%)	33/778 (4,2%)	1,19 (0,74; 1,91)	0,4798	0,75 (-1,33; 2,84)	0,4792	-
	ORION-11	52/811 (6,4%)	49/804 (6,1%)	1,06 (0,71; 1,58)	0,7923	0,32 (-2,04; 2,68)	0,7923	-
Bóle stawów	ORION-11	47/811 (5,8%)	32/804 (4,0%)	1,48 (0,94; 2,35)	0,0927	1,82 (-0,29; 3,92)	0,0903	-
Zapalenie kości i stawów	ORION-11	32/811 (3,9%)	40/804 (5,0%)	0,78 (0,49; 1,26)	0,3173	-1,03 (-3,04; 0,98)	0,3163	-
Ból pleców	ORION-10	39/781 (5,0%)	39/778 (5,0%)	1,00 (0,63; 1,57)	0,9861	-0,02 (-2,18; 2,15)	0,9861	-
Wyniki badań laboratoryjnych								
ALAT >3x GGN	ORION-10	2/781 (0,3%)	2/778 (0,3%)	1,00 (0,14; 7,09)	0,9969	0,00 (-0,50; 0,50)	0,9969	-
	ORION-11	4/811 (0,5%)	4/804 (0,5%)	0,99 (0,25; 3,98)	0,9902	0,00 (-0,69; 0,68)	0,9902	-
AspAT >3x GGN	ORION-10	4/781 (0,5%)	5/778 (0,6%)	0,80 (0,21; 2,98)	0,7343	-0,13 (-0,88; 0,62)	0,7338	-
	ORION-11	2/811 (0,2%)	4/804 (0,5%)	0,49 (0,09; 2,71)	0,4168	-0,25 (-0,85; 0,34)	0,4079	-
Fosfataza alkalinowa >3x GGN	ORION-10	5/781 (0,6%)	3/778 (0,4%)	1,66 (0,40; 6,99)	0,4864	0,25 (-0,45; 0,96)	0,4815	-
	ORION-11	1/811 (0,1%)	2/804 (0,2%)	0,50 (0,04; 5,47)	0,5663	-0,13 (-0,55; 0,30)	0,5588	-
Bilirubina >2x GGN	ORION-10	4/781 (0,5%)	3/778 (0,4%)	1,33 (0,30; 5,96)	0,7095	0,13 (-0,54; 0,79)	0,7085	-
	ORION-11	6/811 (0,7%)	8/804 (1,0%)	0,74 (0,26; 2,15)	0,5815	-0,26 (-1,16; 0,65)	0,5804	-
Kreatynina >2 mg/dl	ORION-10	30/781 (3,8%)	30/778 (3,9%)	1,00 (0,59; 1,67)	0,9879	-0,01 (-1,92; 1,90)	0,9879	-
	ORION-11	5/811 (0,6%)	11/804 (1,4%)	0,45 (0,15; 1,29)	0,1374	-0,75 (-1,72; 0,22)	0,1276	-
Kínaza kreatynowa >5x GGN	ORION-10	10/781 (1,3%)	8/778 (1,0%)	1,25 (0,49; 3,18)	0,6419	0,25 (-0,81; 1,31)	0,6412	-
	ORION-11	10/811 (1,2%)	9/804 (1,1%)	1,10 (0,45; 2,73)	0,8323	0,11 (-0,94; 1,17)	0,8322	-
Płytki krwi < 75 000 na mm <sup>3</sup>	ORION-10	1/781 (0,1%)	0/778 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,57)	0,5023	0,13 (-0,23; 0,48)	0,4790	-
	ORION-11	0/811 (0,0%)	1/804 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,11)	0,4974	-0,12 (-0,47; 0,22)	0,4777	-

### 3.3 Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych wyników uzyskanych w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Pełne zestawienie wszystkich wyników, wraz z wynikami cząstkowymi przedstawiono w Aneksie 14.

Kolorem zielonym oznaczono wyniki istotnie statystycznie na korzyść inkisiranu, kolorem czerwonym - istotnie statystycznie na korzyść technologii opcjonalnej, natomiast brak wyróżnienia kolorystycznego oznacza, że wynik nie uzyskał poziomu istotności statystycznej, a wyniki można tym samym uznać za świadczące o porównywalności zestawianych interwencji.

**Tab. 52. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań bezpośrednich - inkisiran vs standardowa terapia - zmienne binarne.**

Populacja	Odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C	OR		RD	
		OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P
FH	<25 mg/dl	5,00 (0,24; 104,70)	0,2997	0,83 (-0,57; 2,22)	0,2448
	<50 mg/dl	27,93 (6,69; 116,51)	<0,0001	18,17 (13,10; 23,25)	<0,0001
	<70 mg/dl	54,69 (17,02; 175,73)	<0,0001	39,66 (33,31; 46,01)	<0,0001
	<100 mg/dl	19,62 (11,66; 33,00)	<0,0001	56,54 (49,56; 63,52)	<0,0001
	≥ 100 mg/dl	0,07 (0,04; 0,11)	<0,0001	-56,50 (-63,71; -49,29)	<0,0001
	≥ 50% redukcja w stosunku do wartości wyjściowych	72,99 (17,72; 300,67)	<0,0001	37,18 (30,96; 43,41)	<0,0001
ASCVD	<25 mg/dl	62,40 (25,54; 152,44)	<0,0001	16 (14; 18)	<0,0001
	<50 mg/dl	53,61 (38,27; 75,11)	<0,0001	54 (52; 57)	<0,0001
	<70 mg/dl	15,81 (13,21; 18,92)	<0,0001	58 (55; 61)	<0,0001
	<100 mg/dl	4,48 (3,81; 5,27)	<0,0001	31 (28; 34)	<0,0001
	≥ 100 mg/dl	0,12 (0,09; 0,14)	<0,0001	-31 (-34; -28)	<0,0001
	Osiągnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka	14,73 (12,37; 17,54)	<0,0001	58 (55; 60)	<0,0001
	≥ 50% redukcja w stosunku do wartości wyjściowych	62,96 (44,15; 89,77)	<0,0001	56 (53; 58)	<0,0001

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Dane z suplementu do głównej publikacji Raal 2020. \*NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*).

**Tab. 53. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań bezpośrednich - inkisiran vs standardowa terapia - zmienne ciągłe.**

Populacja	Punkt końcowy	Horyzont	Różnica efektu	
			MD (95% CI)	Wartość p
FH	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	150 dzień	-50,50 (-54,85; -46,15)	<0,0001
		510 dzień	-47,90 (-53,52; -42,28)	<0,0001
		150 dzień	-71,60 (-78,31; -64,89)	<0,0001

Populacja	Punkt końcowy	Horyzont	Różnica efektu	
			MD (95% CI)	Wartość p
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	510 dzień	-68,90 (-77,14; -60,66)	<0,0001
ASCVD	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	150. dzień	-57,45 (-63,52; -51,38)	<0,0001
		skorygowana w czasie: między 90. a 541. dniem	-51,49 (-56,00; -46,99)	<0,0001
		510. dzień*	-55,27 (-59,19; -51,35)	<0,0001
		510. dzień**	-48,58 (-61,49; -35,66)	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	150. dzień	-57,47 (-62,71; -52,23)	<0,0001
		150. dzień*	-55,58 (-58,91; -52,25)	<0,0001
		510. dzień	-52,97 (-55,23; -50,71)	<0,0001
		skorygowana w czasie: między 90. a 541. dniem	-51,10 (-55,41; -46,78)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

\* Subpopulacja pacjentów tolerujących statyny. \*\* Subpopulacja pacjentów nietolerujących statyn.

**Tab. 54. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań pośrednich - inkisiran vs alirokumab i ewolokumab.**

Populacja	Porównanie	Punkt końcowy	Horyzont oceny	Porównanie pośrednie (Bucher 1997)
FH	inkisiran vs alirokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,67 (-5,37; 12,71)* 7,20 (-0,46; 14,86)**
		Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-0,51 (-13,63; 12,61)* 3,90 (-4,88; 12,68)**
		Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,70 (-20,06; 27,46)
		Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	-3,71 (-7,41; -0,01)* -4,17 (-7,96; -0,38)**
		Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-5,40 (-17,73; 6,93)
		Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-2,00 (-15,36; 11,36)
		Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-7,80 (-22,71; 7,11)
	inkisiran vs ewolokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg. <sup>^</sup>	8,80 (1,39; 16,21)
		Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg. <sup>^</sup>	21,20 (9,44; 32,96)
	ASCVD	inkisiran vs alirokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej			78. tyg.	0,45 (-4,65; 5,55)
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej			24 tyg.	1,01 (-16,60; 18,62)
Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej			24 tyg.	0,93 (-0,69; 2,55)
inkisiran vs ewolokumab		Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,55 (-2,55; 9,65)
		Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	-0,47 (-5,77; 4,83)

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH. \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.

^ Z braku innych danych, dla ewolokumabu przyjęto dane z 12. tygodnia.

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania. \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania.

**Tab. 55. Zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	FH		ASCVD			
	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
≥ 1 AE	185/241 (76,8%)	172/240 (71,7%)	574/781 (73,5%)	582/778 (74,8%)	671/811 (82,7%)	655/804 (81,5%)
≥ 1 AE diss	3/241 (1,2%)	0/240 (0,0%)	19/781 (2,4%)	17/778 (2,2%)	23/811 (2,8%)	18/804 (2,2%)
≥ 1 SAE	18/241 (7,5%)	33/240 (13,8%)	175/781 (22,4%)	205/778 (26,3%)	181/811 (22,3%)	181/804 (22,5%)
Zgon*	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	12/781 (1,5%)	11/778 (1,4%)	14/811 (1,7%)	15/804 (1,9%)
Zgon z przyczyn CV	1/241 (0,4%)	0/240 (0,0%)	7/781 (0,9%)	5/778 (0,6%)	9/811 (1,1%)	10/804 (1,2%)
Zdarzenie CV	10/241 (4,1%)	10/240 (4,2%)	58/781 (7,4%)	79/778 (10,2%)	63/811 (7,8%)	83/804 (10,3%)
Zawał mięśnia sercowego**	3/241 (1,2%)	1/240 (0,4%)	20/781 (2,6%)	18/778 (2,3%)	10/811 (1,2%)	22/804 (2,7%)
Udar**	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	11/781 (1,4%)	7/778 (0,9%)	2/811 (0,2%)	8/804 (1,0%)

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); AE diss - zdarzenie niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia (ang. *adverse event leading to discontinuation of the treatment*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); CV - sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*).

\* Z jakiegokolwiek przyczyny. \*\* Zakończony zgonem lub nie.

## 4 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### 4.1.1 VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 56.

**Tab. 56. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 06.07.2021). [vigiaccess.org]**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	-
Choroby serca	-
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	-
Choroby ucha i błędnika	-
Choroby endokrynologiczne	-
Choroby oka	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	5
Choroby wątroby i dróg żółciowych	-
Choroby układu odpornościowego	-
Infekcje i choroby pasożytnicze	2
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1
Odchylenia w parametrach badań	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-
Choroby układu nerwowego	2
Kwestie związane z produktem	-
Choroby psychiatryczne	-
Choroby nerek i dróg moczowych	1
Choroby układu rozrodczego i piersi	1
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia społeczne	-
Procedury chirurgiczne i medyczne	-
Choroby naczyniowe	-

## 4.1.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 57) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Leqvio® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

**Tab. 57. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 06.07.2021) [adrreports.eu]**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	0
Choroby serca	0
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	0
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	6
Choroby wątroby i dróg żółciowych	0
Choroby układu odpornościowego	1
Infekcje i choroby pasożytnicze	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1
Odchylenia w parametrach badań	12
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Choroby układu nerwowego	3
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiczne	0
Choroby nerek i układu moczowego	0
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0
Choroby układu rozrodczego i piersi	2
Choroby skóry i tkanki podskórnej	2
Zaburzenia społeczne	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	0
Choroby naczyniowe	0
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>24</b>

## **5 Analiza wyników efektywności praktycznej**

Nie zidentyfikowano analiz z zakresu efektywności praktycznej leczenia inklisiranem. Ten stan rzeczy jest zrozumiały ze względu na to, że inklisiran dopiero niedawno został zarejestrowany, a część badań klinicznych w ramach programu ORION wciąż jest w toku. Oznacza to, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, by móc dysponować wiarygodnymi danymi z zakresu efektywności leczenia inklisiranem w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej.



## 6 Dyskusja i ograniczenia

### 6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inklisiranu (Leqvio®) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz hipercholesterolemią wśród pacjentów o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym) w porównaniu do obecnie refundowanych inhibitorów PCSK-9, tj. alirokumabu i ewolokumabu (w przypadku populacji pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego, w ramach którego stosowane są ww. inhibitory PCSK-9) oraz w porównaniu do standardowej terapii, tj. sytuacji, w której pacjenci otrzymują wyłącznie standardowe leczenie, zwyczajowo składające się ze statyn w maksymalnych tolerowanych dawkach z dodatkiem ezetymibu lub bez lub ezetymib w monoterapii w przypadku pacjentów nietolerujących statyn (w przypadku populacji zdefiniowanej szerzej, niż populacja kwalifikująca się do obecnie obowiązującego programu lekowego, tj. w przypadku populacji kwalifikującej się do programu wnioskowanego w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane metaanalizowano. Porównanie z inhibitorami PCSK-9, ze względu na niezidentyfikowanie porównań pośrednich przeprowadzono poprzez porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez placebo jako wspólny komparator. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR.

Do dnia 06.07.2021, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa inklisiranu 4 randomizowane badania kliniczne porównujące inklisiran ze standardową terapią (1 w populacji pacjentów z FH oraz 3 w populacji pacjentów z ASCVD), a także 2 badania dla ewolokumabu (1 dot. populacji FH i 1 dotyczące populacji ASCVD) oraz 8 badań dla alirokumabu (3 badania dotyczące populacji FH, 4 dotyczące populacji ASCVD oraz 1 badanie dotyczące obu populacji, w którym wyróżniono subpopulacje ze względu na charakterystykę choroby). W przypadku badań dla inklisiranu, częściowo korzystano z danych nieopublikowanych, dostarczonych przez firmę Novartis. Dane te wykorzystano, aby lepiej dopasować horyzonty czasowe do horyzontów w badaniach dla technologii opcjonalnych i tym samym zwiększyć wiarygodność wyników.

Ze względu na relatywnie dużą heterogeniczność badań podjęto kroki, aby zminimalizować jej wpływ na uzyskane wyniki: w przypadku badań wyraźnie różniących się od pod względem charakterystyki, założeń lub punktów czasowych oceny zdecydowano się uwzględnić je w ramach analizy wrażliwości, tj. przedstawić warianty analizy z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia tych badań. Dodatkowo, wszelką heterogeniczność oraz jej potencjalny

wpływ na wyniki analizy opisano w oddzielnym rozdziale, a w przypadku wyników analizy bezpieczeństwa nie przedstawiano statystyk ani nie przeprowadzono porównań.

3 badania oceniające inklisiran oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego zgodnie z kryteriami Cochrane. Jedno z badań, uwzględnione w ramach analizy wrażliwości, oceniono jako mogące nieść pewne obawy co do wiarygodności. Podobnie oceniono oba badania porównujące ewolokumab ze standardową terapią oraz 4 badania porównujące alirokumab ze standardową terapią. 2 badania dla alirokumabu oceniono jako mogące nieść pewne ograniczenia jeśli chodzi o ryzyko błędu systematycznego - w przypadku obu badań obniżenie punktacji wynikało z niepełnych danych dotyczących procesu randomizacji, a w przypadku badania jednego z nich - również z powodu selekcji raportowanych wyników. Dwa badania dla alirokumabu oceniono jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego; obniżenie oceny wynikało z brakujących danych wynikowych, tj. wysokich odsetków utraty pacjentów z obserwacji, arbitralnie przyjętych na przekraczające wartość 5%.

W przypadku porównania pośredniego, w zakresie większości analizowanych punktów końcowych i porównań wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W przypadku porównania inklisiranu z ewolokumabem w populacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną uzyskano wyniki na niekorzyść inklisiranu, jednak należy mieć na uwadze heterogeniczność badań, szczególnie w zakresie horyzontu czasowego oceny (12. tyg. w przypadku badania dla ewolokumabu vs 21. tyg. w przypadku badania dla inklisiranu).

W przypadku porównań bezpośrednich inklisiranu ze standardową terapią w zakresie prawie wszystkich ocenianych punktów końcowych uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść inklisiranu (wyjątkiem jest odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <25 mg/dl, w przypadku którego obie grupy były porównywalne).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji inklisiranu, zbliżony do bezpieczeństwa innych analizowanych interwencji. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była reakcja w miejscu wstrzyknięcia, która najczęściej miała charakter łagodny i przemijający i nie prowadziła do przerwania leczenia.

## **6.2 Zidentyfikowane ograniczenia**

### **6.2.1 Ograniczenia analizy**

- Nie zidentyfikowano opracowań z zakresu efektywności praktycznej inklisiranu, co jednak nie dziwi w obliczu faktu, iż lek został zarejestrowany niedawno, a część badań klinicznych z programu badawczego ORION jest nadal w toku. Oznacza to, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby mogły być dostępne wiarygodne dane z zakresu efektywności praktycznej.

### **6.2.2 Ograniczenia dostępnych danych**

- Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (FH):

- W badaniu ORION-9 pacjenci w grupie aktywnego leczenia otrzymywali inklisiran w dawce 300 mg, a nie w zarejestrowanej dawce 284 mg, jednak firma Novartis wskazuje, iż są to dawki równoważne i stosowanie zamiennie.
- W badaniu ODYSSEY HIGH FH kryterium kwalifikacji był wyjściowy poziom LDL-C  $\geq 160$  mg/dl, co znacznie odstaje od pozostałych badań, gdzie wyjściowy zakres musiał wynosić  $\geq 100$  mg/dl lub  $\geq 70$  mg/dl, z tego względu badanie zdecydowano się uwzględnić w ramach analizy wrażliwości, tj. przedstawiono wariant z uwzględnieniem i bez uwzględnienia tego badania.
- Ze względu na heterogeniczność badań odstąpiono od przedstawiania statystyk oraz przeprowadzania porównań w zakresie bezpieczeństwa leczenia - dane zestawiono ze sobą jedynie w postaci tabelarycznej oraz opisano.
- Częściowo uwzględniono dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis. Podejście takie miało na celu lepsze dopasowanie punktów czasowych oceny z badania dla inklisiranu do tych w badaniach dla komparatora i tym samym zwiększenie wiarygodności analizy.
- W przypadku porównania inklisiranu z ewolokumabem po stronie ewolokumabu zdecydowano się uwzględnić badanie RUTHERFORD-2, w którym wyniki raportowane są jako pochodzące z 12. tygodnia analizy - ze względu na brak dłuższego horyzontu obserwacji w badaniu zdecydowano się przedstawić wyniki dla 12. tygodnia - nieuwzględnienie ww. wyników skutkowałoby brakiem możliwości przedstawienia porównania inklisiranu i ewolokumabu w tej populacji i z tego względu zdecydowano się na prezentację dostępnych danych mimo ich ograniczeń.
- Nie zidentyfikowano porównania inklisiranu z ezetymibem w monoterapii ani danych dla subpopulacji, mogących umożliwić analizę leku w populacji pacjentów nietolerujących statyn. Na użytek analizy przyjęto w takim przypadku porównanie ze standardową opieką zdefiniowaną jako wysokie dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy.
- Heterogeniczność badań określono jako znaczną, co może rzutować na wyniki analizy. Heterogeniczność oraz jej potencjalny wpływ na uzyskane wyniki analizy opisano w oddzielnym rozdziale.
- Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ASCVD):
  - Nie zidentyfikowano badań dokładnie odpowiadających kryteriom włączenia, z tego względu zdecydowano się uwzględnić w analizie badania odpowiadające szerszym kryteriom włączenia, gdyż restrykcyjne przestrzeganie kryteriów włączenia skutkowałoby brakiem włączenia jakichkolwiek badań. Takie podejście jest bardziej konserwatywne/kompleksowe i umożliwiło analizę szerszego zakresu danych.

- W części zidentyfikowanych badań (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES) włączano pacjentów w wieku  $\geq 40$  lat, co jest częściowo pokrywające się z kryteriami programu lekowego, które uwzględniają pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat. Należy mieć jednak na uwadze, iż zgodnie ze statystykami występowania zawałów serca w Polsce, średni wiek pacjentów z zawałem serca wynosi powyżej 60. roku życia (według danych pochodzących z polskiego rejestru TERCET, do którego włączano pacjentów bez ograniczenia wiekowego, częstość występowania zawału serca STEMI lub NSTEMI wyniosła odpowiednio 66 i 63 lata), w związku z czym zawężenie populacji do pacjentów powyżej 40. roku życia nie powinno negatywnie rzutować na uzyskane wyniki.
- We wszystkich uwzględnionych badaniach nie wszyscy pacjenci stosowali ezetyimb.
- W części badań dla ewolokumabu analizowano dawkę 420 mg co 4 tygodnie, podczas gdy w Polsce refundowana jest dawka 140 mg co 2 tygodnie. Badania, w których pojawia się wyłącznie dawka 420 mg co 4 tygodnie wykluczano z analizy, natomiast w przypadku badań, w których uwzględniano obie dawki, do analizy włączano jedynie grupę z dawkowaniem 140 mg co 2 tygodnie. W przypadku badania FOURIER obie dawki były analizowane łącznie, w ramach jednej grupy, jednak należy mieć na uwadze, iż ChPL ewolokumabu wskazuje na równoważność kliniczną tych dawek, a nieuwzględnienie dawki 420 mg co 4 tygodnie nie wynika z faktu odmiennego działania, a jedynie z tego, iż dawka ta nie jest objęta refundacją w ramach programu lekowego.
- W badaniu ODYSSEY CHOICE I i ODYSSEY LONG TERM w kryteriach wykluczenia pacjentów znalazł się zapis dotyczący wystąpienia zawału mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Wcześniejszy zawał miało ok. 81% w badaniu FOURIER (ostatnie 3 lata), oraz 19% w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (ostatni rok).
- Ze względu na heterogeniczność badań odstąpiono od przedstawiania statystyk oraz przeprowadzania porównań w zakresie bezpieczeństwa leczenia - dane zestawiono ze sobą jedynie w postaci tabelarycznej oraz opisano.
- Częściowo uwzględniono dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis. Podejście takie miało na celu lepsze dopasowanie punktów czasowych oceny z badania dla inkisiranu do tych w badaniach dla komparatora i tym samym zwiększenie wiarygodności analizy.
- W badaniu ODYSSEY OUTCOMES ocena wyników badania była przeprowadzona w odmiennych punktach czasowych niż w pozostałych badaniach, z tego względu zdecydowano o uwzględnieniu ww. badania w ramach analizy wrażliwości, tj. przedstawiono wariant analizy z uwzględnieniem i bez uwzględnienia tego badania.
- W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano badanie ORION-1, porównujące inkisiran ze standardową terapią. Badanie było 2. fazy i jego

podstawowym celem było porównanie ze sobą różnych dawek inklisiranu (w tym dawek niezarejestrowanych). Co więcej, w badaniu porównywano dwie grupy pacjentów, z których jedna przyjęła wyłącznie jedną dawkę inklisiranu, natomiast druga przyjęła 2 dawki. Z tego względu do analizy zdecydowano się włączyć wyłącznie wyniki dla grupy 2 dawek i wyłącznie ocenę w 180. dniu analizy, gdyż zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego po tym okresie powinna nastąpić kolejna dawka leczenia. Ze względu na heterogeniczność badania w stosunku do pozostałych badań, jego odmienną konstrukcję oraz wyraźne różnice pod względem uzyskanych wyników, badanie zdecydowano się uwzględnić w ramach analizy wrażliwości, tj. w zasadniczej części analizy przedstawiono wariant z uwzględnieniem i bez uwzględnienia tego badania, natomiast w zestawieniach wyników podsumowujących analizę, np. w dyskusji i streszczeniu, przedstawiono wyłącznie warianty bez uwzględnienia tego badania z obawy, iż zaburzałoby wiarygodność wyników. Ze względu na wcześniej opisaną niezgodność dawkowania z ChPL powyżej 180. dnia analizy odstępiono również od uwzględniania badania ORION-1 w ramach analizy bezpieczeństwa.

- W badaniu ORION-1 pacjenci w grupie aktywnego leczenia otrzymywali inklisiran w dawce 300 mg, a nie w zarejestrowanej dawce 284 mg, jednak firma Novartis wskazuje, iż są to dawki równoważne i stosowanie zamiennie.
- Heterogeniczność badań określono jako znaczną, co może rzutować na wyniki analizy. Heterogeniczność oraz jej potencjalny wpływ na uzyskane wyniki analizy opisano w oddzielnym rozdziale.

### 6.3 Wyniki innych analiz

Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych (Brandts 2021, Cordero 2020, Du 2019, Talasz 2021 i Khan 2020) wskazują, że w zakresie redukcji ryzyka istotnych klinicznie punktów końcowych (redukcja MACE) związanej ze zmniejszeniem LDLc, skorygowanej według wieku, cukrzyca, nadciśnienia i wyjściowego LDLc, wyniki badań dla inklisiranu są zgodne z wynikami badań obejmujących leczenie inhibitorami PCSK9. Analizy wykazały, że inklisiran obniża poziom LDL o 51% bez istotnych działań niepożądanych, co jest zgodne z wynikami niniejszej analizy.

Wyniki analiz HTA szkockiej agencji Scottish Medicines Agency (SMC), niderlandzkiej Zorginstituut Nederland (ZN) oraz niemieckiej Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [APD Inklisiran] opierają się na badaniach włączonych do niniejszej analizy, a ich wnioskowanie jest zgodne z wnioskowaniem płynącym z niniejszej analizy i skutkowało wydaniem pozytywnych decyzji refundacyjnych. Opinie kolejnych agencji, w tym dużych i opiniotwórczych, jak NICE czy CADTH są w przygotowaniu.

### 6.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania inklisiranu w leczeniu hipercholesterolemii wskazuje na umiarkowanie wysoką siłą dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 3 badania randomizowane dotyczące inklisiranu oraz 10 badań dla

technologii opcjonalnych, wykorzystanych na użytek porównania pośredniego. Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej.

Wszystkie trzy badania dotyczące inkisiranu stanowią porównanie tej substancji z placebo, tj. w praktyce ze standardowym postępowaniem zalecanym przez wytyczne kliniczne tj. ze statynami w najwyższych tolerowanych dawkach skojarzonych bądź nie z ezetymibem. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących inkisiran z aktualnie refundowanymi inhibitorami PCSK-9, tj. ewolokumabem i alirokumabem, jednakże zidentyfikowano badania umożliwiające przeprowadzenie porównań pośrednich.

W analizie zastosowano pierwszorzędowe punkty końcowe tj. zmiana poziomu cholesterolu LDL, które są miarami rekomendowanymi przez wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w hipercholesterolemii. Mimo iż jest to surogat, tj. zastępczy punkt końcowy, który potencjalnie ma mniejsze znaczenie niż twarde punkty końcowe, to w przypadku tego schorzenia jest to preferowana i wiarygodna miara efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest z twardymi punktami końcowymi - tj. udowodniono, iż obniżenie poziomu LDL-C poprawia dobrostan pacjentów i zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym. [Pedro-Botet 2019; Storey 2018] Ewentualny brak zaślepienia oceny efektów (prawdopodobny w przypadku części badań dla technologii opcjonalnych) nie wpływa na ryzyko błędu systematycznego.

Wszystkie badania dla inkisiranu zostały ocenione wg skali RoB2 Cochrane jako prace o niskim ryzyku błędu systematycznego. Jedynie w przypadku 4 badań dla alirokumabu obniżono punktację w zakresie ryzyka błędu systematycznego, wskutek czego dwa z nich oceniono jako niosące pewne obawy co do ryzyka popełnienia błędu systematycznego, natomiast dwa kolejne oceniono jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Brak jest odniesienia do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań klinicznych - w toku przeglądu piśmiennictwa nie odnaleziono publikacji opisujących efektywność praktyczną. Uwarunkowane jest to faktem, że inkisiran został zarejestrowany w 2021 roku, a więc minęło zbyt mało czasu, aby móc dysponować wiarygodnymi danymi z zakresu skuteczności w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej.

Ze względu na wspomniane ograniczenia siła dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższych tabelach (oddzielnie dla populacji z rodzinną hipercholesterolemią i z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej).

Tab. 58. Ocena siły dowodów w skali GRADE - FH.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
<b>Inklisiran vs standardowa terapia</b>											
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=242	N=240	WMD=-50,50 (95% CI: -54,85; -46,15)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=242	N=240	WMD=-47,90 (95% CI: -53,52; -42,28)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=242	N=240	WMD=-71,60 (95% CI: -78,31; -64,89)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=242	N=240	WMD=-68,90 (95% CI: -77,14; -60,66)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	99/242	3/240	OR=54,69 (95% CI: 17,02; 175,73) RD=39,66 (95% CI: 33,31; 46,01)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów osiągających redukcję poziomu LDL o co najmniej 50%											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	92/242	2/240	OR=72,99 (95% CI: 17,72; 300,67) RD=37,18 (95% CI: 30,96; 43,41)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
<b>Inklisiran vs ewolokumab</b>											
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Istotne ograniczenia	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=242 (INC)	N=240 (INC)	WMD=8,80 (95% CI: 1,39; 16,21)	Krytyczna (9)	⊕⊕○○

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Inkizirán vs alirokumab							N=110 (EVO)	N=54 (EVO)			
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Istotne ograniczenia	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=242 (INC) N=110 (EVO)	N=240 (INC) N=54 (EVO)	WMD=21,20 (95% CI: 9,44; 32,96)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
Inkizirán vs alirokumab											
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
4 (RCT)*	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=242 (INC) N=759 (ALI)	N=240 (INC) N=389 (ALI)	WMD=7,20 (95% CI: -0,46; 14,86)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej											
2 (RCT)*	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=242 (INC) N=322 (ALI)	N=240 (INC) N=163 (ALI)	WMD=3,90 (95% CI: -4,88; 12,68)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○

\* Wariant bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH o znacznie wyższym wyjściowym poziomie LDL-C.

**Tab. 59. Ocena siły dowodów w skali GRADE - ASCVD.**

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Inkizirán vs standardowa terapia											
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=1591	N=1587	WMD=-57,45 (95% CI: -63,52; -51,38)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕



Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=1591	N=1587	WMD=0,45 (95% CI: -4,65; 5,55)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=1591	N=1587	WMD=-57,47 (95% CI: -62,71; -52,23)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=1591	N=1587	WMD=-52,97 (95% CI: -55,23; -50,71)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów osiagających poziom LDL-C <70 mg/dl											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	1145/1591	223/1587	OR=15,81 (95% CI: 13,21; 18,92) RD=58 (95% CI: 55; 61)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów osiagających redukcję poziomu LDL o co najmniej 50%											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	921/1591	34/1587	OR=62,96 (95% CI: 44,15; 89,77) RD=56 (95% CI: 53; 58)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Inklisiran vs ewolokumab											
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
3 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=1591 (INC) N=12964 (EVO)	N=1587 (INC) N=12954 (EVO)	WMD=3,55 (95% CI: -2,55; 9,65)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
3 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=1591 (INC) N=12964 (EVO)	N=1587 (INC) N=12954 (EVO)	WMD=-0,47 (95% CI: -5,77; 4,83)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Inklisiran vs alirokumab											
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
7 (RCT)*	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=1591 (INC) N=10510 (ALI)	N=1587 (INC) N=9894 (ALI)	WMD=0,06 (95% CI: -7,18; 7,30)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości początkowej											
3 (RCT)	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=1591 (INC) N=1530 (ALI)	N=1587 (INC) N=780 (ALI)	WMD=0,45 (95% CI: -4,65; 5,55)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości początkowej											
5 (RCT)*	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	N=1591 (INC) N=1832 (ALI)	N=1587 (INC) N=988 (ALI)	WMD=1,01 (95% CI: -16,60; 18,62)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

\* Wariant z uwzględnieniem badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie czasowym (4 miesiące).

## 7 Wnioski

Podsumowując, inklisiran stanowi skuteczną i bezpieczną opcję leczenia pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej: zarówno z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jak i z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Wykazano wyższość inklisiranu nad standardowo stosowaną terapią, składającą się ze statyny w maksymalnej tolerowanej dawce z ezetymibem lub bez, a także porównywalność w stosunku do aktualnie refundowanych inhibitorów PCSK-9, tj. alirokumabu i ewolokumabu. Analiza subpopulacji ze względu na tolerancję statyn lub jej brak (i tym samym stosowanie ich bądź nie) w odniesieniu do standardowej terapii (w przypadku pacjentów tolerujących statyny: statyna z ezetymibem lub bez; w przypadku pacjentów nietolerujących statyn: ezetymib) również wykazała wyższość inklisiranu nad standardowym leczeniem.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że inklisiran jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem, o profilu bezpieczeństwa zbliżonym do innych substancji stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały reakcje w miejscu iniekcji, jednak w przeważającej większości miały one charakter łagodny, przemijający i nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia. Co więcej, stosowanie inklisiranu wiązało się z niższymi odsetkami zdarzeń sercowo-naczyniowych (poświęcono temu zagadnieniu opracowanie wtórne Cordero 2020) niż standardowa terapia, co może świadczyć o tym, iż stosowanie inklisiranu, poprzez udowodnione obniżanie poziomu LDL-C, wpływa na obniżenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 06.07.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS [Supplementary Concept]	53
#2	ALN-PCS [Text Word]	54
#3	ALN-PCSsc [Text Word]	3
#4	Inclisiran [Text Word]	111
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	134
#6	Alirocumab [Supplementary Concept]	438
#7	Alirocumab [Text Word]	731
#8	SAR236553 [Text Word]	20
#9	SAR-236553 [Text Word]	2
#10	REGN-727 [Text Word]	3
#11	REGN727 [Text Word]	24
#12	Praluent [Text Word]	41
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	743
#14	Evolocumab [Supplementary Concept]	465
#15	Evolocumab [Text Word]	808
#16	AMG-145 [Text Word]	33
#17	AMG 145 [Text Word]	33
#18	Repatha [Text Word]	33
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	819
#20	#5 OR #13 OR #19	1246
#21	randomized controlled trial [pt]	538 018
#22	controlled clinical trial [pt]	627 422
#23	randomized [tiab]	571 550
#24	placebo [tiab]	225 660
#25	clinical trials as topic [mesh: noexp]	360 259
#26	randomly [tiab]	361 749
#27	trial [ti]	242 933
#28	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1 467 884
#29	animals [mh] NOT humans [mh]	4 856 894
#30	#28 NOT #29	1 357 607
#31	#20 AND #30	512

**Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS	1
#2	ALN-PCSc	10
#3	Inclisiran	48
#4	#1 OR #2 OR #3	54
#5	Alirocumab	383
#6	SAR236553	63
#7	SAR-236553	1
#8	REGN-727	2
#9	REGN727	63
#10	Praluent	12
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	403
#12	Evolocumab	371
#13	AMG-145	100
#14	AMG 145	122
#15	Repatha	17
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	424
#17	#4 OR #11 OR #16	841

**Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'inclisiran'/exp OR 'inclisiran'	290
#2	'alirocumab'/exp OR 'alirocumab'	2038
#3	'evolocumab'/exp OR 'evolocumab'	2325
#4	#1 OR #2 OR #3	3185
#5	#4 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND [embase]/lim	337

## Identyfikacja badań efektywności praktycznej

**Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS [Supplementary Concept]	53
#2	ALN-PCS [Text Word]	54
#3	ALN-PCSc [Text Word]	3

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	Inclisiran [Text Word]	111
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	134

**Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS	1
#2	ALN-PCSc	10
#3	Inclisiran	48
#4	#1 OR #2 OR #3	54

**Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'inclisiran'/exp OR 'inclisiran'	290

## Identyfikacja opracowań wtórnych

**Tab. 66. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS [Supplementary Concept]	53
#2	ALN-PCS [Text Word]	54
#3	ALN-PCSc [Text Word]	3
#4	Inclisiran [Text Word]	111
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	134

**Tab. 67. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS	1
#2	ALN-PCSc	10
#3	Inclisiran	48
#4	#1 OR #2 OR #3	54

Tab. 68. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 06.07.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'inclisiran'/exp OR 'inclisiran'	290

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

### Badania pierwotne

### Hipercholesterolemia rodzinna

Tab. 69. Badania włączone do analizy - opracowania pierwotne - hipercholesterolemia rodzinna.

Nazwa/kod badania	Identyfikator NCT	Zidentyfikowane publikacje	
		Kod publikacji	Referencja
<b>Inklisiran vs standardowa terapia</b>			
ORION-9	NCT03399370	Raal 2020a	Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wjngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Apr 16;382(16):1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32197277.
		Raal 2020b	Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner TA, Koenig W, Wright RS, Wjngaard PL, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Landmesser U, Kastelein JJ. Inclisiran reduces LDL-cholesterol independent of genotype in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia. <i>Atherosclerosis</i> (2020) 315 (e7-e8).
<b>Alirokumab vs standardowa terapia</b>			
ODYSSEY HIGH FH	NCT01617655	Ginsberg 2016	Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. 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 Oct;30(5):473-483. doi: 10.1007/s10557-016-6685-y. PMID: 27618825; PMCID: PMC5055560.
ODYSSEY FH I ODYSSEY FH II	NCT01623115 NCT01709500	Kastelein 2015	Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. <i>Eur Heart J.</i> 2015 Nov 14;36(43):2996-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehv370. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26330422; PMCID: PMC4644253.
ODYSSEY LONG TERM	NCT01507831	Robinson 2015	Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773378.
<b>Evolokumab vs standardowa terapia</b>			
RUTHERFORD-2	NCT01763918	Raal 2015	Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet.</i> 2015 Jan 24;385(9965):331-40. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25282519.



## Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tab. 70. Badania włączone do analizy - opracowania pierwotne - wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe.

Nazwa/kod badania	Identyfikator NCT	Zidentyfikowane publikacje	
		Kod publikacji	Referencja
<b>Inklisiran vs standardowa terapia</b>			
ORION-1	NCT02597127	Ray 2017	Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wjngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Apr 13;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28306389.
ORION-10 ORION-11	NCT03399370 NCT03400800	Cordero 2020	Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Castellano JM, Seijas-Amigo J, Núñez J, Zuazola P, González-Juanatey JR, Badimon JJ. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. <i>Atherosclerosis.</i> 2020 Nov;313:76-80. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.021. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33032236.
		Ray 2020	Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wjngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.
		Ray 2020a	Ray KK, Kallend D, Leiter L. Effect of inclisiran on LDL-C reduction across different background lipid lowering treatments: analyses from ORION-11, <i>JACC</i> March 24, 2020 Volume 75, Issue 11.
		Ray 2020b	Ray KK, Wright S, Kallend D. Inclisiran and cardiovascular outcomes: analyses from ORION-11, <i>JACC</i> March 24, 2020 Volume 75, Issue 11.
		Ray 2021	Ray KK, Conde LG, Gunn LH, Raal F, Wright RS, Gosselin NH, Bonnefois G, Smith PF, Leiter LA, Koenig W, Schwartz GS, Kallend DG, Landmesser U. Estimated Cardiovascular Benefits Of Inclisiran In Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2021 77:18 Supplement 1 (1462-).
<b>Alirokumab vs standardowa terapia</b>			
ODYSSEY CHOICE I	NCT01926782	Roth 2016	Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Manvelian G, Zhao J, Baccara-Dinet MT, Rader DJ; ODYSSEY CHOICE I investigators. 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 Nov;254:254-262. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.043. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27639753.
		Roth 2020	Roth EM, Kastelein JJP, Cannon CP, Farnier M, McKenney JM, DiCioccio AT, Brunet A, Manvelian G, Sasiela WJ, Baccara-Dinet MT, Zhao J, Robinson JG. Pharmacodynamic relationship between PCSK9, alirocumab, and LDL-C lowering in the ODYSSEY CHOICE I trial. <i>J Clin Lipidol.</i> 2020 Sep-Oct;14(5):707-719. doi: 10.1016/j.jacl.2020.07.009. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32928709.
ODYSSEY COMBO I	NCT01644175	Kereiakes 2015	Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. 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 Jun;169(6):906-915.e13. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.004. Epub 2015 Mar 13. PMID: 26027630.
ODYSSEY KT	NCT02289963	Koh 2017	"Koh KK, Nam CW, Chao T-H, Liu M-E, Wu C-J, Kim D-S, Kim C-J, Li I, Li J, Baccara-Dinet MT et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South Korea and Taiwan (ODYSSEY KT). <i>Journal of clinical lipidology.</i> 2017.
		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. doi: 10.1016/j.jacl.2017.09.007. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29153823.

Nazwa/kod badania	Identyfikator NCT	Zidentyfikowane publikacje	
		Kod publikacji	Referencja
ODYSSEY LONG TERM	NCT01507831	Robinson 2015	Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773378.
ODYSSEY OUTCOMES	NCT01663402	Diaz 2020	Diaz R, Li QH, Bhatt DL, Bittner VA, Baccara-Dinet MT, Goodman SG, Jukema JW, Kimura T, Parkhomenko A, Pordy R, Reiner Ž, Roe MT, Szarek M, Tse HF, White HD, Zahger D, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2020 Jul 27;2047487320941987. doi: 10.1177/2047487320941987. Epub ahead of print. PMID: 32718237.
		Schwartz 2018	Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403574.
<b>Evolokumab vs standardowa terapia</b>			
FOURIER	NCT01764633	Mach 2017	Mach F, Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wasserman SM, Scott R, Sever P, Pedersen T. Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk, the FOURIER trial. <i>Kardiovaskuläre medizin</i> ; 2017; 20; 5: S115-.
		Mikhail 2017	Mikhail N. Effects of Evolocumab on Cardiovascular Events. <i>Curr Cardiol Rev</i> . 2017;13(4):319-324. doi: 10.2174/1573403X13666170918165713. PMID: 28925859; PMCID: PMC5730965.
		Sabatine 2017a	Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. <i>N Engl J Med</i> . 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304224.
		Sabatine 2017b	Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2017; online. Heart: 1-10.
			Reduction in total cardiovascular events with the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with cardiovascular disease in the FOURIER trial. <i>Circulation</i> . 2017. Conference: Resuscitation Science Symposium, ReSS 2017. United States. 136. Supplement 1.

## Opracowania wtórne

Kod publikacji	Referencja
Cordero 2020	Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Castellano JM, Seijas-Amigo J, Núñez J, Zuazola P, González-Juanatey JR, Badimon JJ. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. <i>Atherosclerosis</i> . 2020 Nov;313:76-80. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.021. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33032236.
Khan 2020	Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. <i>Am J Cardiol</i> . 2020 Nov 1;134:69-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32892993.
Brandts 2021	Brandts J, Dharmayat KI, Vallejo-Vaz AJ, Azar Sharabiani MT, Jones R, Kastelein JJP, Raal FJ, Ray KK. A meta-analysis of medications directed against PCSK9 in familial hypercholesterolemia. <i>Atherosclerosis</i> . 2021 May;325:46-56. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.042. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33901739.

Du 2019	Du H, Li X, Su N. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. <i>Heart</i> 2019;0:1- 11. doi:10.1136/heartjnl-2019-314763.
Talasaz 2021	Talasaz AH, Ho AC, Bhatt F, Meta-analysis of clinical outcomes of PCSK9 modulators in patients with established ASCVD, <i>Pharmacotherapy</i> . 2021;41:1009- 1023.

# Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

## Badania pierwotne

### Hipercholesterolemia rodzinna

Tab. 71. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne - hipercholesterolemia rodzinna.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
APPRISE	Calcaterra 2017	Calcaterra I, Jossa F, Marotta G, Gentile M, Di Minno MN, De Simone B, Mallardo V, Rubba P. Alirocumab in high cardiovascular risk patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: efficacy and safety in lipid lowering levels. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases. Conference: 30th national congress of the Italian society for the study of atherosclerosis, SISA 2016. Italy. Conference start: 20161120. Conference end: 20161122. 2017; 27; 1; e11-e12.	faza przedłużona - brak grupy kontrolnej, wszyscy pacjenci otrzymywali alirocumab
ODYSSEY FH	Kastelein 2014	Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, Gipe DA, Baccara-Dinet MT. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. Cardiovasc Drugs Ther. 2014 Jun;28(3):281-9. doi: 10.1007/s10557-014-6523-z. PMID: 24842558; PMCID: PMC4074463.	brak danych wynikowych; opis projektu badania
ODYSSEY FH I, FH II, LONG TERM, HIGH FH	Ginsberg 2019	Ginsberg HN, Tuomilehto J, Hovingh GK, Cariou B, Santos RD, Brown AS, Sanganalath SK, Koren A, Thompson D, Raal FJ. Impact of Age on the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Cardiovasc Drugs Ther. 2019 Feb;33(1):69-76. doi: 10.1007/s10557-019-06852-6. PMID: 30734207; PMCID: PMC6433806.	analiza post hoc dotycząca 3 badań; wpływ wieku na efektywność alirocumabu
ODYSSEY FH I, FH II, LONG TERM, HIGH FH	Kastelein 2016	Kastelein JJ, Krempf M, Raal F, Valcheva V, Guillonnet S, Iorga SR, Bruckert E. Treatment effect of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia with baseline low-density lipoprotein cholesterol levels >130 mg/dl receiving high intensity statin. Circulation; 2016; 134.	opracowanie wtórne - połączone dane z 4 badań
ODYSSEY FH I, FH II, LONG TERM, HIGH FH	Kastelein 2017	Kastelein JJ, Hovingh GK, Langslet G, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Chaudhari U, Zhao J, Minini P, Farnier M. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017 Jan-Feb;11(1):195-203.e4. doi: 10.1016/j.jacl.2016.12.004. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28391886.	opracowanie wtórne - połączone dane z 4 badań
ODYSSEY HoFH	Blom 2020	Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charng MJ, Pordy R, Donahue S, Ali S, Dong Y, Khilla N, Banerjee P, Baccara-Dinet M, Rosenson RS. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. J Am Coll Cardiol. 2020 Jul 14;76(2):131-142. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.027. PMID: 32646561.	badanie dotyczy postaci homozygotycznej
ODYSSEY Open-Label Extension study	Blom 2019	Blom DJ, Breedt J, Burgess LJ, Ebrahim IO, Ellis G, Soma P, van der Walt E, Naidoo P, van Tonder A, Raal FJ. Long-term safety and efficacy of alirocumab in South African patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY Open-Label Extension study. Cardiovasc J Afr. 2019 Sep/Oct 23;30(5):279-284. doi: 10.5830/CVJA-2019-039. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31512717.	brak dostępu do publikacji

ODYSSEY Open-Label Extension study	Dufour 2017	Dufour R, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Hovingh GK, Qing Z, Yang F, Andisik M, Torri A, Pardy R, Gipe DA. Open-label therapy with alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Results from three years of treatment. <i>Int J Cardiol.</i> 2017 Feb 1;228:754-760. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.046. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27886619.	faza przedłużona - brak grupy kontrolnej, wszyscy pacjenci otrzymywali alirocumab
ODYSSEY Open-Label Extension study	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. <i>J Clin Lipidol.</i> 2019 Jan-Feb;13(1):138-147. doi: 10.1016/j.jacl.2018.11.007. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30591415.	faza przedłużona - brak grupy kontrolnej, wszyscy pacjenci otrzymywali alirocumab
ODYSSEY Open-Label Extension study	Farnier 2017	Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet M, Din-Bell C, Manvelian G, Guyton J. Durability of alirocumab effect: data from an open-label extension to the ODYSSEY program for patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. <i>Journal of clinical lipidology. Conference: 2017 annual scientific sessions of the national lipid association. United states.</i> 2017; 11; 3. <i>Cystic Fibrosis and Genetic Disorders</i> ; 840.	faza przedłużona - brak grupy kontrolnej, wszyscy pacjenci otrzymywali alirocumab
ODYSSEY Open-Label Extension study	Farnier 2017	Farnier M, Guyton J, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet M, Din-Bell C, Manvelian G, Hovingh GK. On-treatment LDL-C levels when alirocumab dose is decreased from 150 to 75 mg every 2 weeks in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: results from odyssey OLE SO: <i>Journal of the american college of cardiology. Conference: 66th annual scientific session of the american college of cardiology and i2 summit: innovation in intervention, ACC; 2017; 17. United States.</i> 69; 11 Supplement 1; <i>Cystic Fibrosis and Genetic Disorders</i> ; 1711.	faza przedłużona - brak grupy kontrolnej, wszyscy pacjenci otrzymywali alirocumab
ODYSSEY Open-Label Extension study	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. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.036. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30293878.	faza przedłużona - brak grupy kontrolnej, wszyscy pacjenci otrzymywali alirocumab
ODYSSEY Open-Label Extension study	Glueck 2018	Glueck CJ, Brown A, Goldberg AC, McKenney JM, Kantaros L, Stewart J, Elassal 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. doi: 10.1016/j.jacl.2018.01.013. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29525445.	faza przedłużona - brak grupy kontrolnej, wszyscy pacjenci otrzymywali alirocumab
ODYSSEY Open-Label Extension study	Guyton 2017	Guyton JR, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet M, Din-Bell C, Manvelian G, Farnier M. Alirocumab treatment in a real world setting: safety update from an open-label treatment extension to the odyssey program for patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. <i>Journal of the american college of cardiology. Conference: 66th annual scientific session of the american college of cardiology and i2 summit: innovation in intervention, ACC; 2017; 17. United States.</i> 69; 11 Supplement 1; <i>Cystic Fibrosis and Genetic Disorders</i> ; 1660.	brak dostępu do publikacji
ODYSSEY Open-Label Extension study	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. doi: 10.1016/j.jacl.2018.08.011. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30287210.	faza przedłużona - brak grupy kontrolnej, wszyscy pacjenci otrzymywali alirocumab
ODYSSEY Open-Label Extension study	Farnier 2017	High level of adherence to alirocumab and concomitant background treatments for patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the ODYSSEY open-label extension study Farnier M.A., Hovingh G.K., Langslet G., Dufour R., Baccara-Dinet M.T., Din-Bell C., Manvelian G., Guyton J.R. <i>Circulation</i> (2017) 136 Supplement 1. Date of Publication: 1 Nov 2017	faza przedłużona - brak grupy kontrolnej, wszyscy pacjenci otrzymywali alirocumab

ODYSSEY Open-Label Extension study	Hovingh 2016	Alirocumab dosing in a real world setting: Data from an open-label treatment extension to the odyssey program for patients with heterozygous familial hypercholesterolemia Hovingh G.K., Guyton J.R., Langslet G., Dufour R., Baccara-Dinet M.T., Din-Bell C., Manvelian G., Farnier M.A. Circulation (2016) 134 Supplement 1. Date of Publication: 1 Nov 2016	faza przedłużona - brak grupy kontrolnej, wszyscy pacjenci otrzymywali alirocumab
OSLER	Hovingh 2016	Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, Stefanutti C, Descamps O, Masana L, Lira A, Bridges I, Somaratne R, Sullivan D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. European heart journal. 2016; 37. Cystic Fibrosis and Genetic Disorders; 343-	pacjenci, którzy ukończyli inne badania, ponownie randomizowani
OSLER	Koren 2013	Koren MJ, Giugliano RP, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Scott R, Somaratne R, Nelson P et al. Randomized comparison of the safety, tolerability, and efficacy of long-term administration of AMG 145 versus standard of care in 1104 patients: 52-week results from the OSLER study. Circulation; 2013; 128; 24. Cystic Fibrosis and Genetic Disorders; 2717-2718.	pacjenci, którzy ukończyli inne badania, ponownie randomizowani
OSLER-1 OSLER-2	Hovingh 2017	Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, Stefanutti C, Descamps O, Masana L, Lira A, Bridges I, Coll B, Sullivan D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017 Nov-Dec;11(6):1448-1457. doi: 10.1016/j.jacl.2017.09.003. Epub 2017 Sep 22. PMID: 29066265.	pacjenci, którzy ukończyli inne badania, ponownie randomizowani
RUTHERFORD	Raal 2012	Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. Circulation. 2012 Nov 13;126(20):2408-17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144055. Epub 2012 Nov 5. PMID: 23129602.	w badaniu uwzględniono wyłącznie dawkę ewolokumabu 420 mg Q4W, która jest nierefundowana w warunkach polskich
Stein 2012	Stein 2012	Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, Wu R, Pordy R. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 7;380(9836):29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60771-5. Epub 2012 May 26. PMID: 22633824.	badanie o horyzoncie 12. tygodni - niemal dwukrotnie krótszym niż najwcześniejsze dane dostępne dla inkłisiranu
TAUSSIG	Raal 2017	Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, Couture P, Soran H, Watts GF, Kurtz C et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. The lancet diabetes and endocrinology 2017.	badanie dotyczy postaci homozygotycznej
TESLA	Raal 2014	Raal F, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA. Trial evaluating evolocumab, a PCSK9 antibody, in patients with homozygous FH (TESLA): results of the randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis. 2014; 235; 2; Cystic Fibrosis and Genetic Disorders; e12.	badanie dotyczy postaci homozygotycznej
TESLA Part B	Raal 2014	Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial; Lancet; 2014; Epub ahead of print.	badanie dotyczy postaci homozygotycznej
TESLA Part B	Raal 2015	Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):341-50. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25282520.	badanie dotyczy postaci homozygotycznej

	Defesche 2017	Defesche JC, Stefanutti C, Langslet G, Hopkins PN, Seiz W, Baccara-Dinet MT, Hamon SC, Banerjee P, Kastelein JJP. Efficacy of alirocumab in 1191 patients with a wide spectrum of mutations in genes causative for familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017 Nov-Dec; 11(6):1338-1346.e7. doi: 10.1016/j.jacl.2017.08.016. Epub 2017 Sep 4. Erratum in: J Clin Lipidol. 2020 Sep - Oct;14(5):742. PMID: 28964736.	brak ocenianych punktów końcowych: badanie dotyczyło wpływu genotypu na skuteczność leczenia alirokumabem
	Hartgers 2018	Hartgers ML, Defesche JC, Langslet G, Hopkins PN, Kastelein JJP, Baccara-Dinet MT, Seiz W, Hamon S, Banerjee P, Stefanutti C. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2018 Mar-Apr; 12(2):390-396.e8. doi: 10.1016/j.jacl.2017.12.008. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29396260.	brak ocenianych punktów końcowych: badanie dotyczyło wpływu genotypu na skuteczność leczenia alirokumabem
	Hopkins 2019	Hopkins PN, Krempf M, Bruckert E, Donahue S, Yang F, Zhang Y, DiCioccio AT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of alirocumab in patients with familial hypercholesterolemia associated with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gain-of-function or apolipoprotein B loss-of-function mutations. J Clin Lipidol. 2019 Nov-Dec; 13(6):970-978. doi: 10.1016/j.jacl.2019.10.007. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31767518.	brak grupy kontrolnej, badanie dotyczy farmakokinetyki i farmakodynamiki
	Krempf 2015	Krempf M, Bergeron J, Ellassal J, Minini P, Miller K, Kastelein JJP. Efficacy of alirocumab according to background statin intensity and other lipid-lowering therapy in heterozygous familial hypercholesterolemia or high CV risk populations: phase 3 sub-group analyses. Atherosclerosis; 2015; 241; 1; Cystic Fibrosis and Genetic Disorders; e21.	opracowanie wtórne: połączone dane z 6 badań
	Raal 2014	Raal F, Nelson P, Langslet G, Basart DCG, Civeira F, Lopez-Miranda J, Blom D, Masana L, Eriksson M, Tomlinson B. Safety, tolerability, and efficacy of long-term administration of monthly AMG 145 in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia	po 12. tygodniach badania RUTHERFORD pacjentów skrzyżowano
	Stein 2013	Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2013 Nov 5; 128(19):2113-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24014831.	badanie dotyczy postaci homozygotycznej
	Ginsberg 2019	Impact of Age on the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy	badanie dotyczy wpływu wieku pacjentów na efektywność alirokumabu
	Ginsberg 2019	Impact of age on the efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2017; Conference: Resuscitation Science Symposium, ReSS 2017. United States. 136	badanie dotyczy wpływu wieku pacjentów na efektywność alirokumabu

## Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

**Tab. 72. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne - wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe.**

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	Habibinejad 2016	Habibinejad H, Khosrokhavar F. The effects of alirocumab on LDL cholesterol in patients receiving statins. Canadian journal of cardiology; 2016; 32; 10; S122-.	abstrakt konferencyjny, brak danych dotyczących badania oraz wyników
	Hamilton 2017	Hamilton P. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. Annals of clinical biochemistry. 2017; 54; 4; Stroke: 511.	komentarz dotyczący badania FOURIER

	Jackson 2017	Jackson E, Eagle KA. 2017 - Evolocumab reduced CV events in patients with atherosclerotic CV disease taking high- or moderate-intensity statins; ACP journal club; 2017; 167; 2; 6-6.	komentarz dotyczący badania FOURIER
	Kempf 2020	Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Associated With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Gain-of-Function or Apolipoprotein B Loss-of-Function Mutations Krempf M., Hopkins P.N., Bruckert E., Lee S., Donahue S. American Journal of Cardiology (2020) 125:6 (880-886). Date of Publication: 15 Mar 2020	niezgodna populacja: potwierdzone zmiany w genach jako skutek hipercholesterolemii rodzinnej
	Koren 2014	Koren MJ, Kerejakes D, Pourfarzib R, Winegar D, Banerjee P, Hamon S, Hanotin C, McKenney JM. Effects of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, on lipoprotein particle concentrations determined by nuclear magnetic resonance: substudy of a randomized double-blind phase II clinical trial. Journal of the American College of Cardiology. 2014; 63; 12 SUPPL. 1; A1373.	w badaniu stosowano umiarkowane dawki atorwastatyny (10-40 mg)
	Naci 2017	Naci H, Mehra MR. Evolocumab in patients with cardiovascular disease. New England Journal of Medicine; 2017; 376; 8; Stroke; 78-786.	korespondencja ws. FOURIER
	Nunes 2017	Nunes JPL. Evolocumab in patients with cardiovascular disease. New England Journal of Medicine. 2017; 376; 8; Stroke; 787.	komentarz dotyczący badania FOURIER
	Okada 2020	Early Initiation of Evolocumab Markedly Reduces Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels After Myocardial Infarction Okada T., Doi M., Miyoshi T., Nosaka K., Taya S., Yamamoto K., Sakamoto A., Ugawa S., Tsushima R., Ito H. JACC: Cardiovascular Interventions (2020) 13:24 (2944-2946). Date of Publication: 28 Dec 2020.	brak dostępu do publikacji
	Pedersen 2017a	Pedersen TR, Giullano RP, Sever P, Keech A, Wasserman SM, Honarpour N. The further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibitor in subjects with elevated risk (FOURIER) trial: effect of evolocumab on cerebrovascular disease. European Stroke Journal; 2017; 2; Suppl 1; Stroke; 485.	zdublowana populacja Pedersen 2017
	Redberg 2017	Redberg RF, Prasad V. Evolocumab in patients with cardiovascular disease. New England Journal of Medicine; 2017; 376; 8. Stroke; 786-787.	komentarz dotyczący badania FOURIER
	Sabatine 2015	Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. New England Journal of Medicine. 2015; 372; 16; Heart; 1500-1509.	dot. OSLER 1 i OSLER 2, niewłączone ze względu na niewłączenie badań OSLER
	Sinnaeve 2019	Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla D, Alings M, Bittner VA, Bhatt DL, Chiang C-E, Diaz R, Dorobantu M, Goodman SG et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes in older patients after an acute coronary syndrome: an odyssey outcomes trial analysis. Circulation; 2019; 140.	brak dostępu do publikacji
ALTAIR	Otake 2019	Otake H, Sugizaki Y, Toba T, Nagano Y, Tsukiyama Y, Yanaka KI, Yamamoto H, Nagasawa A, Onishi H, Takeshige R, Nakano S, Matsuoka Y, Tanimura K, Kawamori H, Shinke T, Hirata KI. Efficacy of alirocumab for reducing plaque vulnerability: Study protocol for ALTAIR, a randomized controlled trial in Japanese patients with coronary artery disease receiving rosuvastatin. J Cardiol. 2019 Mar; 73(3):228-232. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.11.012. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30579806.	stosowana niska dawka rosuvastatyny: 10 mg
ANITSCHKOW	Stiekema 2019	Stiekema LCA, Stroes ESG, Verweij SL, Kassahun H, Chen L, Wasserman SM, Sabatine MS, Mani V, Fayad ZA. Persistent arterial wall inflammation in patients with elevated lipoprotein(a) despite strong low-density lipoprotein cholesterol reduction by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody treatment. Eur Heart J. 2019 Sep 1; 40(33):2775-2781. doi: 10.1093/eurheartj/ehy862. PMID: 30561610; PMCID: PMC6933872.	niewłaściwa populacja



DESCARTES	Blom 2014	Blom DJ, Djedjos CS, Tsirtsonis K, Wasserman SM, Scott R, Roth E. Effects of evolocumab treatment on serum adrenal and gonadal hormone levels: results from the 52-week, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled descartes study. <i>Circulation</i> ; 2014; 130.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
DESCARTES	Blom 2015	Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, Bridges I, Wasserman SM, Scott R, Roth E. Effects of Evolocumab on Vitamin E and Steroid Hormone Levels: Results From the 52-Week, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled DESCARTES Study. <i>Circ Res</i> . 2015 Sep 25;117(8):731-41. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307071. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26228031.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
DESCARTES	Blom 2015	Blom D, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Wasserman S, Scott R, Roth E. Effects of evolocumab (AMG 145) treatment on vitamin e levels: results from the 52-week phase 3 double-blind, randomized, placebo-controlled DESCARTES study. <i>Journal of the american college of cardiology</i> . 2015; 65; 10 SUPPL. 1; A1367.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
DESCARTES	Blom 2015	Blom D, Djedjos CS, Tsirtsonis K, Wasserman SM, Scott R, Roth E. Effects of evolocumab (AMG 145) on vitamin-and serum adrenal and gonadal hormone levels; results from the 52-week, phase 3, double-blind, randomized, placebo controlled descartes study. <i>Atherosclerosis</i> . 2015; 241; 1; e67.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
DESCARTES	Toth 2017	Toth PP, Sattar N, Blom D, Martin S, Jones S, Monsalvo ML, Elliott M, Somaratne R, Preiss D. Impact of evolocumab therapy in patients with discordance between LDL-C and LDL-P. <i>Journal of the american college of cardiology</i> . 2017; 69; 11; 1718-.	subpopulacja niestanowiąca przedmiotu niniejszej analizy
DESCARTES	Toth 2018	Toth PP, Sattar N, Blom DJ, Martin SS, Jones SR, Monsalvo ML, Elliott M, Davis M, Somaratne R, Preiss D. Effect of Evolocumab on Lipoprotein Particles. <i>Am J Cardiol</i> . 2018 Feb 1; 121(3):308-314. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.10.028. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29221604.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
DESCARTES	Blom 2014	Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. <i>N Engl J Med</i> . 2014 May 8; 370(19):1809-19. doi: 10.1056/NEJMoa1316222. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24678979.	w badaniu uwzględniono wyłącznie dawkę ewolokumabu 420 mg Q4W, która nie jest obecnie refundowana w warunkach polskich
DESCARTES	Blom 2016	"Blom DJ, Koren MJ, Roth E, Monsalvo ML, Djedjos CS, Nelson P, Elliott M, Wasserman SM, Ballantyne CM, Holman RR. Evaluation of the efficacy, safety and glycaemic effects of evolocumab (AMG 145) in hypercholesterolaemic patients stratified by glycaemic status and metabolic syndrome. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> ; 2016.	w badaniu uwzględniono wyłącznie dawkę ewolokumabu 420 mg Q4W, która nie jest obecnie refundowana w warunkach polskich
DESCARTES	Blom 2017	Blom DJ, Koren MJ, Roth E, Monsalvo ML, Djedjos CS, Nelson P, Elliott M, Wasserman SM, Ballantyne CM, Holman RR. Evaluation of the efficacy, safety and glycaemic effects of evolocumab (AMG 145) in hypercholesterolaemic patients stratified by glycaemic status and metabolic syndrome. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2017 Jan; 19(1):98-107. doi: 10.1111/dom.12788. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27619750.	w badaniu uwzględniono wyłącznie dawkę ewolokumabu 420 mg Q4W, która nie jest obecnie refundowana w warunkach polskich
EVACS	Leucker 2020	Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, Lai H, Schindler TH, Latina J, Schulman SP, Gerstenblith G. Effect of evolocumab on atherogenic lipoproteins during the peri- And early postinfarction period: A placebo-controlled, randomized trial. <i>Circulation (2020)</i> 142:4 (419-421). Date of Publication: 28 Jul 2020.	subpopulacja pacjentów z zawałem serca typu 1 bez uniesienia odcinka ST, badanie rekrutuje uczestników

EVOPACS	Koskinas 2018	Koskinas KC, Windecker S, Buhayer A, Gencer B, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Muller O, Matter CM, Räber L, Heg D, Mach F; EVOPACS Investigators. Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial. <i>Clin Cardiol</i> . 2018 Dec;41(12):1513-1520. doi: 10.1002/clc.23112. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30421481; PMCID: PMC6490138.	evolokumab wprowadzony w szpitalnej fazie ostrego zespołu wieńcowego; ok. 80% pacjentów nie przyjmowało wcześniej statyn
EVOPACS	Koskinas 2019	Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, Muller O, Häner J, Gencer B, Crljenica C, Amini P, Deckarm O, Iglesias JF, Räber L, Heg D, Mach F. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019 Nov 19;74(20):2452-2462. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.010. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479722.	evolokumab rozpoczęty w szpitalnej fazie ostrego zespołu wieńcowego; ok. 80% pacjentów nie przyjmowało wcześniej statyn
FOURIER	Amgen 2013	Amgen Ltd. CCRN 837 (hypercholesterolemia)(FOURIER). A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease. 2013; <i>Stroke</i> .	abstrakt konferencyjny niewnoszący do analizy nic ponad dane zawarte w pełno tekstowej publikacji
FOURIER	Bergmark 2020	Bergmark BA, O'Donoghue ML, Murphy SA, Kuder JF, Ezhov MV, Češka R, Gouni-Berthold I, Jensen HK, Tokgozoglu SL, Mach F, Huber K, Gaciong Z, Lewis BS, Schiele F, Jukema JW, Pedersen TR, Giugliano RP, Sabatine MS. An Exploratory Analysis of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition and Aortic Stenosis in the FOURIER Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2020 Jun 1;5(6):709-713. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0728. PMID: 32347887; PMCID: PMC7301224.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Bergmark 2020	Bergmark B, O'Donoghue M, Murphy S, Kuder J, Ezhov MV, Ceska R, Gouni-Berthold I, Jensen HK, Tokgozoglu SL, Mach F et al. PCSK9 INHIBITION AND AORTIC STENOSIS IN THE FOURIER TRIAL. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2020; 75; 11; 2112-.	abstrakt konferencyjny niewnoszący do analizy nic ponad dane zawarte w pełno tekstowej publikacji
FOURIER	Bohula 2017	Bohula EA, Morrow DA, Pedersen TR, Kanevsky E, Murphy SA, Giugliano RP, Sever PS, Keech AC, Sabatine MS. Atherothrombotic risk stratification and magnitude of benefit of evolocumab in fourier. <i>Circulation</i> ; 2017: 136.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Bohula 2018	Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever PS, Lira Pineda A, Honarpour N, Wang H, Murphy SA, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. <i>Circulation</i> . 2018 Jul 10;138(2):131-140. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29530884.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Bohula 2018	Bohula EA, Giugliano R, Leiter L, Verma S, Park J-G, Sever P, Pineda AL, Honarpour N, Wang H, Murphy S et al. Residual inflammatory and cholesterol risk in the fourier trial. <i>Journal of the american college of cardiology</i> ; 2018; 71: 11.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Bonaca 2017	Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Murphy SA, Jukema JW., Lewis BS, Tokgozoglu L et al. Evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease. <i>Circulation</i> ; 2017; 136; <i>Stroke</i> ; e451-e452.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Bonaca 2018	Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglu L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). <i>Circulation</i> . 2018 Jan 23;137(4):338-350. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29133605.	subpopulacje ze względu na obecność PAD

FOURIER	Charytan 2018	Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Pineda AL, Wasserman SM, Sever P, Keech AC, Giugliano RP. Efficacy and safety of evolocumab in CKD: data from the fourier trial. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> (2018) 29 (68-69). Date of Publication: 2018.	abstrakt konferencyjny, niewłaściwa populacja: pacjenci z CKD
FOURIER	Charytan 2019	Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP; FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019 Jun 18;73(23):2961-2970. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.513. Erratum in: <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019 Aug 27;74(8):1162-1166. PMID: 31196453.	niewłaściwa populacja: pacjenci z CKD
FOURIER	Deedwania 2020	Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, Badariene J, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS, Giugliano RP. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibition With Evolocumab in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Metabolic Syndrome Receiving Statin Therapy: Secondary Analysis From the FOURIER Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2020 Aug 12. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3151. Epub ahead of print. PMID: 32785614.	subpopulacje ze względu na obecność zespołu metabolicznego
FOURIER	García de Tena 2017	García de Tena J, Morales-Ortega A, Pindao-Quesada G. Evolocumab in patients with cardiovascular disease. <i>New england journal of medicine</i> . 2017. 376. 8. Stroke. 785.	korespondencja ws. FOURIER
FOURIER	Gencer 2019	Gencer B, Mach F, Murphy SA, De Ferrari GM, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kurtz CE, Wang H, Honarpour N et al. Evolocumab and cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: analysis from fourier. <i>Circulation</i> . 2019; 140.	abstrakt konferencyjny, subpopulacje z MI w ciągu 12 miesięcy i powyżej 12 miesięcy, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Gencer 2020	Gencer B, Mach F, Murphy SA, De Ferrari GM, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kurtz CE, Wang H, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS, Giugliano RP. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2020 May 20;5(8):1-6. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0882. Epub ahead of print. PMID: 32432684; PMCID: PMC7240652.	subpopulacje z MI w ciągu 12 miesięcy i powyżej 12 miesięcy, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Geneer 2019	Geneer B, Mach F, Guo J, Im K, Ruzza A, Wang H, Kurtz C, Pedersen TR, Keech AC, Ott B et al. Impact of lowering ldl-c with evolocumab on everyday cognition in participants from the fourier trial. <i>Circulation</i> . 2019. 140.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Giugliano 2017	Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, Huber K, Tokgozoglu SL, Lewis BS, Ferreira J, Pineda AL, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2017 Dec 1;2(12):1385-1391. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3944. PMID: 29117276; PMCID: PMC5815002.	subpopulacje ze względu na początkowy poziom LDL-C (<70 mg/dl i >70 mg/dl)
FOURIER	Giugliano 2017a	Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. <i>Lancet</i> . 2017 Oct 28;390(10106):1962-1971. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28859947.	analiza wtórna, subpopulacje ze względu na zależność między osiągniętym stężeniem cholesterolu LDL po 4 tygodniach a kolejnymi następstwami sercowo-naczyniowymi

FOURIER	Giugliano 2020	Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, Sever PS, Keech AC, Bohula EA, Murphy SA, Wasserman SM, Honarpour N, Wang H, Lira Pineda A, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. <i>Stroke</i> . 2020 May;51(5):1546-1554. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027759. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32312223.	subpopulacje ze względu na przebieży zawał, brak punktów końcowych branych pod uwagę w analizie
FOURIER	Katsiki 2017	Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Shaping the future after the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk (FOURIER) trial. <i>Metabolism</i> . 2017 Sep;74:43-46. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.007. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28477848.	opis badania, brak danych wynikowych
FOURIER	Marston 2020	Marston NA, Kamanu FK, Nordio F, Gurmu Y, Roselli C, Sever PS, Pedersen TR, Keech AC, Wang H, Lira Pineda A, Giugliano RP, Lubitz SA, Ellinor PT, Sabatine MS, Ruff CT. Predicting Benefit From Evolocumab Therapy in Patients With Atherosclerotic Disease Using a Genetic Risk Score: Results From the FOURIER Trial. <i>Circulation</i> . 2020 Feb 25;141(8):616-623. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043805. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31707849.	subpopulacje ze względu na kategorie ryzyka genetycznego na podstawie GRS 27
FOURIER	Martin 2018	Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Češka R, López-Miranda J, Georgiev B, Lorenzatti AJ, Tikkanen MJ, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Comparison of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Assessment by Martin/Hopkins Estimation, Friedewald Estimation, and Preparative Ultracentrifugation: Insights From the FOURIER Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2018 Aug 1;3(8):749-753. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1533. PMID: 29898218; PMCID: PMC6143070.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Murphy 2019	Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, Ceska R, Ezhov MV, Connolly DL, Jukema JW, Toth K, Tikkanen MJ, Im K, Wiviott SD, Kurtz CE, Honarpour N, Giugliano RP, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2019 Jul 1;4(7):613-619. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0886. PMID: 31116355; PMCID: PMC6537798.	analiza wtórna, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Nault 2019	Nault P; Bonaca M; Giugliano RP; Honarpour N; Keech AC; Sever PS; Pedersen TR; Sabatine M. RS13. Risk of Major Adverse Limb Events and Benefits of Evolocumab in Patients With Peripheral Artery Disease by History of Prior Peripheral Revascularization. <i>Journal of vascular surgery</i> . 2019; 69; 6; Vascular; e195-.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	O'Donoghue 2019	O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Češka R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgözoğlu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. <i>Circulation</i> . 2019 Mar 19;139(12):1483-1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184. PMID: 30586750.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Oyama 2021	Oyama K, Furtado RHM, Fagundes A Jr, Zelniker TA, Tang M, Kuder J, Murphy SA, Hamer A, Wang H, Keech AC, Giugliano RP, Sabatine MS, Bergmark BA. Effect of Evolocumab on Complex Coronary Disease Requiring Revascularization. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2021 Jan 26;77(3):259-267. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.011. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33197560.	subpopulacje ze względu na przebieży rewaskularyzację
FOURIER	Pedersen 2017	Pedersen TR, Giuliano RP, Sever P, Keech A, Wasserman SM, Honarpour N, Wang H, Lira Pineda A, Liu T, Sabatine MS. The further cardiovascular outcomes research with pcsk9 inhibitor in subjects with elevated risk (fourier) trial: effect of evolocumab on cerebrovascular disease. <i>European stroke journal</i> ; 2017; 2; 1; 485-.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie

FOURIER	Qamar 2018	Qamar A, Giugliano RP, Keech AC, Kuder JF, Murphy SA, Liu T, Kurtz C, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR et al. Consistency of LDL-C reduction with evolocumab: an analysis from fourier. <i>Journal of the american college of cardiology</i> . 2018; 71; 11.	abstrakt konferencyjny niewnoszący do analizy nic ponad dane zawarte w pełno tekstowej publikacji
FOURIER	Qamar 2019	Qamar A, Giugliano RP, Keech AC, Kuder JF, Murphy SA, Kurtz CE, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Interindividual Variation in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level Reduction With Evolocumab: An Analysis of FOURIER Trial Data. <i>JAMA Cardiol</i> . 2019 Jan 1;4(1):59-63. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4178. PMID: 30540337; PMCID: PMC6439677.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Sabatine 2016	Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Scott R, Sever PS, Pedersen TR. Rationale and design of the Further cardiovascular OUTcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. <i>Am Heart J</i> . 2016 Mar;173:94-101. doi: 10.1016/j.ahj.2015.11.015. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26920601.	projekt badania; brak danych wynikowych
FOURIER	Sabatine 2017	Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2017 Dec;5(12):941-950. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30313-3. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28927706.	subpopulacje ze względu na cukrzycę
FOURIER	Sabatine 2017a	Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. <i>The lancet diabetes and endocrinology</i> 2017.	subpopulacje ze względu na cukrzycę
FOURIER	Sabatine 2017	Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J. Clinical benefit of evolocumab in patients with a history of mi: an analysis from FOURIER. <i>Circulation</i> ; 2017; 136; 24.	abstrakt konferencyjny, subpopulacje w zależności od przebytego MI >2lat i <2 lat i sumy przebytych MI oraz obecności resztkowej choroby wieńcowej
FOURIER	Sabatine 2018	Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kuder JF, Murphy SA, Wiviott SD, Kurtz CE, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER. <i>Circulation</i> . 2018 Aug 21;138(8):756-766. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309. PMID: 29626068.	subpopulacje w zależności od przebytego MI > 2 lat i <2 lat i sumy przebytych MI oraz obecności resztkowej choroby wieńcowej
FOURIER	Sever 2018	Sever PS, Gouni-Berthold I, Keech A, Giugliano R, Pedersen T, Wasserman S. Benefit of LDL-C lowering with evolocumab on cardiovascular outcomes by age & sex: an analysis of the FOURIER trial. <i>European heart journal</i> . 2018; 39; Suppl 1: 1041.	abstrakt konferencyjny, subpopulacje ze względu na wiek i płeć
FOURIER	Sever 2020	Sever P, Gouni-Berthold I, Keech A, Giugliano R, Pedersen TR, Im K, Wang H, Knusel B, Sabatine MS, O'Donoghue ML. LDL-cholesterol lowering with evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial. <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2020 Feb 4;2047487320902750. doi: 10.1177/2047487320902750. Epub ahead of print. PMID: 32019364.	subpopulacje ze względu na wiek i płeć

FOURIER	Shah 2017	Shah SR, Uddin MF, Lateef N, Dharani AM, Shahnavaz W, Kazi AN, Shah SA. Evolocumab to reduce cardiovascular events: results of the (FOURIER) multinational trial. <i>J Community Hosp Intern Med Perspect</i> . 2017 Jul 13;7(3):199-200. doi: 10.1080/20009666.2017.1340732. PMID: 28808518; PMCID: PMC5538222.	list do redakcji, brak danych wynikowych
FOURIER	Wiviott 2017	Wiviott SD, Giugliano RP, Morrow DA, De Ferrari GM, Lewis BS, Huber K, Kuder JF, Murphy SA, Forni DM, Kurtz C et al. Characterization of types and sizes of myocardial infarction reduced with evolocumab in fourier. <i>Circulation</i> . 2017; 136.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER	Wivott 2020	Wiviott SD, Giugliano RP, Morrow DA, De Ferrari GM, Lewis BS, Huber K, Kuder JF, Murphy SA, Forni DM, Kurtz CE, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Effect of Evolocumab on Type and Size of Subsequent Myocardial Infarction: A Prespecified Analysis of the FOURIER Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2020 Jul 1;5(7):787-793. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0764. PMID: 32347885; PMCID: PMC7191470.	subpopulacje w zależności od rodzaju MI
FOURIER	Yao 2019	Yao X, Gersh BJ, Lopez-Jimenez F, Shah ND, Noseworthy PA. Generalizability of the FOURIER trial to routine clinical care: Do trial participants represent patients in everyday practice? <i>Am Heart J</i> . 2019 Mar;209:54-62. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.015. Epub 2018 Dec 16. PMID: 30685675.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
FOURIER		Clinical benefit of evolocumab in patients with a history of MI: an analysis from FOURIER. <i>Circulation</i> . 2017. Conference: American Heart Association's Scientific Sessions and Resuscitation Science Symposium 2017. United States. 136. pp e452-e453.	abstrakt konferencyjny, subpopulacje w zależności od przebytego MI >2 lat i <2 lat i sumy przebytych MI oraz obecności resztkowej choroby wieńcowej
FOURIER		Benefit of LDL-C lowering with evolocumab on cardiovascular outcomes by age & sex: an analysis of the FOURIER trial. <i>European heart journal</i> . 2018; 39; <i>Stroke</i> : 1041-1042.	subpopulacje ze względu na wiek i płeć
GAUSS-2	Stroes 2014	Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2014 Jun 17;63(23):2541-2548. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.019. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24694531.	niewłaściwy komparator: ezetimib
GAUSS-2	Cho 2014	Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy. <i>Clin Cardiol</i> . 2014 Mar;37(3):131-9. doi: 10.1002/clc.22248. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24477778; PMCID: PMC6649388.	projekt badania; brak danych wynikowych
GAUSS-2	Cho 2014	Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 gauss-2 study. <i>Canadian journal of cardiology</i> . 2014; 30; 10 SUPPL. 1; S79.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
GAUSS-2	Cho 2016	Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i> . 2016 Jun;30(3):297-304. doi: 10.1007/s10557-016-6655-4. PMID: 26936841.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie

GLAGOV	Nicholls 2016	Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Scott R, Ungi I, Podolec J, Ophuis AO, Cornel JH, Borgman M, Brennan DM, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2016 Dec 13;316(22):2373-2384. doi: 10.1001/jama.2016.16951. PMID: 27846344.	w badaniu uwzględniono wyłącznie dawkę ewolokumabu 420 mg Q4W, która nie jest obecnie refundowana w warunkach polskich
GLAGOV	Nicholls 2018	Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Honda S, Shishikura D, Scherer DJ, Borgman M, Brennan DM, Wolski K, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Composition. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2018 Oct 23;72(17):2012-2021. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.078. PMID: 30336824.	w badaniu uwzględniono wyłącznie dawkę ewolokumabu 420 mg Q4W, która nie jest obecnie refundowana w warunkach polskich
GLAGOV	Nissen 2017	Nissen SE, Nicholls SJ. Results of the GLAGOV trial. <i>Cleve Clin J Med</i> . 2017 Dec;84(12 Suppl 4):e1-e5. doi: 10.3949/ccjm.84.s4.01. PMID: 29281604.	w badaniu uwzględniono wyłącznie dawkę ewolokumabu 420 mg Q4W, która nie jest obecnie refundowana w warunkach polskich
GLAGOV	Puri 2016	Puri R, Nissen SE, Somaratne R, Cho L, Kastelein JJ, Ballantyne CM, Koenig W, Anderson TJ, Yang J, Kassahun H, Wasserman SM, Scott R, Borgman M, Nicholls SJ. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). <i>Am Heart J</i> . 2016 Jun;176:83-92. doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.019. Epub 2016 Feb 17. PMID: 27264224.	projekt badania; brak danych wynikowych
GLAGOV		Sex-related difference in the regression of coronary atherosclerosis with the pcsk9 inhibitor, evolocumab: insights from glagov. <i>Journal of the american college of cardiology</i> . 2018.	subpopulacje ze względu na płeć
GLAGOV	Nelson 2018	Elevated crp levels do not adversely modulate the ability of evolocumab to regress coronary atherosclerosis: insights from glagov. <i>Journal of the american college of cardiology: 2018: Conference: 67th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology and i2 Summit: Innovation in Intervention, ACC, 18. United States. 71; 11 Supplement 1.</i>	analiza dotycząca wpływu poziomu CRP
GLAGOV		Levels of non-high-density lipoprotein cholesterol do not negatively impact the ability of the PCSK9 inhibitor, evolocumab, to promote regression of coronary atherosclerosis. <i>Journal of the american college of cardiology</i> . 2018. Conference: 67th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology and i2 Summit: Innovation in Intervention, ACC, 18. United States. 71; 11 Supplement 1.	analiza dotycząca wpływu poziomu cholesterolu innego niż LDL
LAPLACE 2	Robinson 2014	Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. <i>Clin Cardiol</i> . 2014 Apr;37(4):195-203. doi: 10.1002/clc.22252. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24481874; PMCID: PMC6649582.	projekt badania; brak danych wynikowych
LAPLACE(TIMI)-57	Giugliano 2012	Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, Liu T, Mohanavelu S, Hoffman EB, McDonald ST, Abrahamsen TE, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS; LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. <i>Lancet</i> . 2012 Dec 8;380(9858):2007-17. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61770-X. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23141813; PMCID: PMC4347805.	horyzont badania wynosi 12. tygodni, a więc niemal dwukrotnie mniej niż najwcześniejsze dostępne dane dla inkisiranu

LAPLACE-2	Robinson 2014	Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Flalkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. <i>JAMA</i> . 2014 May 14;311(18):1870-82. doi: 10.1001/jama.2014.4030. PMID: 24825642.	horyzont badania wynosi 12. tygodni, a więc niemal dwukrotnie mniej niż najwcześniejsze dostępne dane dla inkisiranu
LAPLACE-TIMI 57	Desai 2013	Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, Hoffman EB, Huang F, Rogers WJ, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. <i>Circulation</i> . 2013 Aug 27;128(9):962-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001969. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23884353.	brak analizowanych punktów końcowych
LAPLACE-TIMI 57	Desai 2014	Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2014 Feb 11;63(5):430-3. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.048. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24161333.	brak analizowanych punktów końcowych
LAPLACE-TIMI 57	Giugliano 2012	Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Somaratne R, Huang F, Mohanavelu S, McDonald ST, Abrahamson TE, Wasserman SM, Scott R et al. LAPLACE-TIMI 57 primary results. <i>Circulation</i> . 2012; 126; 23; 2790-2791.	abstrakt konferencyjny niewnoszący nic do analizy ponad to, co jest opublikowane w publikacji pełno tekstowej/głównej
LAPLACE-TIMI 57	Kohli 2012	Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, Kim JB, Somaratne R, Huang F, Knusel B, McDonald S, Abrahamson T, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. Design and rationale of the LAPLACE-TIMI 57 trial: a phase II, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a monoclonal antibody inhibitor of PCSK9 in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. <i>Clin Cardiol</i> . 2012;35(7):385-91. doi: 10.1002/clc.22014. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22714699; PMCID: PMC4347804.	projekt badania; brak danych wynikowych
LAPLACE-TIMI 57	Kohli 2012	Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Hoffman EB, Huang F, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. Reduction in lipoprotein (A) with the PCSK9 inhibitor AMG145 in hypercholesterolemic patients on background statin: results from the laplace-timi 57 trial. <i>Circulation</i> ; 2012; 126; 21 SUPPL. 1.	brak dostępu do publikacji
MENDEL	Koren 2012	Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, Bolognese M, Wasserman SM. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. <i>Lancet</i> . 2012 Dec 8;380(9858):1995-2006. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61771-1. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23141812.	pacjenci obecnie nieotrzymujący innej terapii obniżającej stężenie lipidów - pacjenci obecnie nieleczeni
MENDEL	Koren 2012	Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, Bolognese M, Wasserman SM. Efficacy and safety of a fully human monoclonal antibody against PCSK9 as monotherapy for hypercholesterolemia: results from the MENDEL study, a global phase 2 trial of AMG 145. <i>Circulation</i> . 2012; 126; 23; 2791.	pacjenci obecnie nieotrzymujący innej terapii obniżającej stężenie lipidów - pacjenci obecnie nieleczeni



MENDEL-2	Koren 2014	Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2014 Jun 17;63(23):2531-2540. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.018. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24691094.	pacjenci obecnie nieotrzymujący innej terapii obniżającej stężenie lipidów - pacjenci obecnie nieleczeni
ODYSSEY CHOICE I	Roth 2016	Roth EM, Kastelein JJ, Cannon CP, Farnier MA, McKenney J, DiCioccio AT, Brunet A, Manvelian G, Sasiela WJ, Baccara-Dinet MT, Lecorps G, Robinson JG. Pharmacodynamic relationship between PCSK9, alirocumab, and LDL-C lowering in the odyssey choice i trial. <i>Circulation (2016)</i> 134 Supplement 1. Date of Publication: 1 Nov 2016.	wyniki jedynie dla nieodpowiedniego dawkowania
ODYSSEY CHOICE I	Roth 2016a	Roth EM, Moriarty P, Bergeron J, Langslet G, Manvelian G, Zhao J, Baccara-Dinet M, Rader D. A phase 3 randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks (Q4W) as monotherapy or add-on to statin: Odyssey choice I. <i>Journal of Clinical Lipidology (2016)</i> 10:3 (716-717). Date of Publication: 1 May 2016.	abstrakt konferencyjny, niewnoszący nic do analizy ponad to, co jest opublikowane w publikacji pełno tekstowej/głównej
ODYSSEY COMBO	Colhoun 2014	Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, Cariou B, Blom D, Kereiakes DJ, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. <i>BMC Cardiovasc Disord.</i> 2014 Sep 20;14:121. doi: 10.1186/1471-2261-14-121. PMID: 25240705; PMCID: PMC4190302.	projekt badania; brak danych wynikowych
ODYSSEY COMBO I	Kereiakes 2015	Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U. 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>American heart journal;</i> 2015; 169; 6; Heart; 906.	brak dostępu do publikacji
ODYSSEY COMBO II	Cannon 2015	"Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: The ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial	pacjenci nie mogli wcześniej stosować ezetymibu; ezetymib po stronie komparatora
ODYSSEY JAPAN	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. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0387. Epub 2016 Jul 22. Erratum in: <i>Circ J.</i> 2016;80(11):2414. PMID: 27452202.	stosowane umiarkowane dawki statyn, podane w zakresach, maksymalnie: atorwastatyna do 40 mg, rosuwastatyna do 20 mg
ODYSSEY JAPAN	Teramoto 2019	Teramoto T, Usami M, Takagi Y, Baccara-Dinet MT; ODYSSEY Japan Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Patients with Diabetes Mellitus: Post-hoc Subanalysis of ODYSSEY Japan. <i>J Atheroscler Thromb.</i> 2019 Mar 1;26(3):282-293. doi: 10.5551/jat.45070. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068817; PMCID: PMC6402882.	stosowane umiarkowane dawki statyn, podane w zakresach, maksymalnie: atorwastatyna do 40 mg, rosuwastatyna do 20 mg
ODYSSEY J-IVUS	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. <i>J Cardiol.</i> 2018 Jun;71(6):583-589. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.11.013. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29606415.	stosowane niskie dawki statyn: atorwastatyna 10 mg, rosuwastatyna 5 mg
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. <i>Circ J.</i> 2019 Sep 25;83(10):2025-2033. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0412. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31434809.	stosowane niskie dawki statyn: atorwastatyna 10 mg, rosuwastatyna 5 mg

ODYSSEY KT	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. <i>J Chin Med Assoc.</i> 2019 Apr;82(4):265-271. doi: 10.1097/JCMA.000000000000062. PMID: 30946207.	subpopulacja pacjentów z Tajwanu
ODYSSEY KT	Koh 2017	Koh KK, Nam C-W, Chao T-H, Liu M-E, Wu C-J, Kim D-S, Kim C-J, Li I, Li J, Baccara-Dinet M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their lipidmodifying therapy in South Korea and Taiwan. <i>Journal of the american college of cardiology</i> ; 2017; 69; 11; 1664-.	abstrakt konferencyjny, brak wyników poza tymi podanymi w głównej publikacji
ODYSSEY KT	Nam 2019	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> 2019 Nov;34(6):1252-1262. doi: 10.3904/kjim.2018.133. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30257549; PMCID: PMC6823573.	subpopulacja pacjentów z Korei
ODYSSEY LONG TERM	Colhoun 2015	Colhoun HM, Ginsberg HN, Leiter LA, Chaudhari U, Lorenzato C, Pordy R, Robinson JG. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with diabetes: analyses from the odyssey long term study. <i>Diabetes</i> ; 2015; 64; A337.	brak dostępu do publikacji, data publikacji przed opublikowaniem publikacji głównej
ODYSSEY LONG TERM	Sanofi 2012	Sanofi. Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY Long Term). 2012.	brak dostępu do publikacji, data publikacji przed opublikowaniem publikacji głównej
ODYSSEY OPTIONS	Robinson 2014	Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, Jones PH, Du Y, Hanotin C, Donahue S. Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high-cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. <i>Clin Cardiol.</i> 2014 Oct;37(10):597-604. doi: 10.1002/clc.22327. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25269777; PMCID: PMC4282386.	projekt badania; brak danych wynikowych
ODYSSEY OPTIONS I	Bays 2014	Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson JG, Zhao J, Hanotin C, Donahue S. Pcsk9 inhibitor alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies in patients at high CVD risk: odyssey options I. <i>Circulation</i> ; 2014; 130.	umiarkowane dawki atorwastatyny: 20 i 40 mg w ramionach interwencji; w ramieniu porównawczym stosowana podwójna dawka atorwastatyny w porównaniu do ramienia interwencji
ODYSSEY OPTIONS I	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. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2015 Aug;100(8):3140-8. doi: 10.1210/jc.2015-1520. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26030325; PMCID: PMC4524987.	umiarkowane dawki atorwastatyny: 20 i 40 mg w ramionach interwencji; w ramieniu porównawczym stosowana podwójna dawka atorwastatyny w porównaniu do ramienia interwencji
ODYSSEY OPTIONS II	Farnier 2016	Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, Du Y, Hanotin C, Donahue S. 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. <i>Atherosclerosis.</i> 2016 Jan;244:138-46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.010. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26638010.	umiarkowane dawki atorwastatyny: 20 i 40 mg w ramionach interwencji; w ramieniu porównawczym stosowana podwójna dawka atorwastatyny w porównaniu do ramienia interwencji
ODYSSEY OUTCOMES	Bittner 2018	Bittner V, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Fras Z, Goodman S, Hanotin C, Harrington R, Jukema JW et al. Lp(A) and cardiovascular outcomes: an analysis from the odyssey outcomes trial. <i>Atherosclerosis supplements</i> ; 2018; 32; 24-25.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie

ODYSSEY OUTCOMES	Bittner 2020	Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, Fras Z, Goodman SG, Halvorsen S, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Moriarty PM, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Sinnaeve P, Tsimikas S, Vogel R, White HD, Zahger D, Zeiher AM, Steg PG, Schwartz GG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2020 Jan 21;75(2):133-144. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.057. PMID: 31948641.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Damask 2019	Damask A, Steg PG, Schwartz GG, Szarek M, Hagstrom E, Badimon L, Banerjee P, Manvelian G, Hess S, Abecasis GR et al. Patients with a high genetic risk score for coronary artery disease may receive greater benefit from alirocumab treatment in the odyssey outcomes trial. <i>Circulation</i> ; 2019; 140.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Damask 2020	Damask A, Steg PG, Schwartz GG, Szarek M, Hagström E, Badimon L, Chapman MJ, Boileau C, Tsimikas S, Ginsberg HN, Banerjee P, Manvelian G, Pordy R, Hess S, Overton JD, Lotta LA, Yancopoulos GD, Abecasis GR, Baras A, Paulding C; Regeneron Genetics Center and the ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Patients With High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit From Alirocumab Treatment in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>Circulation</i> . 2020 Feb 25;141(8):624-636. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044434. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31707832.	brak punktów końcowych branych pod uwagę w analiziesubpopulacje w grupach ryzyka genetycznego niskiego i wysokiego ryzyka
ODYSSEY OUTCOMES	Diaz 2019	Diaz R, Li QH, Bhatt DL, Bittner VA, Baccara-Dinet MT, Goodman SG, Jukema JW, Parkhomenko A, Pordy R, Reiner Z et al. Effect of alirocumab on recurrent cardiovascular events after acute coronary syndrome, according to the intensity of background statin treatment. <i>European heart journal</i> ; 2019; 40; 2475-.	abstrakt konferencyjny, niewnoszący nic poza wynikami w publikacji
ODYSSEY OUTCOMES	Goodman 2017	Use of high-intensity statin therapy post-acute coronary syndrome in the ongoing odyssey outcomes trial of alirocumab, a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, versus placebo: Interim baseline data Goodman S.G., Schwartz G., Bhatt D.L., Bittner V., Diaz R., Hanotin C., Harrington R., Jukema J., Moryusef A., Pordy R., Roe M., Sasiela W.J., Szarek M., Tamby J.-F., White H., Zeiher A., Steg P. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> (2017) 69:11 Supplement 1 (153). Date of Publication; 21 Mar 2017	abstrakt konferencyjny niewnoszący do analizy nic ponad dane zawarte w pełno tekstowej publikacji
ODYSSEY OUTCOMES	Goodman 2019	Goodman SG, Aylward PE, Szarek M, Chumburidze V, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Kedev S, Letierce A, Moryusef A, Pordy R, Ramos López GA, Roe MT, Viigimaa M, White HD, Zeiher AM, Steg PG, Schwartz GG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019 Sep 3;74(9):1177-1186. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.015. PMID: 31466614.	subpopulacje w zależności od historii pomostowania tętnic wieńcowych
ODYSSEY OUTCOMES	Goodman 2019	Goodman SG, Aylward P, Szarek M, Chumburidze V, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, Edelberg J, Hanotin C, Harrington RA et al. PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME, ELEVATED ATHEROGENIC LIPOPROTEINS, AND PRIOR CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING DERIVE LARGE ABSOLUTE BENEFIT FROM ALIROCUMAB: INSIGHTS FROM THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL. <i>Journal of the american college of cardiology</i> ; 2019; 73; 9; 30-.	abstrakt konferencyjny, subpopulacje w zależności od historii pomostowania tętnic wieńcowych
ODYSSEY OUTCOMES	Goodman 2020	Goodman SG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Harrington RA, Jukema JW, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Sustained Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Alirocumab in ODYSSEY OUTCOMES. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2020 Feb 4;75(4):448-451. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.030. PMID: 32000957.	subpopulacja wykluczająca pacjentów będących pod obserwacją <3 lat

ODYSSEY OUTCOMES	Jukema 2019	Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Drexel H, Goodman SG, Kim YU, Pordy R, Reiner Z, Roe MT, Tse HF, Montenegro Valdovinos PC, White HD, Zeiher AM, Szarek M, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. <i>Circulation</i> . 2019 Dec 17; 140(25):2054-2062. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31707788; PMCID: PMC6919220.	brak punktów końcowych branych pod uwagę w analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Jukema 2019a	Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Karpov Y, Moryusef A, Pordy R, Prieto JC, Roe MT, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019 Sep 3;74(9):1167-1176. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.013. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30898609.	subpopulacje ze względu na liczbę zajętych naczyń
ODYSSEY OUTCOMES	Jukema 2019	Jukema JW, Szarek M, Zijlstra L, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Drexel H, Goodman SG, Harrington RA, Kim Y-U et al. Effect of low-density lipoprotein cholesterol lowering with alirocumab on stroke in odyssey outcomes. <i>Circulation</i> ; 2019; 140.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych branych pod uwagę w analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Jukema 2019a	Jukema JW, Szarek M, Roe M, Bhatt DL, Bittner V, de Silva HA, Diaz R, Goodman S, Hanotin C, Edelberg J 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, brak punktów końcowych branych pod uwagę w analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Labos 2019	Labos C, Brophy JM, Sniderman A, Thanassoulis G. Mortality Benefit of Alirocumab: A Bayesian Perspective. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2019 Oct 15;8(20):e013170. doi: 10.1161/JAHA.119.013170. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31599200; PMCID: PMC6818032.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Landmesser 2020	Landmesser U; McGinniss J; Steg PG; Bhatt D; Bittner V; Diaz R; Goodman S; Harrington RA; Jukema JW; Laucevicius A et al. ACHIEVEMENT OF NEW EUROPEAN DYSLIPIDEMIA-GUIDELINE LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL TREATMENT GOALS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME: INSIGHTS FROM ODYSSEY OUTCOMES. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> ; 2020; 75; 11; 1978-.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Maki 2018	Maki KC. The ODYSSEY Outcomes trial: Clinical implications and exploration of the limits of what can be achieved through lipid lowering. <i>J Clin Lipidol</i> . 2018 Sep-Oct; 12(5):1102-1105. doi: 10.1016/j.jacl.2018.05.016. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29941396.	komentarz do badania
ODYSSEY OUTCOMES	Murin 2018	Murin J, Spinar J. Clinical study ODYSSEY OUTCOMES; <i>Kardiologicka revue</i> . 2018; 20; 2; 131-136.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Pordy 2019	Pordy R, White H, Schwartz G, Alings M, Bhatt D, Bittner V, Chiang CE, Diaz R, Edelberg J, Goodman S et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>Journal of clinical lipidology</i> . 2019; 13; 3; e54-e55.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Ray 2018	Ray KK, Colhoun H, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner V, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin CG 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; LB2-LB3.	niewłaściwa populacja: pacjenci z cukrzycą

ODYSSEY OUTCOMES	Ray 2019	Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Díaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tuñón J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary 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;: Erratum in: <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Sep;7(9):e21. PMID: 31272931.	subpopulacje ze względu na obecność cukrzycy
ODYSSEY OUTCOMES	Roe 2019	Roe MT, Li QH, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, Goodman SG, Harrington RA, Jukema JW, Lopez-Jaramillo P, Lopes RD, Louie MJ, Moriarty PM, Szarek M, Vogel R, White HD, Zeiher AM, Baccara-Dinet MT, Steg PG, Schwartz GG. 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. <i>Circulation.</i> 2019 Nov 5;140(19):1578-1589. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042551. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31475572; PMCID: PMC6830944.	subpopulacje ze względu na kategorię ryzyka
ODYSSEY OUTCOMES	Schwartz 2014	Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Díaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Rořick T, Sasiela WJ, Shirodaria C, Szarek M, Tamby JF, Tricoci P, White H, Zeiher A, Steg PG. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. <i>Am Heart J.</i> 2014 Nov;168(5):682-9. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25440796.	projekt badania; brak danych wynikowych
ODYSSEY OUTCOMES	Schwartz 2019	Schwartz G, Szarek M, Li QH, Chiang CE, Díaz R, Hagstrom E, Huo Y, Jukema JW, Lecorps G, Moryusef A et al. Very low achieved low-density lipoprotein cholesterol level with alirocumab treatment after acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES. <i>European heart journal</i> ; 2019; 40; 682-.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Schwartz 2020	Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bittner VA, Díaz R, Goodman SG, Kim YU, Jukema JW, Pordy R, Roe MT, White HD, Bhatt DL; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators*. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. <i>Circulation.</i> 2020 May 19;141(20):1608-1617. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32223446; PMCID: PMC7242174.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Schwartz 2021	Schwartz GG, Steg PG, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, Goodman SG, Jukema JW, Kim YU, Li QH, Manvelian G, Pordy R, Sourdille T, White HD, Szarek M; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab after Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score-Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>Circulation.</i> 2021 Jan 13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447. Epub ahead of print. PMID: 33438437.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Sinnaeve 2019	Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla DM, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE, Correa Flores RM, Díaz R, Dorobantu M, Goodman SG, Jukema JW, Kim YU, Pordy R, Roe MT, Sy RG, Szarek M, White HD, Zeiher AM, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. <i>Eur Heart J.</i> 2020 Jun 21;41(24):2248-2258. doi: 10.1093/eurheartj/ehz809. PMID: 31732742; PMCID: PMC7308542.	subpopulacje ze względu na wiek

ODYSSEY OUTCOMES	Sinnaeve 2020	Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla DM, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE, Correa Flores RM, Diaz R, Dorobantu M, Goodman SG, Jukema JW, Kim YU, Pordy R, Roe MT, Sy RG, Szarek M, White HD, Zeiher AM, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. <i>Eur Heart J.</i> 2020 Jun 21;41(24):2248-2258. doi: 10.1093/eurheartj/ehz809. PMID: 31732742; PMCID: PMC7308542.	subpopulacje ze względu na wiek
ODYSSEY OUTCOMES	Steg 2019	Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brégeault MF, Dalby AJ, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Ostadal P, Parkhomenko A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Vogel R, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. <i>Circulation.</i> 2019 Jul 9;140(2):103-112. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840. Epub 2019 May 23. Erratum in: <i>Circulation.</i> 2019 Jul 23;140(4):e171. PMID: 31117810; PMCID: PMC6661243.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Szarek 2018	Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang C-E, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events in the odyssey outcomes trial. <i>Circulation</i> ; 2018; 138.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Szarek 2019	Szarek M, Steg PG, DiCenso D, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj A, Diaz R, Goodman SG, Gotcheva N, Jukema JW, Pordy R, Roe MT, Sourdille T, White HD, Xavier D, Zeiher AM, Schwartz GG. Alirocumab Reduces Total Hospitalizations and Increases Days Alive and Out of Hospital in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes.</i> 2019 Nov;12(11):e005858. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005858. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31707826.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Szarek 2019	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. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.039. Epub 2018 Nov 11. PMID: 30428396.	zdublowana publikacja Szarek 2018
ODYSSEY OUTCOMES	Szarek 2020	Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R, Fras Z, Goodman SG, Halvorsen S, Harrington RA, Jukema JW, Moriarty PM, Pordy R, Ray KK, Sinnaeve P, Tsimikas S, Vogel R, White HD, Zahger D, Zeiher AM, Steg PG, Schwartz GG; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. <i>Eur Heart J.</i> 2020 Nov 21;41(44):4245-4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa649. PMID: 33051646; PMCID: PMC7724642.	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Szarek 2020	Szarek M, Valgimigli M, Zeiher A, Steg PG, Bhatt D, Bittner V, Chiang C-E, Diaz R, Goodman S, Gotcheva N et al. EFFECT OF ALIROCUMAB ON FIRST AND TOTAL REVASCULARIZATIONS IN PATIENTS WITH RECENT ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL SO: <i>Journal of the American College of Cardiology</i> YR: 2020 VL: 75 NO: 11 PG: 157-	brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ODYSSEY OUTCOMES	Tunon 2019	Tunon J, Steg PG, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, Jukema JW, Kim Y-U, Li QH, Mueller C et al. Effect of alirocumab in patients with recent acute coronary syndrome according to renal function: a prespecified analysis of the odyssey outcomes trial. <i>Circulation.</i> 2019; 140.	abstrakt konferencyjny, subpopulacje ze względu na funkcję nerek

ODYSSEY OUTCOMES	Tunon 2020	Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, Goodman SG, Jukema JW, Kim YU, Li QH, Mueller C, Parkhomenko A, Pordy R, Sritara P, Szarek M, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. <i>Eur Heart J.</i> 2020 Nov 7;41(42):4114-4123. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa498. PMID: 32820320; PMCID: PMC7700757.	subpopulacje ze względu na funkcję nerek
ODYSSEY OUTCOMES	White 2017	White H, Goodman S, Schwartz G, Bhatt D, Bittner V, Díaz R, Hanotin C, Harrington R, Jukema J, Moryusef A, Pordy R, Roe M, Sasiela W, Szarek M, Tamby J, Zeiher A., Steg P. Use of high-intensity statin therapy post-acute coronary syndrome in the ongoing odyssey outcomes trial of alirocumab, a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, versus placebo: Interim baseline data. <i>Heart Lung and Circulation</i> (2017) 26 Supplement 2 (S304). Date of Publication: 2017	abstrakt konferencyjny niewnoszący do analizy nic ponad dane zawarte w pełno tekstowej publikacji
ODYSSEY OUTCOMES	White 2019	White HD, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, Edelberg JM, Erglis A, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lopes RD, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Sritara P, Tricoci P, Zeiher AM, Schwartz GG; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effects of alirocumab on types of myocardial infarction: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. <i>Eur Heart J.</i> 2019 Sep 1;40(33):2801-2809. doi: 10.1093/eurheartj/ehz299. PMID: 31121022; PMCID: PMC6736383.	subpopulacje ze względu na typ MI
ODYSSEY OUTCOMES	Bittner 2020	ALIROCUMAB AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN WOMEN AFTER AN ACUTE CORONARY SYNDROME: AN ODYSSEY OUTCOMES TRIAL ANALYSIS. <i>Journal of the American College of Cardiology.</i> 2020; 75; 11; 1854-.	abstrakt konferencyjny, subpopulacje ze względu na płeć
ODYSSEY OUTCOMES	Hagstrom 2020	APOLIPOPROTEIN B, PCSK9 INHIBITION WITH ALIROCUMAB, AND ISCHEMIC CARDIOVASCULAR EVENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME: INSIGHTS FROM THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL. <i>Journal of the American College of Cardiology;</i> 2020; 75; 11; 75-.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ORION-1	Landmesser 2020	Landmesser U, Haghikia A, Leiter LA, Wright RS, Kallend D, Wijngaard P, Stoekenbroek R, Kastelein JJ, Ray KK. Effect of inkisiran, the small-interfering RNA against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, on platelets, immune cells, and immunological biomarkers: a pre-specified analysis from ORION-1. <i>Cardiovasc Res.</i> 2021 Jan 1;117(1):284-291. doi: 10.1093/cvr/cvaa077. PMID: 32243492.	dotatkowa publikacja do badania uwzględnionego w ramach analizy wrażliwości - brak danych do uwzględnienia w analizie
ORION-1	Leiter 2019	Leiter LA, Teoh H, Kallend D, Wright RS, Landmesser U, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, Ray KK. Inkisiran Lowers LDL-C and PCSK9 Irrespective of Diabetes Status: The ORION-1 Randomized Clinical Trial. <i>Diabetes Care.</i> 2019 Jan;42(1):173-176. doi: 10.2337/dc18-1491. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30487231.	dotatkowa publikacja do badania uwzględnionego w ramach analizy wrażliwości - brak danych do uwzględnienia w analizie
ORION-1	Ray 2018	Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, Wijngaard P, Kastelein JJP. Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. <i>Circulation.</i> 2018 Sep 25;138(13):1304-1316. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710. PMID: 29735484.	dotatkowa publikacja do badania uwzględnionego w ramach analizy wrażliwości - brak danych do uwzględnienia w analizie
ORION-1	Ray 2019	Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Nishikido T, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP. Effect of 1 or 2 Doses of Inkisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol.</i> 2019 Nov 1;4(11):1067-1075. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3502. PMID: 31553410; PMCID: PMC6763983.	dotatkowa publikacja do badania uwzględnionego w ramach analizy wrażliwości - brak danych do uwzględnienia w analizie
ORION-1	Stoekenbroek 2018	Relationship between baseline PCSK9 and LDL-C reduction in response to the investigational RNAi therapeutic inkisiran. <i>Circulation.</i> 2018. 138.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie

ORION-1		Effects of an investigational RNAi therapeutic targeting PCSK9 on immunological and hematological parameters: a safety analysis from orion-1. <i>Circulation</i> ; 2018. 138.	abstrakt konferencyjny, brak punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
ORION-11	Ray 2020c	Ray KK, Kallend D, Leiter LA. Effect of inclisiran on atherogenic lipoproteins in high-risk primary prevention populations: analysis from the phase III ORION-11 trial, <i>Atherosclerosis</i> 315 (2020) e1ee28.	niezgodność populacji - analiza dotyczy subpopulacji prewencji pierwotnej z badania ORION-11 włączonego w niniejszej analizie w części dotyczącej prewencji wtórnej
ORION-9; ORION-10; ORION-11	Catapano 2019	Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. Insights from ORION studies: focus on inclisiran safety, <i>Cardiovascular Research</i> (2021) 117, 24-26 doi:10.1093/cvr/cvaa139.	opracowanie wtórne z zakresu bezpieczeństwa terapii
ORION-9; ORION-10; ORION-11	Koenig 2021	Koenig W, Ray KK, Kallend DG. Efficacy and safety of inclisiran in patients with established cerebrovascular disease: pooled, post hoc analysis of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11, phase 3 randomised clinical trials, <i>ESC Congress 2021 - The Digital Experience</i> .	doniesienie konferencyjne dotyczące połączonych wyników z 3 badań ORION - brak danych do uwzględnienia w analizie
ORION-9; ORION-10; ORION-11	Landmesser 2021	Landmesser U, Ray KK, Raal F. Efficacy and safety of inclisiran in patients with chronic kidney disease - a pooled analysis from three phase 3 clinical trials (ORION-9, -10 AND -11), <i>JACC</i> May 11, 2021 Volume 77, Issue 18.	doniesienie konferencyjne dotyczące połączonych wyników z 3 badań ORION - brak danych do uwzględnienia w analizie
OSLER	Henry 2014	Henry RR, Holman RR, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Honarpour N, Nelson P, Elliott M, Liu T, Wasserman SM et al. Effects of long-term, monthly administration of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with dysglycemia or metabolic syndrome. <i>Canadian journal of diabetes</i> . 2014; 38; S18.	badanie rozszerzone na pacjentach z większością niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER	Henry 2014	Henry RR, Holman RR, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Honarpour N, Nelson P, Elliott M, Liu T, Wasserman SM et al. Effects of long-term, monthly administration of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with dysglycemia or metabolic syndrome. <i>Diabetes</i> . 2014; 63; A157.	badanie rozszerzone na pacjentach z większością niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER	Hirayama 2017	Hirayama A, Yamashita S, Inomata H, Kassahun H, Cyrille M, Ruzza A, Yoshida M, Kiyosue A, Ma Y, Teramoto T. One-Year Efficacy and Safety of Evolocumab in Japanese Patients - A Pooled Analysis From the Open-Label Extension OSLER Studies. <i>Circ J</i> . 2017 Jun 23;81(7):1029-1035. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1016. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28367845.	badanie rozszerzone na pacjentach z większością niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER	Hirayama 2019	Hirayama A, Yamashita S, Ruzza A, Inomata H, Cyrille M, Lu C, Hamer AW, Yoshida M, Kiyosue A, Teramoto T. Long-Term Treatment With Evolocumab Among Japanese Patients - Final Report of the OSLER Open-Label Extension Studies. <i>Circ J</i> . 2019 Apr 25;83(5):971-977. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0139. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30930429.	badanie rozszerzone na pacjentach z większością niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER	Hirayama 2019	Hirayama A, Yamashita S, Ruzza A, Inomata H, Cyrille M, Lu C, Hamer AW, Yoshida M, Kiyosue A, Teramoto T. Long-Term Treatment With Evolocumab Among Japanese Patients - Final Report of the OSLER Open-Label Extension Studies. <i>Circ J</i> . 2019 Apr 25;83(5):971-977. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0139. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30930429.	badanie rozszerzone na pacjentach z większością niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER	Koren 2013	Koren MJ, Giugliano RP, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Scott R, Somaratne R, Nelson P et al. Randomized comparison of the safety, tolerability, and efficacy of long-term administration of AMG 145 versus standard of care in 1104 patients: 52-week results from the OSLER study. <i>Circulation</i> 2013; 128; 24; <i>Cystic Fibrosis and Genetic Disorders</i> ; 2717-2718.	badanie rozszerzone na pacjentach z większością niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS



OSLER	Koren 2014	Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS; OSLER Investigators. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. <i>Circulation</i> . 2014 Jan 14;129(2):234-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007012. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24255061.	badanie rozszerzone na pacjentach z większości niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER	Sabatine 2015	Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Apr 16;372(16):1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773607.	badanie rozszerzone na pacjentach z większości niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER		One-year efficacy and safety of evolocumab in Japanese patients: a pooled analysis from the open-label extension OSLER studies. <i>Circulation journal</i> ; 2017; 81; 7; 1029-1035.	kontynuacja wykluczonego badania YUKAWA
OSLER-1	Koren 2015	Koren MJ, Giugliano R, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Lowy A, Somaratne R, Liu T et al. Two year analysis of the safety and tolerability of evolocumab: the OSLER-1 study. <i>Journal of the american college of cardiology</i> . 2015; 65; 10 SUPPL. 1; A1364.	badanie rozszerzone na pacjentach z większości niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER-1	Koren 2017	Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, Ruzza A, Ma Y, Somaratne R, Raal FJ. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. <i>JAMA Cardiol</i> . 2017 Jun 1;2(6):598-607. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747. PMID: 28291870; PMCID: PMC5815032.	badanie rozszerzone na pacjentach z większości niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER-1	Koren 2017	Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, Ruzza A, Ma Y, Somaratne R, Raal FJ. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study. <i>JAMA cardiology</i> ; 2017; 2; 6; 598-607.	badanie rozszerzone na pacjentach z większości niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER-1	Koren 2018	Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, Ma Y, Hamer A, Wasserman SM, Raal FJ. Final report of the osler-1 study: long-term evolocumab for the treatment of hypercholesterolemia. <i>Circulation</i> ; 2018; 138.	badanie rozszerzone na pacjentach z większości niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER-1	Koren 2019	Koren M, Sabatine M, Giugliano R, Langslet G, Wiviott S, Ruzza A, Ma Y, Hamer A, Wasserman S, Raal F. Final Report of the OSLER-1 Study: long-Term Evolocumab for the Treatment of Hypercholesterolemia. <i>Journal of clinical lipidology</i> . 2019; 13; 3; e53-e54.	badanie rozszerzone na pacjentach z większości niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
OSLER-2	Koren 2016	Frequency of statin downtitration during open label evolocumab treatment in the OSLER-2 studies Koren M., Ma Y., Somaratne R., Bolognese M. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> (2016) 32:10 Supplement 1 (S122). Date of Publication: 1 Oct 2016	badanie rozszerzone na pacjentach z większości niewłączonych do analizy badań: MENDEL-1, YUKAWA-1 RUTHERFORD, THOMAS
VCU-AlirocRT	Trankle 2019	Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, Kadariya D, Ravindra K, Markley R, Park TS, Potere N, Van Tassell 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. doi: 10.1097/FJC.0000000000000706. PMID: 31356537.	zastosowanie leczenia w ciągu 24h od MI

Wasserman 2018		Comparison of LDL-C Reduction Using Different Evolocumab Doses and Intervals: biological Insights and Treatment Implications. <i>Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics</i> ; 2018.	analiza zbiorcza badań MENDEL i LAPLACE-TIMI 57, przy czym badanie MENDEL jest badaniem wykluczonym
YUKAWA	Hirayama 2014	Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, Teramoto T. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk--primary results from the phase 2 YUKAWA study. <i>Circ J</i> . 2014; 78(5):1073-82. doi: 10.1253/circj.cj-14-0130. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24662398.	umiarkowane dawki stosowanych statyn: ok. 5% pacjentów na atorwastatynie $\geq 40$ mg, rosuwastatynie $\geq 20$ mg, lub jakiegokolwiek statynie + ezetymibie
YUKAWA 2	Kiyosue 2015	Kiyosue A, Honarpour N, Xue A, Wasserman S, Hirayama A. Effects of evolocumab (AMG 145) in hypercholesterolemic, statin-treated, Japanese patients at high cardiovascular risk: results from the phase III yukawa 2 study. <i>Journal of the american college of cardiology</i> . 2015; 65: 10 SUPPL. 1; A1369.	niskie i umiarkowane dawki atorwastatyny 5 i 20 mg
YUKAWA 2	Kiyosue 2016	Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A Phase 3 Study of Evolocumab (AMG 145) in Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk. <i>Am J Cardiol</i> . 2016 Jan 1;117(1):40-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.021. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26547291.	niskie i umiarkowane dawki atorwastatyny 5 i 20 mg

## Opracowania wtórne

Tab. 73. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Asbeutah 2020	Asbeutah AAA, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia Treated With Inclisiran. <i>Am J Cardiol</i> . 2020 Aug 1;128:218-219. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.024. Epub 2020 May 21. PMID: 32482309.	Abstrakt konferencyjny nie wnoszący nic do analizy.
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. doi: 10.1016/j.phrs.2019.03.021. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30926528.	Brak danych dla inklisiranu.
Chen 2020	Chen Q, Wu G, Li C, Qin X, Liu R, Zhang M. Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibodies in Regard to Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2020 Aug;20(4):343-353. doi: 10.1007/s40256-019-00386-w. PMID: 31823301.	Brak danych dla inklisiranu.
Dicembrini 2019	Dicembrini I, Giannini S, Raghianti 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> . 2019 Sep;42(9):1029-1039. doi: 10.1007/s40618-019-01019-4. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30762200.	Brak danych dla inklisiranu.
Farmakis 2020	Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, Zafeiropoulos S, Antza C, Karvounis H, Giannakoulas G. Lipoprotein(a) reduction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> . 2020 Dec 1. doi: 10.1097/FJC.0000000000000963. Epub ahead of print. PMID: 33298738.	Brak danych dla inklisiranu.
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;ehz430. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430. Epub ahead of print. PMID: 31270529.	Brak danych dla inklisiranu.
Hardy 2021	Hardy J, Niman S, Pereira E, Lewis T, Reid J, Choksi R, Goldfaden RF. A Critical Review of the Efficacy and Safety of Inclisiran. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2021 May 6. doi: 10.1007/s40256-021-00477-7. Epub ahead of print. PMID: 33954930.	Brak znamion systematycznego przeglądu.

Mu 2020	Mu G, Xiang Q, Zhou S, Liu Z, Qi L, Jiang J, Gong Y, Xie Q, Wang Z, Zhang H, Huo Y, Cui Y. Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients at High Cardiovascular Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Randomized Controlled Trials. <i>Adv Ther.</i> 2020 Apr;37(4):1496-1521. doi: 10.1007/s12325-020-01259-4. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32108309.	Brak danych dla inkłisiranu.
Schmidt 2017	Schmidt AF, Carter JL, 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> 2020 Oct 20;10:CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub3. PMID: 33078867.	Brak danych dla inkłisiranu.
Schmidt 2020	Schmidt AF, Carter JL, 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> 2020 Oct 20;10:CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub3. PMID: 33078867.	Brak danych dla inkłisiranu.
Sinning 2020	Sinning D, Landmesser U. Low-density Lipoprotein-Cholesterol Lowering Strategies for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease; Focus on siRNA Treatment Targeting PCSK9 (Inclisiran). <i>Curr Cardiol Rep.</i> 2020 Oct 21;22(12):176. doi: 10.1007/s11886-020-01427-6. PMID: 33089390; PMCID: PMC7578129.	Praca o charakterze pogładowym.
Stoekenbroek 2018	Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, Kastelein JJ. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. <i>Future Cardiol.</i> 2018 Nov;14(6):433-442. doi: 10.2217/fca-2018-0067. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30375244.	Brak dostępu do treści artykułu.
van Bruggen 2020	van Bruggen FH, Nijhuis GBJ, Zuidema SU, Luijendijk H. Serious adverse events and deaths in PCSK9 inhibitor trials reported on ClinicalTrials.gov: a systematic review. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2020 Jul;13(7):787-796. doi: 10.1080/17512433.2020.1787832. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32597252.	Brak danych dla inkłisiranu.

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 74. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT04873934	Management of LDL-cholesterol With Inclisiran + Usual Care Compared to Usual Care Alone in Participants With a Recent Acute Coronary Syndrome (V-INCEPTION)	Inklisiran 284 mg podawany jako iniekcja podskórna w dniu 1, 90, a potem co 6 m-cy.	Standardowa terapia	Nie	Brak	Jeszcze nie rekrutuje
NCT03399370	Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol (ORION-10)	Inklisiran 284 mg podawany jako iniekcja podskórna w dniu 1, 90, a potem co 6 m-cy.	Placebo	Tak	Ray 2020	Ukończone
NCT03400800	Inclisiran for Subjects With ASCVD or ASCVD-Risk Equivalents and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol (ORION-11)	Inklisiran 284 mg podawany jako iniekcja podskórna w dniu 1, 90, a potem co 6 m-cy.	Placebo	Tak	Ray 2020	Ukończone
NCT03397121	Trial to Evaluate the Effect of Inclisiran Treatment on Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Subjects With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) (ORION-9)	Inklisiran 284 mg podawany jako iniekcja podskórna w dniu 1, 90, a potem co 6 m-cy.	Placebo	Tak	Raal 2020	Ukończone
NCT04666298	Study of Efficacy and Safety of Inclisiran in Japanese Participants With High Cardiovascular Risk and Elevated LDL-C	Inklisiran 284 mg podawany jako iniekcja podskórna w dniu 1, 90, a potem co 6 m-cy.	Placebo	Nie	-	Jeszcze nie rekrutuje
NCT03705234	A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4)	Inklisiran 284 mg podawany jako iniekcja podskórna w dniu 1, 90, a potem co 6 m-cy.	Placebo	Nie	-	Rekrutuje

**Tab. 75. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.**

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
CTSU_MDCO-PCS-17-01	HPS-4/TIMI 65/ORION-4: A double-blind randomized placebo-controlled trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with atherosclerotic cardiovascular disease	Inklisiran 284 mg podawany 3 razy w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 m-cy	Placebo	Nie	Brak	GB - nie należy już do EU/EEA
MDCO-PCS-17-03	A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of 300 mg of inclisiran sodium given as subcutaneous injections in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia (hefh) and elevated low-density lipoprotein cholesterol (ldl-c) (orion-9)	Inklisiran 284 mg podawany 3 razy w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 m-cy	Placebo	Nie	Tak	Ukończone
MDCO-PCS-17-08	A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial To Evaluate The Effect Of 300 Mg Of Inclisiran Sodium Given As Subcutaneous Injections In Subjects With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Ascvd) Or Ascvd-Risk Equivalents And Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol (Ldl-C) (Orion-11)	Inklisiran 284 mg podawany 3 razy w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 m-cy	Placebo	Nie	Tak	Ukończone

# Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

## Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią

Tab. 76. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Inklisiran vs standardowa terapia</b>		
ORION-9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Wywiad w kierunku HeFH z rozpoznaniem HeFH na podstawie testów genetycznych; i/lub udokumentowana historia nieleczonego poziomu LDL-C <math>&gt; 190</math> mg/dl i wywiad rodzinny w kierunku FH, podwyższony poziom cholesterolu lub wczesna choroba serca, która może wskazywać na FH;</li> <li>• Stosowanie diety niskotłuszczowej;</li> <li>• Poziom LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl (2,6 mmol/l);</li> <li>• Poziom triglicerydów na czczo <math>\leq 400</math> mg/dl (4,5 mmol/l);</li> <li>• Współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>&gt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na podstawie oszacowania stopnia filtracji kłębuszkowej (eGFR) przy użyciu metodologii Cockcroft Gault;</li> <li>• Pacjenci otrzymujący statyny powinni otrzymywać maksymalną tolerowaną dawkę;</li> <li>• Pacjenci nieprzyjmujący statyn muszą mieć udokumentowaną nietolerancję na wszystkie dawki co najmniej dwóch różnych statyn;</li> <li>• Pacjenci otrzymujący terapie obniżające stężenie lipidów (takie jak statyna i/lub ezetymib) powinni przyjmować stabilne dawki przez <math>\geq 30</math> dni przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Każda niekontrolowana lub poważna choroba lub jakikolwiek stan medyczny lub chirurgiczny, który może przeszkadzać w uczestnictwie lub interpretacji wyników badania klinicznego i/lub narażać pacjenta na znaczne ryzyko (zgodnie z oceną badacza);</li> <li>• Niewydolność serca klasy III lub IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA) lub frakcja wyrzutowa lewej komory serca <math>&lt; 25\%</math>;</li> <li>• Arytmia serca w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, która nie jest kontrolowana przez leki lub przez ablację;</li> <li>• Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie krwi <math>&gt; 180</math> mmHg lub rozkurczowe <math>&gt; 110</math> mmHg przed randomizacją pomimo leczenia przeciw nadciśnieniowego;</li> <li>• Czynna choroba wątroby;</li> <li>• Ciężka współistniejąca choroba poza sercowo-naczyniową, która niesie ryzyko skrócenia oczekiwanej długości życia do okresu krótszego niż 2 lata.</li> </ul>
<b>Alfrokumab vs standardowa terapia</b>		
ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Rozpoznanie HeFH (oparte na genotypie lub kryteriach klinicznych Simona Broom'a lub według kryteriów WHO <math>\geq 8</math> punktów);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia HoFH;</li> <li>• Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przeszczepiona interwencja wieńcowa (PCI), pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG) lub udar mózgu w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, którzy nie mieli w wywiadzie zdarzeń CV oraz tacy, którzy przeszli zawał mięśnia sercowego (MI) lub udar niedokrwieny, jeśli ich poziomy LDL-C nie były zgodne z aktualnymi wytycznymi dla profilaktyki pierwotnej [<math>\geq 2,6</math> mmol/l (100 mg/dl)] lub wtórnej [<math>\geq 1,8</math> mmol/l (70 mg/dl)];</li> <li>Leczenie stabilną wysoką dawką statyn (niższe dawki były dozwolone po udokumentowanym uzasadnieniu, np. przy nietolerancji większych dawek statyn) w skojarzeniu z inną terapią obniżającą poziom lipidów przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym lub bez.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokość poziomu triglicerydów na czczo <math>\geq 400</math> mg/dl (4,5 mmol/l);</li> <li>Niewydolność serca klasy III lub IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA) w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>Pacjenci przyjmujący inną statynę niż simwastatyna, atorwastatyna lub rosuwastatyna;</li> <li>Pacjenci przyjmujący dobowe dawki statyn większe niż 80 mg atorwastatyny, 40 mg rozuwastatyny lub 40 mg simwastatyny (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących simwastatynę 80 mg przez ponad 1 rok);</li> <li>Stosowanie niestabilnej dawki terapii obniżającej stężenie lipidów (w tym statyny) przez co najmniej 4 tygodnie i/lub fenofibratu przez co najmniej 6 tygodni, jeśli dotyczy, przed wizytą przesiewową lub w okresie od badania przesiewowego do randomizacji;</li> <li>Pacjenci, którzy przeszli leczenie plazmaferezą w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową lub planują je otrzymać w trakcie badania;</li> <li>Stosowanie fibratów innych niż fenofibrat w ciągu 6 tygodni przed wizytą przesiewową lub między wizytami przesiewową i randomizacyjną.</li> </ul>
ODYSSEY HIGH FH	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Pacjenci z HeFH, którzy nie są odpowiednio kontrolowani przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej, stabilnej dawki dobowej statyny, przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą przesiewową.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom LDL-C <math>&lt; 160</math> mg/dl (<math>&lt; 4,14</math> mmol/l) podczas wizyty przesiewowej oraz stosowanie statyny w monoterapii bez dodatkowej terapii obniżającej poziom lipidów;</li> <li>Wywiad w kierunku HoFH;</li> <li>Wysokość poziomu triglicerydów na czczo <math>\geq 400</math> mg/dl (4,5 mmol/l);</li> <li>Stosowanie fibratów innych niż fenofibrat w ciągu 6 tygodni przed wizytą przesiewową lub między wizytą przesiewową i randomizacyjną;</li> <li>Pacjenci przyjmujący inną statynę niż simwastatyna, atorwastatyna lub rosuwastatyna;</li> <li>Pacjenci przyjmujący dobowe dawki statyn większe niż 80 mg atorwastatyny, 40 mg rozuwastatyny lub 40 mg simwastatyny (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących simwastatynę 80 mg przez ponad 1 rok);</li> <li>Stosowanie niestabilnej dawki terapii obniżającej stężenie lipidów (w tym statyny) przez co najmniej 4 tygodnie i/lub fenofibratu przez co najmniej 6 tygodni, jeśli dotyczy, przed wizytą przesiewową lub w okresie od badania przesiewowego do randomizacji.</li> </ul>
ODYSSEY LONG TERM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Pacjenci:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci nieprzyjmujący LLT (w tym statyny) przez co najmniej 4 tygodnie i/lub fenofibratu przez co najmniej 6 tygodni przed wizytą przesiewową oraz w okresie od badań przesiewowych do randomizacji;</li> <li>Pacjenci obecnie przyjmujący statynę, która nie jest symwastatyną, atorwastatyną ani rosuwastatyną lub która jest przyjmowana niezgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca (CHD) lub równoważnikami ryzyka CHD lub bez, niewystarczająco kontrolowaną maksymalną tolerowaną stabilną dawką dobową statyny przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą przesiewową z terapią obniżającą lipidy (LLT) lub bez lub</li> <li>○ z hipercholesterolemią i rozpoznanym ryzykiem CHD lub równoważnikami ryzyka CHD, które nie są wystarczająco kontrolowane za pomocą maksymalnie tolerowanej stabilnej dawki dobowej statyny przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą przesiewową z LLT lub bez;</li> <li>• Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu;</li> <li>• Poziom LDL-C w surowicy <math>\geq 1,81</math> mmol / l (<math>\geq 70</math> mg/dl) w czasie badania przesiewowego;</li> <li>• W przypadku pacjentów, których nie określono pod względem genotypu, diagnoza kliniczna może być oparta na Kryteriach Światowej Organizacji Zdrowia / <i>Dutch Lipid Clinical Network</i> z wynikiem <math>&gt;8</math> punktów lub zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Simona Broome'a;</li> <li>• Udokumentowana historia choroby wieńcowej (zawierająca co najmniej jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ostry zawał mięśnia sercowego (ZS),</li> <li>○ cichy zawał serca,</li> <li>○ niestabilna dławica piersiowa,</li> <li>○ historia rewaskularyzacji wieńcowej lub pomostowanie tętnic wieńcowych,</li> <li>○ klinicznie istotne rozpoznanie CHD w badaniach inwazyjnych lub nieinwazyjnych;</li> </ul> </li> <li>• Ekwiwalenty ryzyka CHD (obejmujące co najmniej jedno z następujących 4 kryteriów): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ udokumentowana choroba tętnic obwodowych,</li> <li>○ udokumentowany wcześniejszy udar niedokrwienny z ogniskowym niedokrwiennym ubytkiem neurologicznym, który trwał dłużej niż 24 godziny, uważany za miażdżycowo-zakrzepowy,</li> <li>○ udokumentowana umiarkowana przewlekła choroba nerek według wielkości filtracji kłębuszkowej (eGFR) <math>&lt;60</math> ml/min / <math>1,73</math> m<sup>2</sup> przez 3 miesiące lub dłużej przed wizytą przesiewową;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie leków innych niż fenofibrat w ciągu 6 tygodni przed wizytą przesiewową lub między wizytą przesiewową a randomizacją;</li> <li>• Stosowanie produktów nutraceutycznych lub dostępnych bez recepty terapii, które mogą mieć wpływ na lipidy, które nie były stosowane w stabilnej dawce, stosowanie produktów z czerwonego ryżu drożdżowego przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą przesiewową lub między wizytą przesiewową a randomizacją;</li> <li>• Pacjent, który otrzymał plazmaferezę w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową lub który oczekuje na ww. zabieg;</li> <li>• Niedawno przebyty (w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową lub pomiędzy wizytą przesiewową a randomizacją) zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica prowadząca do hospitalizacji, niekontrolowana arytmia serca, CABG, PCI, operacja tętnicy szyjnej lub stentowanie, udar naczyniowo-mózgowy, przemijający napad niedokrwienny, zabieg wewnątrznacyniowy lub interwencja chirurgiczna w chorobie naczyń obwodowych;</li> <li>• Planowane poddanie się PCI, CABG, rewaskularyzacji tętnicy szyjnej lub obwodowej w czasie trwania badania;</li> <li>• Wywiad w kierunku niewydolności serca klasy III lub IV według <i>New York Heart Association</i> w okresie ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• Skurczowe ciśnienie krwi <math>&gt;180</math> mmHg lub rozkurczowe <math>&gt;110</math> mmHg podczas wizyty przesiewowej lub randomizacyjnej;</li> <li>• Wywiad w kierunku udaru krwotocznego, aktywnej choroby nerwu wzrokowego, homozygotycznej FH, utraty funkcji PCSK9, raka stwierdzonego w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka skóry, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy, HIV;</li> <li>• Stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów, chyba że są stosowane jako terapia zastępcza choroby przysadki/nadnerczy ze stabilnym schematem leczenia przez co najmniej 6 tygodni przed randomizacją;</li> <li>• Nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące, lub które mogą zajść w ciążę i nie chcą stosować co najmniej dwóch metod wysoce skutecznej antykoncepcji.</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ wywiad w kierunku cukrzycy oraz 2 lub więcej dodatkowych czynników ryzyka.</li> </ul>	
<b>Ewolokumab vs standardowa terapia</b>		
RUTHERFORD-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek od <math>\geq 18</math> do <math>\leq 80</math> lat;</li> <li>• Rozpoznanie HeFH (według kryteriów Simona Broom'a);</li> <li>• Pacjenci leczeni stabilną dawką statyny z lub bez innej zatwierdzonej terapii modyfikującej stężenie lipidów (np. ezetymib, żywice, stanole lub niacyna) przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• Wysokość poziomu LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl (2,6 mmol/l);</li> <li>• Wysokość poziomu triglicerydów na czczo <math>\leq 400</math> mg/dl (4,5 mmol/l).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoznanie HoFH;</li> <li>• Afereza lipoproteinowa w czasie 4 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• Niewydolność serca klasy III lub IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA);</li> <li>• Niekontrolowana arytmia serca;</li> <li>• Niekontrolowane nadciśnienie;</li> <li>• Cukrzyca typu 1 lub źle kontrolowana cukrzyca typu 2;</li> <li>• Niekontrolowana niedoczynność lub nadczynność tarczycy.</li> </ul>

HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; HoFH – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

## Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej

Tab. 77. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Inklisiran vs standardowa terapia</b>		
ORION-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>• Wywiad w kierunku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub ekwiwalentów ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia, w tym osoby, u których 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego oceniono przez skalę Framingham lub odpowiednik).</li> <li>• Cholesterol LDL w surowicy <math>\geq 70</math> mg/dl u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub <math>\geq 100</math> mg/dl u pacjentów z ekwiwalentem ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej podczas włączania do badania.</li> <li>• Trigllicerydy na czczo <math>&lt; 400</math> mg/dl podczas badania przesiewowego.</li> <li>• Obliczony współczynnik przesączania kłębuszkowego <math>&gt; 30</math> ml/min na podstawie oszacowanej filtracji kłębuszkowej ocenianej przy zastosowaniu standardowej lokalnej metodologii klinicznej.</li> <li>• Pacjenci otrzymujący statyny mieli otrzymywać maksymalnie tolerowaną dawkę.</li> <li>• Pacjenci otrzymujący terapię hipolipemizującą (takie jak statyna i/lub ezetymib) mieli przyjmować stabilną dawkę przez <math>\geq 30</math> dni przed badaniem przesiewowym bez planowanej zmiany leczenia lub dawki podczas udziału w badaniu.</li> <li>• Chętni i zdolni do wyrażenia świadomej zgody przed rozpoczęciem procedur i chęć przestrzegania wszystkich wymaganych procedur badawczych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Każda niekontrolowana lub poważna choroba lub jakiegokolwiek stan medyczny lub chirurgiczny, który może przeszkadzać w uczestnictwie w badaniu klinicznym i/lub narazić pacjenta na znaczne ryzyko, jeśli uczestniczyłby w badaniu klinicznym.</li> <li>• Rozpoznana choroba lub stan chirurgiczny, fizyczny lub medyczny, który w opinii badacza może przeszkadzać w interpretacji wyników badania klinicznego.</li> <li>• Niewydolność serca klasy II, III lub IV według New York Heart Association (NYHA) lub ostatnia znana frakcja wyrzutowa lewej komory <math>&lt; 30\%</math>.</li> <li>• Arytmia serca w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, której nie udało się opanować lekami lub ablacją.</li> <li>• Wywiad w kierunku udaru krwotocznego.</li> <li>• Poważne niepożądane zdarzenie sercowe w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją.</li> <li>• Niekontrolowane ciężkie nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie tętnicze <math>&gt; 180</math> mmHg lub rozkurczowe <math>&gt; 110</math> mmHg przed randomizacją, pomimo leczenia hipotensyjnego.</li> <li>• Słabo kontrolowana cukrzyca typu 2, tj. hemoglobina glikowana A1c (HbA1c) <math>&gt; 10,0\%</math> przed randomizacją.</li> <li>• Czynna choroba wątroby definiowana jako jakiegokolwiek rozpoznana obecnie zakaźna, nowotworowa lub metaboliczna patologia wątroby lub niewyjaśnione podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) <math>&gt; 2 \times</math> górna granica normy (GGN) lub podwyższenie stężenia bilirubiny całkowitej <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN w badaniu przesiewowym potwierdzone powtórzonym pomiarem w odstępie co najmniej 1 tygodnia.</li> <li>• Poważna choroba współistniejąca, w której oczekiwana długość życia pacjenta była krótsza niż czas trwania badania (np. ostra infekcja ogólnoustrojowa, rak lub inne poważne choroby). Dotyczy to wszystkich nowotworów z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego, który wystąpił <math>&gt; 5</math> lat przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety, które są w ciąży lub karmią piersią, lub które są w wieku rozrodczym i nie chcą stosować co najmniej dwóch metod antykoncepcji w czasie trwania badania). Kobiety, które były &gt;2 lata po menopauzie zdefiniowane jako <math>\geq 1</math> rok od ostatniej miesiączki lub w wieku &lt;55 lat z ujemnym wynikiem testu ciążowego w ciągu 24 godzin od randomizacji lub chirurgicznie wysterylizowane były wyłączone z tego kryterium.</li> <li>• Mężczyźni, którzy nie chcieli stosować akceptowalnej metody antykoncepcji przez cały okres badania (tj. prezerwatywy ze środkiem przeciwdziałającym). prezerwatywy ze środkiem przeciwdziałającym).</li> <li>• Wywiad w kierunku nadużywania alkoholu i/lub narkotyków w ciągu ostatnich 5 lat.</li> <li>• Leczenie innymi badanymi produktami lub wyrobami leczniczymi w ciągu 30 dni lub pięciu okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.</li> <li>• Stosowanie innych badanych produktów leczniczych lub wyrobów w trakcie badania.</li> <li>• Wszelkie warunki, które według badacza mogą wpływać na przebieg badania.</li> <li>• Wcześniejsze lub obecne leczenie (w ciągu 90 dni od badania przesiewowego) przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko PCSK9.</li> </ul>
ORION-10, ORION-11	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Pacjenci z historią ASCVD (CHD, CVD lub PAD) lub w badaniu ORION-11 z odpowiednikami ryzyka ASCVD (cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia (FH), w tym pacjenci, u których 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego oszacowane przez Framingham Risk Score for Cardiovascular Disease lub jego odpowiednik ma docelowy poziom LDL-C &lt;100 mg/dl);</li> <li>• Poziom LDL-C w surowicy <math>\geq 1,8</math> mmol/l (<math>\geq 70</math> mg/dl) u pacjentów z ASCVD lub <math>\geq 2,6</math> mmol/l (<math>\geq 100</math> mg/dl) dla osób z równoważnym ryzykiem ASCVD w badaniach przesiewowych;</li> <li>• Poziom triglicerydów na czczo &lt;4,52 mmol/l (&lt;400 mg/dl) podczas badania przesiewowego;</li> <li>• Współczynnik filtracji kłębuszkowej &gt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oszacowany na podstawie szacunkowej wielkości filtracji kłębuszkowej (eGFR) przy użyciu metodologii Cockcroft Gault;</li> <li>• Pacjenci otrzymujący statyny powinni otrzymywać maksymalną tolerowaną dawkę; maksymalna tolerowana dawka jest definiowana jako maksymalna dawka statyny, którą można przyjmować nie doświadczając działań niepożądanych;</li> <li>• Pacjenci nieotrzymujący statyny muszą mieć udokumentowaną nietolerancję wszystkich dawek co najmniej dwóch różnych statyn;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Każda niekontrolowana lub poważna choroba lub jakiegokolwiek stan medyczny lub chirurgiczny, który może przeszkadzać w uczestnictwie w badaniu klinicznym i/lub narażać pacjenta na znaczne ryzyko (zgodnie z oceną badacza);</li> <li>• Inna choroba lub stan chirurgiczny, fizyczny lub medyczny, które w opinii badacza mogą przeszkadzać w interpretacji wyników badania klinicznego;</li> <li>• Niewydolność serca klasy IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA) lub frakcja wyrzutowa lewej komory serca &lt;25%;</li> <li>• Arytmia serca stwierdzona w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, która nie jest kontrolowana przez leki lub przez ablację;</li> <li>• Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• Niekontrolowane ciężkie nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie krwi &gt;180 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi &gt;110 mmHg przed randomizacją pomimo leczenia przeciwnadciśnieniowego;</li> <li>• Czynna choroba wątroby definiowana jako jakiegokolwiek aktywna choroba zakaźna, nowotworowa lub metaboliczna patologia wątroby lub niewyjaśnione zwiększenie aktywności ALAT, AspAT &gt;3x GGN lub bilirubina całkowita &gt;2x GGN w badaniu przesiewowym; nieprawidłowy pomiar potwierdzony powtórnie w odstępie co najmniej 1 tygodnia;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci stosujący terapię obniżającą stężenie lipidów (takie jak statyna i/lub ezetymib) powinni stosować stabilną dawkę przez <math>\geq 30</math> dni przed badaniem przesiewowym bez planowanej zmiany leczenia lub zmiany dawki w czasie udziału w badaniu;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężka współistniejąca choroba inna niż sercowo-naczyniowa, która niesie ryzyko skrócenia oczekiwanej długości życia do okresu krótszego niż 2 lata;</li> <li>Historia nowotworu wymagającego operacji, radioterapii i/lub terapii systemowej w okresie trzech lat poprzedzających randomizację;</li> <li>Kobiety w ciąży lub karmiące, lub które mogą zajść w ciążę i nie chcą stosować co najmniej dwóch metod wysoce skutecznej antykoncepcji;</li> <li>Mężczyźni, którzy nie chcą stosować akceptowalnej metody antykoncepcji podczas całego okresu badania;</li> <li>Wywiad w kierunku nadużywania alkoholu i/lub narkotyków w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>Leczenie lub planowanie leczenia innymi badanymi produktami lub urządzeniami w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową;</li> <li>Leczenie (w ciągu 90 dni przed wizytą przesiewową) przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko PCSK9.</li> </ul>
<b>Alirokumab vs standardowa terapia</b>		
ODYSSEY LONG TERM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> <li>z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca (CHD) lub równoważnikami ryzyka CHD lub bez, niewystarczająco kontrolowaną maksymalną tolerowaną stabilną dawką dobową statyny przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą przesiewową z terapią obniżającą lipidy (LLT) lub bez lub</li> <li>z hipercholesterolemią i rozpoznanym ryzykiem CHD lub równoważnikami ryzyka CHD, które nie są wystarczająco kontrolowane za pomocą maksymalnie tolerowanej stabilnej dawki dobowej statyny przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą przesiewową z LLT lub bez;</li> </ul> </li> <li>Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu;</li> <li>Poziom LDL-C w surowicy <math>\geq 1,81</math> mmol / l (<math>\geq 70</math> mg/dl) w czasie badania przesiewowego;</li> <li>W przypadku pacjentów, których nie określono pod względem genotypu, diagnoza kliniczna może być oparta na Kryteriach Światowej Organizacji Zdrowia/Dutch Lipid Clinical Network z wynikiem <math>&gt;8</math> punktów lub zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Simona Broome'a;</li> <li>Udokumentowana historia choroby wieńcowej (zawierająca co najmniej jedno z poniższych):</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci nieprzyjmujący LLT (w tym statyny) przez co najmniej 4 tygodnie i/lub fenofibratu przez co najmniej 6 tygodni przed wizytą przesiewową oraz w okresie od badań przesiewowych do randomizacji;</li> <li>Pacjenci obecnie przyjmujący statynę, która nie jest symwastatyną, atorwastatyną ani rosuwastatyną lub która jest przyjmowana niezgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania;</li> <li>Stosowanie leków innych niż fenofibrat w ciągu 6 tygodni przed wizytą przesiewową lub między wizytą przesiewową a randomizacją;</li> <li>Stosowanie produktów nutraceutycznych lub dostępnych bez recepty terapii, które mogą mieć wpływ na lipidy, które nie były stosowane w stabilnej dawce, stosowanie produktów z czerwonego ryżu drożdżowego przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą przesiewową lub między wizytą przesiewową a randomizacją;</li> <li>Pacjent, który otrzymał plazmaferezę w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową lub który oczekuje na ww. zabieg;</li> <li>Niedawno przebyty (w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową lub pomiędzy wizytą przesiewową a randomizacją) zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica prowadząca do hospitalizacji, niekontrolowana arytmia serca, CABG, PCI, operacja tętnicy szyjnej lub stentowanie, udar naczyniowo-mózgowy, przemijający napad niedokrwienny, zabieg wewnątrznaczyniowy lub interwencja chirurgiczna w chorobie naczyń obwodowych;</li> <li>Planowane poddanie się PCI, CABG, rewaskularyzacji tętnicy szyjnej lub obwodowej w czasie trwania badania;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ostry zawał mięśnia sercowego (ZS),</li> <li>○ cichy zawał serca,</li> <li>○ niestabilna dławica piersiowa,</li> <li>○ historia rewaskularyzacji wieńcowej lub pomostowanie tętnic wieńcowych,</li> <li>○ klinicznie istotne rozpoznanie CHD w badaniach inwazyjnych lub nieinwazyjnych;</li> <li>▪ Ekwivalenty ryzyka CHD (obejmujące co najmniej jedno z następujących 4 kryteriów): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ udokumentowana choroba tętnic obwodowych,</li> <li>○ udokumentowany wcześniejszy udar niedokrwienny z ogniskowym niedokrwiennym ubytkiem neurologicznym, który trwał dłużej niż 24 godziny, uważany za miażdżycowo-zakrzepowy,</li> <li>○ udokumentowana umiarkowana przewlekła choroba nerek według wielkości filtracji kłębuszkowej (eGFR) &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przez 3 miesiące lub dłużej przed wizytą przesiewową;</li> </ul> </li> <li>▪ wywiad w kierunku cukrzycy oraz 2 lub więcej dodatkowych czynników ryzyka.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wywiad w kierunku niewydolności serca klasy III lub IV według <i>New York Heart Association</i> w okresie ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• Skurczowe ciśnienie krwi &gt;180 mmHg lub rozkurczowe &gt;110 mmHg podczas wizyty przesiewowej lub randomizacyjnej;</li> <li>• Wywiad w kierunku udaru krwotocznego, aktywnej choroby nerwu wzrokowego, homozygotycznej FH, utraty funkcji PCSK9, raka stwierdzonego w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka skóry, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy, HIV;</li> <li>• Stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów, chyba że są stosowane jako terapia zastępcza choroby przysadki/nadnerczy ze stabilnym schematem leczenia przez co najmniej 6 tygodni przed randomizacją;</li> <li>• Nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące, lub które mogą zajść w ciążę i nie chcą stosować co najmniej dwóch metod wysoce skutecznej antykoncepcji.</li> </ul>
ODYSSEY OUTCOMES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego, definiowana przez objawy niedokrwienia mięśnia sercowego z niestabilnym wzorcem, występującego w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku, w ciągu 72 godzin od nieplanowanego zdarzenia; przyjęcie do szpitala z powodu przypuszczalnej lub udowodnionej obturacyjnej choroby wieńcowej oraz co najmniej jeden z następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ podwyższone poziomy biomarkerów sercowych,</li> <li>○ spoczynkowe zmiany elektrokardiograficzne zgodne z niedokrwieniem lub zawałem, dodatkowe oznaki obturacyjnej choroby wieńcowej wynikające z regionalnego ruchu ścian lub nieprawidłowości perfuzji, 70% lub więcej nasierdziowego zwężenia tętnicy wieńcowej w badaniu angiograficznym lub potrzeba rewaskularyzacji;</li> </ul> </li> <li>▪ Nieprawidłowe stężenia lipidów niewystarczająco kontrolowane przez atorwastatinę w dawce 40 do 80 mg, rozuwastatinę od 20 do 40 mg na dobę lub w maksymalnej tolerowanej dawce jednego z tych środków, określone przez co najmniej jeden z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ poziom LDL-C w surowicy <math>\geq 1,81</math> mmol/l (<math>\geq 70</math> mg/dl);</li> <li>○ poziom nie-HDL <math>\geq 2,59</math> mmol/l (<math>\geq 100</math> mg/dl);</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\leq 40</math> lat;</li> <li>• Zdarzenie ACS mniej niż 4 tygodnie lub więcej niż 52 tygodnie przed randomizacją;</li> <li>• Brak stabilnej terapii obniżającej stężenie lipidów przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją;</li> <li>• Skurczowe ciśnienie krwi &gt;180 mmHg lub rozkurczowe &gt;110 mmHg podczas wizyty randomizacyjnej;</li> <li>• Zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA) lub frakcja wyrzutowa lewej komory serca &lt;25%;</li> <li>• Wywiad w kierunku udaru krwotocznego;</li> <li>• Wysokość poziomu triglicerydów na czczo większa niż 400 mg/dl (4,52 mmol/l) podczas wizyty kwalifikacyjnej;</li> <li>• Nawracający ostry zespół wieńcowy w ciągu 2 tygodni przed wizytą randomizacyjną;</li> <li>• Zabieg rewaskularyzacji wieńcowej wykonany w ciągu 2 tygodni przed wizytą randomizacyjną lub planowany po randomizacji;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ apolipoproteina B <math>\geq 80</math> mg/dl.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Poziom transaminaz wątrobowych 3-krotnie ponad górną granicą, dowody laboratoryjne zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; poziom kinazy kreatynowej 3-krotnie ponad górną granicą normy; współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>&gt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dodatni wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy;</li> <li>● Stosowanie fibratów innych niż fenofibrat lub kwas fenofibrynowy.</li> </ul>
ODYSSEY CHOICE I	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>● Pacjenci, którzy nie mają odpowiedniej kontroli hipercholesterolemii na podstawie ich indywidualnego poziomu ryzyka CVD:</li> <li>● Pacjenci z ryzykiem CVD od umiarkowanego do bardzo wysokiego, z poziomem LDL-C 70 mg/dl (bardzo wysokie ryzyko CVD) lub LDL-C 100 mg/dl (wysokie lub umiarkowane ryzyko CVD), pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn;</li> <li>● Pacjenci z ryzykiem CVD od umiarkowanego do bardzo wysokiego i nietolerancją statyn;</li> <li>● Pacjenci z umiarkowanym ryzykiem CVD, którzy nie byli uprzednio leczeni statynami;</li> <li>● Wszyscy pacjenci otrzymujący statyny byli leczeni maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn (atorwastatyna 40-80 mg, rozuwastatyna 20-40 mg lub simwastatyna 80 mg - niższe dawki były akceptowane w przypadku uzasadnienia udokumentowanego przez badacza).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Niedawny (w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową) zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji, przeszłoma interwencja wieńcowa (PCI), pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG), niekontrolowana arytmia serca, udar, przemijający napad niedokrwienności, rewaskularyzacja tętnicy szyjnej, wewnątrznaczyniowe zabiegi lub interwencja chirurgiczna w przypadku choroby naczyń obwodowych**;</li> <li>● Wywiad w kierunku dodatniego testu na HIV**;</li> <li>● Każda klinicznie istotna nieprawidłowość zidentyfikowana w czasie badania przesiewowego, która w ocenie badacza wykluczałaby bezpieczne zakończenie badania lub ograniczała ocenę punktów końcowych, takie jak poważne choroby ogólnoustrojowe lub uczestnicy o krótkiej oczekiwanej długości życia**.</li> </ul>
ODYSSEY COMBO I	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>● Pacjenci z FH i rozpoznany ryzykiem CVD lub ekwiwalentem ryzyka CVD ze słabo kontrolowanym poziomem LDL-C pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn z lub bez innej terapii obniżającej stężenie lipidów przez co najmniej 4 tygodnie (6 tygodni w przypadku fenofibratu) przed badaniem przesiewowym;</li> <li>● Poziom LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl (<math>\geq 1,81</math> mmol/l) podczas wizyty przesiewowej u pacjentów z udokumentowaną CVD;</li> <li>● Poziom LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl (<math>\geq 2,59</math> mmol/l) podczas wizyty przesiewowej u pacjentów bez wywiadu w kierunku udokumentowanej CVD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Wysokość poziomu triglicerydów na czczo <math>&gt; 400</math> mg/dl (4,5 mmol/l);</li> <li>● Pacjenci obecnie przyjmujący statynę, która nie jest simwastatyną, atorwastatyną ani rosuwastatyną przyjmowaną codziennie zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania;</li> <li>● Stosowanie fibratów innych niż fenofibrat w ciągu 6 tygodni przed wizytą przesiewową.</li> </ul>
ODYSSEY KT	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>● Pacjenci z FH i rozpoznany ryzykiem CVD lub ekwiwalentem ryzyka CVD ze słabo kontrolowanym poziomem LDL-C pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym;</li> <li>● Poziom LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl (<math>\geq 1,81</math> mmol/l) podczas wizyty przesiewowej u pacjentów z udokumentowaną CVD;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacjenci obecnie przyjmujący statynę, która nie jest simwastatyną, atorwastatyną ani rosuwastatyną;</li> <li>● Przyjmowana dawka dobowe statyn powyżej 80 mg atorwastatyny, 20 mg rosuwastatyny lub 40 mg simwastatyny;</li> <li>● Stosowanie fibratów innych niż fenofibrat w ciągu ostatnich 4 tygodni przed wizytą przesiewową lub między badaniem a wizytą randomizacyjną;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl (<math>\geq 2,59</math> mmol/l) podczas wizyty przesiewowej u pacjentów bez wywiadu w kierunku udokumentowanej CVD;</li> <li>• Pacjenci przyjmujący inną dzienną dawkę atorwastatyny, rosuwastatyny lub simwastatyny, uznaną za odpowiednią przez badacza;</li> <li>• Stosowanie terapii obniżających stężenie lipidów innych niż statyny pod warunkiem przyjmowania stabilnej dawki przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą przesiewową.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie produktów nutraceutycznych lub dostępnych bez recepty terapii, lub czerwonego ryżu, które mogą wpływać na poziom lipidów w ciągu ostatnich 4 tygodni przed wizytą przesiewową lub między wizytą przesiewową a wizytą randomizacyjną;</li> <li>• Pacjenci, którzy przeszli leczenie plazmaferezą w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową lub planują je otrzymać w trakcie badania;</li> <li>• Zawał serca w wywiadzie, niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji, CABG, PCI, niekontrolowana arytmia serca, operacja tętnicy szyjnej lub stentowanie, udar, przemijający napad niedokrwienności, rewaskularyzacja tętnicy szyjnej, zabieg wewnątrznaczyniowy lub interwencja chirurgiczna, choroba naczyń obwodowych w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową;</li> <li>• Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie krwi <math>&gt; 160</math> mmHg lub rozkurczowe <math>&gt; 100</math> mmHg;</li> <li>• Niewydolność serca klasy III lub IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA) w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• Historia udaru krwotocznego;</li> <li>• Pacjenci, którzy przed wizytą przesiewową nie zostali poinstruowani o stosowaniu diety obniżającej poziom cholesterolu;</li> <li>• Nowo zdiagnozowana lub słabo kontrolowana cukrzyca;</li> <li>• Obecność jakiegokolwiek klinicznie znaczącej niekontrolowanej choroby endokrynologicznej, o której wiadomo, że wpływa na lipidy lub lipoproteiny w surowicy;</li> <li>• Wywiad w kierunku operacji bariatrycznej w ciągu 12 miesięcy przed wizytą przesiewową;</li> <li>• Wywiad w kierunku HoFH lub HeFH;</li> <li>• Wywiad w kierunku raka w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy;</li> <li>• Wywiad w kierunku dodatniego testu na HIV.</li> </ul>
<b>Ewolokumab vs standardowa terapia</b>		
FOURIER	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek od <math>\geq 40</math> do <math>\leq 85</math> lat w momencie podpisania świadomej zgody;</li> <li>• Historia klinicznie jawnej choroby sercowo-naczyniowej z wysokim ryzykiem nawrotu;</li> <li>• Wysokość poziomu trójglicerydów na czczo <math>\leq 400</math> mg/dl (4,5 mmol/l);</li> <li>• Poziom LDL-C na czczo <math>\geq 70</math> mg/dl (<math>\geq 1,8</math> mmol/l) lub nie-HDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl (<math>&gt; 2,6</math> mmol/l).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewydolność serca klasy III lub IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA) lub frakcja wyrzutowa lewej komory serca <math>&lt; 30\%</math>;</li> <li>• Pacjentów nie wolno poddawać randomizacji w ciągu 4 tygodni od ostatniego ZS lub udaru;</li> <li>• Historia udaru krwotocznego;</li> <li>• Niekontrolowany lub nawracający częstoskurcz komorowy;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Planowana lub oczekiwana operacja kardiochirurgiczna lub rewaskularyzacja w ciągu 3 miesięcy po randomizacji;</li> <li>• Niekontrolowane nadciśnienie;</li> <li>• Nieleczona nadczynność lub niedoczynność tarczycy;</li> <li>• Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia;</li> <li>• Afereza LDL lub osocza.</li> </ul>

\* dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT02597127;

\*\* dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT01926782.



# Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

## Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią

Tab. 78. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (SD/zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Biała rasa [n (%)]	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [n (%)]					
					ASCVD	Ekwiwalent ryzyka ASCVD	Aktualny palacz	Nadciśnienie	Cukrzyca	HeFH
<b>Inklisiran vs standardowa terapia</b>										
ORION-9	Inklisiran 300 mg w 90, 270 i 450 dniu terapii	56 (47-63)	112 (46)	226 (93)	59 (24) <sup>a</sup>	b.d.	28 (11)	102 (42)	20 (8)	b.d.
	Placebo w 90, 270 i 450 dniu terapii	56 (46-64)	115 (48)	227 (95)	73 (30) <sup>a</sup>	b.d.	28 (11)	101 (42)	28 (12)	b.d.
<b>Alirokumab vs standardowa terapia</b>										
ODYSSEY FH I	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie	52,1 (13)	180 (56)	300 (93)	147 (46) <sup>*</sup>	54 (17) <sup>**</sup>	39 (12)	139 (43)	32 (10) <sup>***</sup>	129 (40) <sup>^</sup> / 193 (60) <sup>^^</sup>
	Placebo co 2 tygodnie	51,7 (12)	94 (58)	144 (88)	78 (48) <sup>*</sup>	25 (15) <sup>**</sup>	30 (18)	71 (44)	25 (15) <sup>***</sup>	62 (38) <sup>^</sup> / 101 (62) <sup>^^</sup>
ODYSSEY FH II	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie	53,2 (13)	86 (52)	164 (98)	58 (35) <sup>*</sup>	15 (9) <sup>**</sup>	36 (22)	57 (34)	7 (4) <sup>***</sup>	117 (70) <sup>^</sup> / 50 (30) <sup>^^</sup>
	Placebo co 2 tygodnie	53,2 (13)	45 (55)	80 (98)	31 (38) <sup>*</sup>	4 (5) <sup>**</sup>	13 (16)	24 (30)	3 (4) <sup>***</sup>	66 (81) <sup>^</sup> / 16 (20) <sup>^^</sup>
ODYSSEY HIGH FH	Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie	49,8 (14)	48,6 (35)	88,9 (64)	43,1 (31) <sup>d</sup>	18,1 (13) <sup>e</sup>	16,7 (12)	55,6 (40)	12,5 (9) <sup>***</sup>	19,4 (14) <sup>+</sup> / 80,6 (58) <sup>++</sup>

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (SD/zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Biała rasa [n (%)]	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [n (%)]					
					ASCVD	Ekwiwalent ryzyka ASCVD	Aktualny palacz	Nadciśnienie	Cukrzyca	HeFH
	Placebo co 2 tygodnie	52,1 (11)	62,9 (22)	85,7 (30)	62,9 (22) <sup>d</sup>	14,3 (5) <sup>e</sup>	25,7 (9)	60,0 (21)	17,1 (6) <sup>***</sup>	14,3 (5)+/ 85,7 (30) <sup>++</sup>
ODYSSEY LONG TERM	Alirocumab 150 mg N = 1553	60,4 (10,4)	983 (63,3)	1441 (92,8)	1055 (67,9)	639 (41,1)	325 (20,9)	b.d.	b.d.	276 (17,8)
	Placebo N = 788	60,6 (10,4)	474 (60,2)	730 (92,6)	552 (70,1)	323 (41,0)	159 (20,2)	b.d.	b.d.	139 (17,6)
Ewolokumab vs standardowa terapia										
RUTHERFORD-2	Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie	52,6 (12)	66 (60)	100 (90) <sup>l</sup>	38 (35)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo co 2 tygodnie	51,1 (14)	30 (54)	51 (93) <sup>l</sup>	16 (30)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Ewolokumab 420 mg co 4 tygodnie	51,9 (12)	64 (58)	98 (89) <sup>l</sup>	39 (35)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo co 4 tygodnie	46,8 (12,)	31 (56)	49 (89) <sup>l</sup>	10 (18)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

<sup>a</sup> choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym;

<sup>b</sup> choroba wieńcowa serca na podstawie obecności dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego, pomostowania tętnic wieńcowych lub przezskórnej interwencji wieńcowej;

<sup>c</sup> choroba wieńcowa;

<sup>d</sup> historia choroby wieńcowej;

<sup>e</sup> dwa lub więcej czynników ryzyka z następujących: udar, choroba tętnic obwodowych, umiarkowana przewlekła choroba nerek i cukrzyca;

\* choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego, cichy zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub rewaskularyzacja wieńcowa;

\*\* udar mózgu, choroba tętnic obwodowych, umiarkowana przewlekła choroba nerek oraz cukrzyca z dwoma (lub więcej) czynnikami ryzyka;

\*\*\* cukrzyca typu 2 na podstawie historii medycznej;

<sup>^</sup> genotypowanie;

<sup>^^</sup> kryteria kliczniczne;

# określona HeFH;

## prawdopodobna HeFH;

+ potwierdzenie diagnozy HeFH poprzez genotypowanie;

++ Potwierdzenie diagnozy HeFH według kryteriów WHO / Simon Broome'a;

<sup>l</sup> dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT01763918.

Tab. 79. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Jednoczesna terapia modyfikująca stężenie lipidów [n (%)]			Profil lipidowy [mg/dl]				
		Statyna	Statyna o wysokiej intensywności	Ezetymib	Cholesterol LDL-C	Cholesterol całkowity	Cholesterol nie-HDL-C	Cholesterol HDL-C	Apolipoproteina B
Inklisiran vs standardowa terapia									
ORION-9	Inklisiran 284 mg w 90, 270 i 450 dniu terapii	219 (90,5)	185 (77)	135 (56)	151,4 (50)	230,0 (55)	178,5 (56)	51,5 (15)	123,8 (33)
	Placebo w 90, 270 i 450 dniu terapii	217 (90,4)	171 (71)	120 (50)	154,7 (58)	232,4 (63)	181,5 (63)	50,8 (13)	124,5 (35)
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY FH I	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie	323 (100)	267 (83)*	181 (56)	144,7 (3)+	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo co 2 tygodnie	163 (100)	139 (85)*	97 (60)	144,4 (4)+	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ODYSSEY FH II	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie	167 (100)	145 (87)*	112 (67)	134,6 (3)+	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo co 2 tygodnie	82 (100)	75 (92)*	53 (65)	134,0 (5)+	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ODYSSEY HIGH FH	Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie	100 (72)	73,6 (53) <sup>5</sup> / 5,6 (4) <sup>6</sup>	19,4 (14)	196,3 (58)+ <sup>7</sup>	273,5 (58)	223,9 (59)	49,6 (14)	138,2 (32) <sup>7</sup>
	Placebo co 2 tygodnie	100 (35)	71,4 (25) <sup>5</sup> / 8,6 (3) <sup>6</sup>	34,3 (12)	201,0 (43)+ <sup>7</sup>	276,4 (47)	231,5 (48)	44,9 (11)	146,6 (28) <sup>8</sup>
ODYSSEY LONG TERM	Alirokumab 150 mg N = 1553	1552 (>99,9)	727 (46,8)	216 (13,9)	122,7 (42,6)	b.d.	152,6 (46,6)	49,8 (12,2)	101,9 (27,7)
	Placebo N = 788	787 (99,9)	368 (46,7)	118 (15,0)	121,9 (41,4)	b.d.	152,0 (45,8)	50,0 (12,4)	101,4 (27,3)
Ewolokumab vs standardowa terapia									
RUTHERFORD-2	Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie	111 (100) <sup>2</sup>	b.d.	68 (61) <sup>1</sup>	161,4 (51) <sup>1, **</sup>	b.d.	187,4 (57) <sup>1</sup>	50,4 (16) <sup>1</sup>	119,0 (31) <sup>1</sup>

Badanie	Grupa badana (n)	Jednoczesna terapia modyfikująca stężenie lipidów [n (%)]			Profil lipidowy [mg/dl]				
		Statyna	Statyna o wysokiej intensywności	Ezetymib	Cholesterol LDL-C	Cholesterol całkowity	Cholesterol nie-HDL-C	Cholesterol HDL-C	Apolipoproteina B
	Placebo co 2 tygodnie	55 (100) <sup>2</sup>	b.d.	33 (60) <sup>1</sup>	151,1 (37) <sup>1,**</sup>	b.d.	175,4 (44) <sup>1</sup>	53,2 (17) <sup>1</sup>	114,3 (30) <sup>1</sup>
	Ewolokumab 420 mg co 4 tygodnie	110 (100) <sup>2</sup>	b.d.	67 (61) <sup>1</sup>	153,6 (43) <sup>1,**</sup>	b.d.	178,5 (46) <sup>1</sup>	51,9 (16) <sup>1</sup>	114,9 (26) <sup>1</sup>
	Placebo co 4 tygodnie	55 (100) <sup>2</sup>	b.d.	34(62) <sup>1</sup>	151,5 (43) <sup>1,**</sup>	b.d.	175,4 (46) <sup>1</sup>	49,1 (13) <sup>1</sup>	110,3 (22) <sup>1</sup>

\* atorwastatyna 40-80 mg, rozuwastatyna 20-40 mg, simwastatyna 80 mg na dobę;

\*\* obliczony zgodnie z formułą Friedewalda;

+ obliczony LDL -C;

‡ simwastatyna 80 mg na dobę (6,6%), atorwastatyna 40 mg na dobę (31,1%), rozuwastatyna 20 mg na dobę (40,7%) lub jakakolwiek inna statyna lub niższa dawka statyny z ezetymibem (11,4%);

‡‡ simwastatyna 80 mg; atorwastatyna 40 mg lub 80 mg; rozuwastatyna 20 mg lub 40 mg;

<sup>1</sup> dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT01763918;

<sup>2</sup> wg kryteriów włączenia do badania (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) pacjenci leczeni stabilną dawką statyny z lub bez innej zatwierdzonej terapii modyfikującej stężenie lipidów (np. ezetymib, żywice, stanole lub niacyna)) przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym;

<sup>3</sup> dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT01375751;

<sup>4</sup> dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT01266876;

<sup>5</sup> atorwastatyna 40-80 mg na dobę lub rozuwastatyna 20-40 mg na dobę;

<sup>6</sup> simwastatyna 80 mg;

<sup>7</sup> n = 71;

<sup>8</sup> n = 34.

## Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej

Tab. 80. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana/średnia (SD/zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Biała rasa [n (%)]	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [n (%)]					
					ASCVD	Ekwiwalent ryzyka ASCVD	Aktualny palacz	Nadciśnienie	Cukrzyca	HeFH
Inklisiran vs standardowa terapia										
ORION-1	Inklisiran 300 mg 2 dawki N=61	64,1 (9,4)	45 (74)	58 (95)	43 (70)	b.d.	b.d.	b.d.	8 (13)	3 (5)
	Placebo 2 dawki N=62	62,8 (10,3)	33 (53)	58 (94)	46 (74)	b.d.	b.d.	b.d.	7 (11)	3 (5)
	Inklisiran 300 mg 1 dawka N=62	64,1 (12,8)	42 (68)	56 (90)	48 (77)	b.d.	b.d.	b.d.	3 (5)	2 (3)
	Placebo 1 dawka N=65	62,0 (11,4)	42 (65)	59 (92)	46 (71)	b.d.	b.d.	b.d.	5 (8)	1 (2)
ORION-10	Inklisiran 284 mg N = 781	66,4 (8,9)	535 (68,5)	653 (83,6)	781 (100)	0	123 (15,7)	714 (91,4)	371 (47,5)	8 (1,0)
	Placebo N = 780	65,7 (8,9)	548 (70,3)	685 (87,8)	780 (100)	0	111 (14,2)	701 (89,9)	331 (42,4)	12 (1,5)
ORION-11	Inklisiran 284 mg N = 810	64,8 (8,3)	579 (71,5)	791 (97,7)	712 (87,9)	98 (12,1)	160 (19,8)	640 (79,0)	296 (36,5)	14 (1,7)
	Placebo N = 807	64,8 (8,7)	581 (72,0)	796 (98,6)	702 (87,0)	105 (13,0)	132 (16,4)	661 (81,9)	272 (33,7)	14 (1,7)
Alirokumab vs standardowa terapia										
ODYSSEY LONG TERM	Alirocumab 150 mg N = 1553	60,4 (10,4)	983 (63,3)	1441 (92,8)	1055 (67,9)	639 (41,1)	325 (20,9)	b.d.	b.d.	276 (17,8)
	Placebo N = 788	60,6 (10,4)	474 (60,2)	730 (92,6)	552 (70,1)	323 (41,0)	159 (20,2)	b.d.	b.d.	139 (17,6)

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana/średnia (SD/zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Biała rasa [n (%)]	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [n (%)]					
					ASCVD	Ekwiwalent ryzyka ASCVD	Aktualny palacz	Nadciśnienie	Cukrzyca	HeFH
ODYSSEY OUTCOMES	Alirokumab 75 mg N = 9462	58,5 (9,3)	7072 (74,7)	7500 (79,3)	b.d.	b.d.	2282 (24,1)	6205 (65,6)	2693 (28,5)	b.d.
	Placebo N = 9462	58,6 (9,4)	7090 (74,9)	7524 (79,5)	b.d.	b.d.	2278 (24,1)	6044 (63,9)	2751 (29,1)	b.d.
ODYSSEY CHOICE I###	Alirokumab 75 mg/150 mg co 2 tygodnie	60,7 (9)	51 (65)	b.d.	361 (66)***/ 109 (19)***/ 77 (14)***	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	44 (8)***
	Alirokumab 300 mg/150 mg co 2 tygodnie	61,6 (10)	190 (61)	b.d.	361 (66)***/ 109 (19)***/ 77 (14)***	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	44 (8)***
	Placebo co 2 tygodnie	61,6 (10)	101 (64)	b.d.	361 (66)***/ 109 (19)***/ 77 (14)***	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	44 (8)***
ODYSSEY COMBO I	Alirokumab 75 mg/150 mg co 2 tygodnie	63,0 (10)	131 (63)	170 (81)	206 (98,6) <sup>2</sup> / 164 (78,5) <sup>3</sup>	85 (40,7) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	94 (45,0) <sup>*</sup>	b.d.
	Placebo co 2 tygodnie	63,0 (9)	77 (72)	88 (82)	106 (99,1) <sup>2</sup> / 83 (77,6) <sup>3</sup>	51 (47,7) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	42 (39,3) <sup>*</sup>	b.d.
ODYSSEY KT	Alirokumab 75 mg/150 mg co 2 tygodnie	61,2 (10)	83 (86)	b.d.	96 (99) <sup>5</sup>	21 (22) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	32 (33)	b.d.
	Placebo co 2 tygodnie	60,1 (9)	81 (79)	b.d.	95 (93) <sup>5</sup>	26 (26) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	38 (37)	b.d.
Ewolokumab vs standardowa terapia										
FOURIER	Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie lub 420 mg co 4 tygodnie N = 13,784	62,5 (9,1)	10,397 (75,4)	11,748 (85,2)	b.d.	b.d.	3854 (28,0)	11,045 (80,1)	5,054 (37)	b.d.
	Placebo co 2 lub 4 tygodnie N = 13,780	62,5 (8,9)	10,398 (75,5)	11,710 (85,0)	b.d.	b.d.	3923 (28,5)	11,039 (80,1)	5,027 (37)	b.d.

<sup>e</sup> więcej niż 2 czynniki ryzyka;

\* cukrzyca typu 2;

\*\* FH, hipercholesterolemia rodzinna;

\*\*\* zbiorcza wartości dla całej populacji przyjmującej statyny, bez podziału na interwencję;

# dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT01763866, brak danych dla subpopulacji przyjmującej rosuwastatynę 40 mg;

### populacja pacjentów otrzymujący statyny, dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT01926782;

<sup>1</sup> wcześniejsze ASCVD;

<sup>2</sup> każda historia choroby sercowo-naczyniowej;

<sup>3</sup> każda historia ekwiwalentów ryzyka choroby sercowo-naczyniowej;

<sup>4</sup> udar niedokrwienny, choroba tętnic obwodowych, umiarkowana przewlekła choroba nerek lub cukrzyca (tylko przy obecności  $\geq 2$  czynników ryzyka);

<sup>5</sup> historia choroby sercowo-naczyniowej zdefiniowana jako ostry / cichy zawal mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, zabiegi rewaskularyzacji wieńcowej lub rozpoznanie klinicznie istotnej choroby wieńcowej za pomocą badań nieinwazyjnych;

<sup>6</sup> bardzo wysokie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej;

<sup>7</sup> wysokie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej;

<sup>8</sup> umiarkowane ryzyko choroby sercowo-naczyniowej.

**Tab. 81. Wyjściowe dane demograficzne c.d.**

Badanie	Grupa badana (n)	Jednoczesna terapia modyfikująca stężenie lipidów [n (%)]			Profil lipidowy [mg/dl]				
		Statyna	Statyna o wysokiej intensywności	Ezetymib	Cholesterol LDL-C	Cholesterol całkowity	Cholesterol nie-HDL-C	Cholesterol HDL-C	Apolipoproteina B
Inklisiran vs standardowa terapia									
ORION-1	Inklisiran 300 mg 2 dawki N=61	45 (74)	b.d.	b.d.	130,7 (57,85)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo 2 dawki N=62	48 (77)	b.d.	b.d.	125,0 (43,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Inklisiran 300 mg 1 dawka N=62	46 (74)	b.d.	b.d.	120,1 (41,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo 1 dawka N=65	46 (71)	b.d.	b.d.	126,9 (52,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ORION-10	Inklisiran 284 mg N = 781	701 (89,8)	525 (67,2)	80 (10,2)	104,5 (39,6)	180,6 (46,1)	134,0 (44,5)	46,6 (14,3)	94,1 (25,6)

Badanie	Grupa badana (n)	Jednoczesna terapia modyfikująca stężenie lipidów [n (%)]			Profil lipidowy [mg/dl]				
		Statyna	Statyna o wysokiej intensywności	Ezetymib	Cholesterol LDL-C	Cholesterol całkowity	Cholesterol nie-HDL-C	Cholesterol HDL-C	Apolipoproteina B
	Placebo N = 780	692 (88,7)	537 (68,8)	74 (9,5)	104,8 (37,0)	180,6 (43,6)	134,7 (43,5)	45,9 (14,4)	94,6 (25,1)
ORION-11	Inklisiran 284 mg N = 810	766 (94,6)	640 (79,0)	52 (6,3)	107,2 (41,8)	187,3 (48,2)	137,6 (46,9)	49,7 (15,5)	97,1 (28,0)
	Placebo N = 807	766 (94,9)	631 (78,2)	62 (7,7)	103,7 (36,4)	183,3 (42,8)	133,9 (41,0)	49,3 (13,8)	95,1 (5,2)
Alirokumab vs standardowa terapia									
ODYSSEY LONG TERM	Alirokumab 150 mg N = 1553	1552 (>99,9)	727 (46,8)	216 (13,9)	122,7 (42,6)	b.d.	152,6 (46,6)	49,8 (12,2)	101,9 (27,7)
	Placebo N = 788	787 (99,9)	368 (46,7)	118 (15,0)	121,9 (41,4)	b.d.	152,0 (45,8)	50,0 (12,4)	101,4 (27,3)
ODYSSEY OUTCOMES	Alirokumab 75 mg N = 9462	8380 (88,6)	b.d.	269 (2,8)	92 (31)	b.d.	122 (35)	43 (37-50)	83 (21)
	Placebo N = 9462	8431 (89,1)	b.d.	285 (3,0)	92 (31)	b.d.	123 (36)	42 (36-50)	83 (22)
ODYSSEY CHOICE I#	Alirokumab 75 mg/150 mg co 2 tygodnie	b.d.	b.d.	74 (14)**	114,9 (36)*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Alirokumab 300 mg/150 mg co 2 tygodnie	b.d.	b.d.	74 (14)**	112,4 (33)*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo co 2 tygodnie	b.d.	b.d.	74 (14)**	112,1 (37)*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ODYSSEY COMBO I	Alirokumab 75 mg/150 mg co 2 tygodnie	208 (100)	129 (62)†	15 (7)	100,2 (30)‡	b.d.	130,0 (34)	48,3 (14)	90,8 (21)
	Placebo co 2 tygodnie	107 (100)	69 (65)†	11 (10)	106,0 (35)‡	b.d.	13zbliż3,4 (40)	48,8 (13)	91,4 (24)



Badanie	Grupa badana (n)	Jednoczesna terapia modyfikująca stężenie lipidów [n (%)]			Profil lipidowy [mg/dl]				
		Statyna	Statyna o wysokiej intensywności	Ezetymib	Cholesterol LDL-C	Cholesterol całkowity	Cholesterol nie-HDL-C	Cholesterol HDL-C	Apolipoproteina B
ODYSSEY KT	Alirokumab 75 mg/150 mg co 2 tygodnie	97 (100)	71 (73) <sup>1</sup> / 17 (18) <sup>2</sup>	14 (14)	97,0 (28)*	169,4 (30)	123,9 (29)	45,5 (11)	81,7 (17)
	Placebo co 2 tygodnie	102 (100)	73 (72) <sup>1</sup> / 22 (22) <sup>2</sup>	12 (12)	99,3 (25)*	174,5 (28)	128,4 (30)	46,1 (12)	85,6 (18)
Ewolokumab vs standardowa terapia									
FOURIER	Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie lub 420 mg co 4 tygodnie N = 13,784	13 749 (99,7)	9 585 (69,5)	726 (5,3)	92 (80-109)	168 (151-188)	b.d.	44 (37-53)	b.d.
	Placebo co 2 lub 4 tygodnie N = 13,780	13 780 (100)	9 518 (69,1)	714 (5,2)	92 (80-109)	168 (151-189)	b.d.	44 (37-53)	b.d.

<sup>a</sup> wyjściowe stosowanie statyn i ezetymibu definiowane jest dla pacjenta leczonego statyną lub ezetymibem pod koniec okresu stabilizacji lipidów w momencie randomizacji;

<sup>b</sup> atorwastatyna 40 mg, rosuwastatyna 20 mg, simwastatyna 80 mg;

\* obliczony LDL-C;

\*\* zbiorcza wartości dla całej populacji przyjmującej statynę, bez podziału na interwencję;

\*\*\* zgodnie z analizowaną subpopulacją;

† atorwastatyna 40 do 80 mg lub rosuwastatyna 20 do 40 mg lub simwastatyna 80 mg na dobę;

‡ obliczony zgodnie z formułą Friedewalda;

# populacja pacjentów otrzymujący statynę;

### dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT01763866; brak danych dla subpopulacji przyjmujących rosuwastatynę 40 mg;

<sup>1</sup> atorwastatyna 40 do 80 mg na dobę lub rosuwastatyna 20 mg na dobę;

<sup>2</sup> simwastatyna 40 mg;

<sup>3</sup> atorwastatyna 40-80 mg, rosuwastatyna 20-40 mg, simwastatyna 80 mg na dobę lub jakakolwiek statyna z ezetymibem

<sup>a</sup> atorwastatyny (40 mg lub więcej), rosuwastatyny (20 mg lub więcej), symwastatyny (80 mg) na dobę lub dowolnej statyny z ezetymibem.

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

### Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią

Tab. 82. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania  Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgoda	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
Inklisiran vs standardowa terapia													
ORION-9	Inklisiran 300 mg w 90, 270 i 450 dniu terapii	242	241	242	241	6	–	–	–	1 (17)	–	–	5 (83)
	Placebo w 90, 270 i 450 dniu terapii	240	240	240	240	10	–	–	–	1 (10)	4 (40)	–	5 (50)
Alirokumab vs standardowa terapia													
ODYSSEY FH I	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie	323	322	322	322	76	–	10 (13)	13 (17)	–	–	–	53 (70)
	Placebo co 2 tygodnie	163	163	163	163	33	–	4 (12)	10 (30)	–	–	–	19 (58)
ODYSSEY FH II	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie	167	167	166	167	17	–	2 (12)	6 (35)	–	–	–	9 (53)

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
	Placebo co 2 tygodnie	82	81	81	81	10	–	2 (20)	1 (10)	–	–	–	7 (70)
ODYSSEY HIGH FH	Alirocumab 150 mg co 2 tygodnie	72	72	71	72	29	–	4 (14)	3 (10)	–	–	–	22 (76)
	Placebo co 2 tygodnie	35	35	35	35	9	–	1 (11)	2 (22)	–	–	–	6 (67)
ODYSSEY LONG TERM	Alirocumab 150 mg co 2 tygodnie	1 553	1 550	1 553	1 550	437	60 (14)	–	113 (26)	–	–	–	264 (60)
	Placebo co 2 tygodnie	788	788	788	788	193	38 (20)	–	47 (24)	–	–	–	108 (56)
Ewolokumab vs standardowa terapia													
RUTHERFORD -2	Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie	111	110	110	110	0	–	–	–	–	–	–	–
	Placebo co 2 tygodnie	55	54	54	54	1	–	–	–	–	1 (100)	–	–

## Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej

Tab. 83. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerywania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
Inklisiran vs standardowa terapia													
ORION-1	Jedna dawka	253	251	244	251	5	–	–	0 (0)	1 (20)	1 (20)	2 (40)	1 (20)
	Dwie dawki	248	246	239	246	8	–	–	2 (25)	1 (12)	4 (50)	0 (0)	1 (12)
ORION-10	Inklisiran 284 mg	781	781	781	781	60	–	–	–	12 (20)	24 (40)	10 (17)	14 (23)
	Placebo	780	778	780	778	83	–	–	–	11 (13)	34 (41)	24 (29)	14 (17)
ORION-11	Inklisiran 284 mg	810	811*	810	811	–	–	–	–	–	–	–	b.d.
	Placebo	807	804	807	804	37	–	–	–	15 (41)	17 (46)	–	5 (14)
Alirokumab vs standardowa terapia													
ODYSSEY LONG TERM	Alirokumab 150 mg	1 553	1 550	1 553	1 550	437	60 (14)	–	113 (26)	–	–	–	264 (60)
	Placebo	788	788	788	788	193	38 (20)	–	47 (24)	–	–	–	108 (56)
ODYSSEY OUTCOMES	Alirokumab 75 mg	9 462	9 451	9 462	9 451	1 343	–	454 (34)	362 (27)	–	91 (7)	15 (1)	421 (31)
	Placebo	9 462	9 443	9 462	9 443	1 496	–	529 (35)	347 (23)	–	118 (8)	17 (1)	485 (32)
ODYSSEY CHOICE I###	Alirokumab 75/150 mg	78	78	76	115^^	13	–	3 (23)	4 (31)	–	1 (8)	–	5 (38)

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
	Alirokumab 300/150 mg	312	312	308	458 <sup>^^</sup>	40	–	8 (20)	17 (43)	–	8 (20)	–	7 (18)
	Placebo	157	157	156	229 <sup>^^</sup>	28	–	5 (18)	13 (46)	–	6 (21)	–	4 (14)
ODYSSEY COMBO I	Alirokumab 75/150 mg	209	207	205	207	51	–	10 (20)	13 (25)	–	–	–	28 (55)
	Placebo	107	107	106	107	32	–	9 (28)	8 (25)	–	–	–	15 (47)
ODYSSEY KT	Alirokumab 75/150 mg	97	97	97 <sup>@.97@@</sup>	97	10	–	–	2 (20)	–	–	–	8 (80)
	Placebo	102	102	102 <sup>@/100@@</sup>	102	5	–	1 (20)	1 (20)	–	–	–	3 (60)
<b>Ewolokumab vs standardowa terapia</b>													
FOURIER	Ewolokumab 140 Q2W/420 Q4W	13 784	13 769	13 784	13 769	2 219	–	14 (1)	628 (28)	444 (20)	88 (4)	5 (0)	1 040 (47)
	Placebo Q2W/Q4W	13 780	13 756	13 780	13 756	2 290	–	11 (0)	581 (25)	426 (19)	105 (5)	13 (1)	1 154 (50)

\* jeden z pacjentów zrandomizowanych do placebo przyjmował interwencję;

\*\* dane dotyczące leku przyjmowanego podskórnice;

\*\*\* dane dotyczące leku przyjmowanego doustnie;

# dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT01763866;

## dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT02597127;

### dane z bazy clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT01926782; grupy pacjentów przyjmujących statyny;

^ dane podane zbiorczo dla działań niepożądanych, utraty z obserwacji i innych;

^^ analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w grupie pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących statyn łącznie;

@ liczba pacjentów uwzględniona w analizie ITT;

@@ liczba pacjentów uwzględniona w analizie mITT.

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

### Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią

Tab. 84. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

Badanie	Procentowa zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej	Skorygowana w czasie procentowa zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej	Bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej	Skorygowana w czasie bezwzględna zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowej	Procentowa zmiana poziomu PCSK9	Procentowa zmiana poziomu cholesterolu całkowitego	Procentowa zmiana poziomu apolipoproteiny B	Procentowa zmiana poziomu HDL-C w stosunku do wartości początkowej	Procentowa zmiana poziomu nie-HDL-C w stosunku do wartości początkowej	Zdarzenia niepożądane ogółem	Poważne zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia
ORION-9												
ODYSSEY FH I												
ODYSSEY FH II												
RUTHERFORD												
RUTHERFORD-2												
ODYSSEY HIGH FH												
ODYSSEY LONG TERM												

Tab. 85. Drugorzędowe punkty końcowe badań ORION-9 nieuwzględnione w Tab. 84.

Inne drugorzędowe punkty końcowe badania ORION-9:
Maksymalna procentowa zmiana poziomu LDL-C
Bezwzględna zmiana poziomu PCSK9, całkowitego cholesterolu, apolipoproteiny B i nie HDL-C w stosunku do wartości początkowej do 510 dnia
Bezwzględna i procentowa zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej dla każdego pomiaru do 540 dnia
Indywidualna reaktywność definiowana jako liczba badanych osiągająca stężenia LDL-C <25 mg / dl, <50 mg / dl, <70 mg / dl i <100 mg / dl w 510 dniu leczenia
Odsetek osób w każdej grupie z obniżeniem poziomu LDL-C większym lub równym 50% w stosunku do wartości początkowej
Bezwzględna i procentowa zmiana innych lipidów, lipoprotein, apolipoprotein, i PCSK9 od wizyty początkowej podczas każdej kolejnej wizyty do 540 dnia
Odsetek badanych w każdej grupie, którzy osiągnęli globalne docelowe poziomy lipidów na swoim poziomie ryzyka ASCVD
Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zatrzymania krążenia po resuscytacji, zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem i udaru mózgu niezakończonych zgonem (niedokrwiennego i krwotocznego)
Odsetek pacjentów w każdej grupie z jakimkolwiek obniżeniem poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej podczas którejkolwiek wizyty
Odpowiedź na obniżenie LDL-C przez podstawowe mutacje przyczynowe HeFH

## Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej

Tab. 86. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

Badanie	Procentowa zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej	Bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej	Stosunek pacjentów uzyskujących określone cele poziomu LDL-C	Procentowa zmiana poziomu PCSK9 w stosunku do wartości początkowej	Procentowa zmiana poziomu cholesterolu całkowitego w stosunku do wartości początkowej	Procentowa zmiana poziomu apolipoprotein y B w stosunku do wartości początkowej	Procentowa zmiana poziomu HDL-C w stosunku do wartości początkowej	Procentowa zmiana poziomu nie HDL-C w stosunku do wartości początkowej	Zdarzenia niepożądane ogółem	Poważne zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia
ORION-1											
ORION-10											
ORION-11											
ODYSSEY LONG TERM											
ODYSSEY OUTCOMES											
ODYSSEY CHOICE I											
ODYSSEY COMBO I											
ODYSSEY KT											
FOURIER											



**Tab. 87. Drugorzędowe punkty końcowe badań ORION-10 i ORION-11 nieuwzględnione w Tab. 86.**

<b>Inne drugorzędowe punkty końcowe badań ORION-10, ORION-11:</b>
Średnia maksymalna procentowa zmiana poziomu LDL-C
Bezwzględna zmiana poziomu PCSK9, całkowitego cholesterolu, apolipoproteiny B i nie HDL-C w stosunku do wartości początkowej do 510 dnia
Bezwzględna i procentowa zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej dla każdego pomiaru do 540 dnia
Indywidualna reaktywność definiowana jako liczba badanych osiągająca stężenia LDL-C <25 mg / dl, <50 mg / dl, <70 mg / dl i <100 mg / dl w 510 dniu leczenia
Odsetek osób w każdej grupie z obniżeniem poziomu LDL-C większym lub równym 50% w stosunku do wartości początkowej
Bezwzględna i procentowa zmiana innych lipidów, lipoprotein, apolipoprotein, i PCSK9 od wizyty początkowej podczas każdej kolejnej wizyty do 540 dnia
Odsetek badanych w każdej grupie, którzy osiągnęli globalne docelowe poziomy lipidów na swoim poziomie ryzyka ASCVD

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

### Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią

Tab. 88. Metodyka badań.

Badanie	Inklisiran	Alirokumab				Ewolokumab
	ORION-9	ODYSSEY FH I	ODYSSEY FH II	ODYSSEY HIGH FH	ODYSSEY LONG TERM	RUTHERFORD-2
Metoda badania	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	46 ośrodków w 8 krajach (USA, Kanada, Szwecja, Czechy, Hiszpania, Holandia, Dania, Afryce Południowej)	89 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie i Afryce Południowej	26 ośrodków w Europie	35 ośrodków w USA, Kanadzie, Rosji, Holandii i Afryce Południowej	320 ośrodków w 27 krajach w Afryce, Europie oraz Ameryce Północnej i Południowej	39 ośrodków w Australii, Azji, Europie, Nowej Zelandii, Ameryce Północnej i Afryce Południowej
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	Inklisiran 300 mg w 1, 90, 270 i 450 dniu terapii – 242/242/241 Placebo w 1, 90, 270 i 450 dniu terapii – 240/240/240	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie – 323/322/322 Placebo co 2 tygodnie – 163/163/163	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie – 167/166/167 Placebo co 2 tygodnie – 82/81/81	Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie – 72/71/72 Placebo co 2 tygodnie – 35/35/35	Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie – 1 553/ 1 553/ 1 550 Placebo co 2 tygodnie – 788/ 788/ 788	Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie – 111/110/110 Placebo co 2 tygodnie – 55/54/54 Ewolokumab 420 mg co 4 tygodnie – 110/110/110 Placebo co 4 tygodnie – 55/55/55
Czas obserwacji	540 dni	78 tygodni	78 tygodni	86 tygodni	86 tygodni	12 tygodni

	Inklisiran	Alirokumab				Ewolokumab
Badanie	ORION-9	ODYSSEY FH I	ODYSSEY FH II	ODYSSEY HIGH FH	ODYSSEY LONG TERM	RUTHERFORD-2
Populacja	Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną, u których poziom stężenia cholesterolu LDL wynosił 100 mg/dl (2,6 mmol / l) lub więcej pomimo leczenia maksymalnymi akceptowanymi dawkami statyn z ezetymibem lub bez	Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie mieli historii zdarzeń CV oraz tacy, którzy przeszli zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny; u których poziom stężenia cholesterolu LDL wynosił 100 mg/ dl (2,6 mmol / l) lub więcej lub odpowiednio 70 mg / dl) lub więcej (1,8 mmol / l) lub więcej w przypadku profilaktyki wtórnej; otrzymujący terapię wysokimi stężeniami statyn	Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie mieli historii zdarzeń CV oraz tacy, którzy przeszli zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny; u których poziom stężenia cholesterolu LDL wynosił 100 mg/ dl (2,6 mmol / l) lub więcej lub odpowiednio 70 mg / dl) lub więcej (1,8 mmol / l) lub więcej w przypadku profilaktyki wtórnej; otrzymujący terapię wysokimi stężeniami statyn	Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, i poziomem LDL-C $\geq$ 160 mg / dl, leczeni stabilną maksymalną dawką statyn z lub bez innej zatwierdzonej terapii modyfikującej stężenie lipidów	Pacjenci z wysokim ryzykiem chorób układu krążenia zdarzenia, u których poziom cholesterolu LDL wynosił 70 mg / dl (1,8 mmol / l) lub więcej i którzy otrzymywali leczenie statynami w maksymalnej tolerowanej dawce (najwyższej dawce związanej z akceptowalnym profilem skutków ubocznych), z lub bez innej terapii obniżającej stężenie lipidów.	Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, leczeni stabilną dawką statyn z lub bez innej zatwierdzonej terapii modyfikującej stężenie lipidów
Porównywane interwencje	Inklisiran 300 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym w 1, 90, 270 i 450 dniu terapii	Alirokumab 75 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie Alirokumab 150 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie od 12 tygodnia, w przypadku, gdy stężenie LDL-C wynosiło $\geq$ 70 mg / dl w 8 tygodniu badania	Alirokumab 75 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie Alirokumab 150 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie od 12 tygodnia, w przypadku, gdy stężenie LDL-C wynosiło $\geq$ 70 mg / dl w 8 tygodniu badania	Alirokumab 150 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie	Alirokumab 150 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie przez 78 tygodni	Ewolokumab 140 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie Ewolokumab 420 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

	Inklisiran	Alirokumab				Ewolokumab
<b>Badanie</b>	ORION-9	ODYSSEY FH I	ODYSSEY FH II	ODYSSEY HIGH FH	ODYSSEY LONG TERM	RUTHERFORD-2
<b>Udział sponsora</b>	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Medicines Company	Opisany. Badanie sponsorowane przez Sanofi US i Regeneron Pharmaceuticals Incorporated	Opisany. Badanie sponsorowane przez Sanofi US i Regeneron Pharmaceuticals Incorporated.	Opisany. Badanie sponsorowane przez Sanofi US i Regeneron Pharmaceuticals Incorporated	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Amgen Inc
<b>Analiza ITT</b>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	B.d.
<b>Hipoteza</b>	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority

mITT – zmodyfikowana analiza ITT (ang. *modified intention to treat analysis*).

## Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej

Tab. 89. Metodyka badań.

	Inklisiran			Alirokumab					Ewolokumab
<b>Badanie</b>	ORION-1	ORION-10	ORION-11	ODYSSEY CHOICE I	ODYSSEY COMBO I	ODYSSEY KT	ODYSSEY LONG TERM	ODYSSEY OUTCOMES	FOURIER
<b>Metoda badania</b>	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie drugiej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy
<b>Typ badania</b>	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe

	Inklisiran			Alirokumab					Ewolokumab
Badanie	ORION-1	ORION-10	ORION-11	ODYSSEY CHOICE I	ODYSSEY COMBO I	ODYSSEY KT	ODYSSEY LONG TERM	ODYSSEY OUTCOMES	FOURIER
Lokalizacja ośrodków	54 ośrodki w Ameryce Północnej i Europie	ok. 175 ośrodków w Ameryce Północnej	ok. 175 ośrodków w Ameryce Północnej	83 ośrodki w USA, Kanadzie, Izraelu, na Węgrzech, w Norwegii, Słowacji i Wielkiej Brytanii	76 ośrodków w USA	27 ośrodków w Korei Południowej i na Tajwanie	320 ośrodków w 27 krajach w Afryce, Europie oraz Ameryce Północnej i Południowej	1 315 ośrodków w 57 krajach w Afryce, Europie, Ameryce Północnej i Australii	1242 ośrodki w 49 krajach w Ameryce Północnej i Południowej, Europie, Afryce Południowej, Azji i Australii
Liczba populacji (randomizowani/analiza za skut./analiza bezp.)	Inklisiran 300 mg w dniu 1 62/60/61 Placebo w dniu 1 65/64/65 Inklisiran 300 mg w dniu 1 i 90 61/59/61 Placebo w dniu 1 i 90 62/60/62	Inklisiran 284 mg w dniu 1, 90, a następnie co 6 miesięcy – 781/781/781 Placebo w dniu 1, 90, a następnie co 6 miesięcy – 780/780/778	Inklisiran 284 mg w dniu 1, 90, a następnie co 6 miesięcy – 810/810/811 Placebo w dniu 1, 90, a następnie co 6 miesięcy – 807/807/804	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie – 78/78/76 Alirokumab 350/150 mg co 2 tygodnie – 312/312/308 Placebo co 2 tygodnie – 157/157/156	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie – 209/207/205 Placebo co 2 tygodnie – 107/107/106	Alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie – 97/97/97 Placebo co 2 tygodnie – 102/102/102@, 100@ @ – liczba pacjentów uwzględniona w analizie ITT; @@ – liczba pacjentów uwzględniona w analizie mITT.	Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie – 1 553/ 1 553/ 1 550 Placebo co 2 tygodnie – 788/788/788	Alirokumab 75 mg co 2 tygodnie – 9 462/9 462/9 451 Placebo co 2 tygodnie – 9 462/9 462/9 443	Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie lub 420 mg co 4 tygodnie – 13 784/13 784/13 769 Placebo odpowiednio co 2 lub 4 tygodnie – 13 780/13 780/13 756
Czas obserwacji	360 dni	540 dni	540 dni	24 tygodnie	60 tygodni	32 tygodnie	86 tygodni	Mediana czasu obserwacji wynosiła 2,8 roku	Mediana czasu obserwacji wynosiła 26 miesięcy

	Inklisiran			Alirokumab					Ewolokumab
Badanie	ORION-1	ORION-10	ORION-11	ODYSSEY CHOICE I	ODYSSEY COMBO I	ODYSSEY KT	ODYSSEY LONG TERM	ODYSSEY OUTCOMES	FOURIER
Populacja	Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, z podwyższonym poziomem stężenia cholesterolu LDL pomimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce	Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, z podwyższonym poziomem stężenia cholesterolu LDL pomimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce	Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub z ekwiwalentem choroby miażdżycowej układu sercowo-naczyniowego z podwyższonym poziomem stężenia cholesterolu LDL pomimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce	Pacjenci z hipercholesterolemią otrzymujący maksymalnie tolerowane dawki statyn lub nieprzyjmujący statyn		Pacjenci z hipercholesterolemią z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy byli leczeni maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn	Pacjenci z wysokim ryzykiem chorób układu krążenia zdarzenia, u których poziom cholesterolu LDL wynosił 70 mg / dl (1,8 mmol / l) lub więcej i którzy otrzymywali leczenie statynami w maksymalnej tolerowanej dawce (najwyższej dawce związanej z akceptowalnym profilem skutków ubocznych), z lub bez innej terapii obniżającej stężenie lipidów.	Pacjenci, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy w czasie od 1 do 12 miesięcy wcześniej, u których poziom cholesterolu LDL wynosił 70 mg / dl (1,8 mmol / l) lub więcej, poziom cholesterolu nie HDL wynosił 100 mg / dl (2,6 mmol / l) lub więcej lub poziom apolipoprotein y B co najmniej 80 mg / dl lub więcej i którzy otrzymywali intensywne leczenie statynami w maksymalnej tolerowanej dawce	Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u których poziom stężenia cholesterolu LDL wynosił 70 mg / dl (1,8 mmol / l) lub więcej i którzy otrzymywali leczenie statynami

	Inklisiran			Alirokumab					Ewolokumab
Badanie	ORION-1	ORION-10	ORION-11	ODYSSEY CHOICE I	ODYSSEY COMBO I	ODYSSEY KT	ODYSSEY LONG TERM	ODYSSEY OUTCOMES	FOURIER
Porównywane interwencje	Inklisiran 300 mg w dniu 1 Placebo w dniu 1  Inklisiran 300 mg w dniu 1 i 90 Placebo w dniu 1 i 90	Inklisiran 284 mg lub placebo, podawane we wstrzyknięciu podskórnym w dniu 1, 90, a następnie co 6 miesięcy przez okres 540 dni	Inklisiran 284 mg lub placebo, podawane we wstrzyknięciu podskórnym w dniu 1, 90, a następnie co 6 miesięcy przez okres 540 dni	Alirokumab 75 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie Alirokumab 300 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie Alirokumab 150 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie	Alirokumab 75 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie Alirokumab 150 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie od 12 tygodnia, w przypadku, gdy stężenie LDL-C wynosiło $\geq 70$ mg / dl w 8 tygodniu badania	Alirokumab 75 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie Alirokumab 150 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie od 12 tygodnia, w przypadku, gdy stężenie LDL-C wynosiło $\geq 70$ mg / dl w 8 tygodniu badania	Alirokumab 150 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie przez 78 tygodni	Alirokumab 75 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie	Ewolokumab 140 mg lub 420 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym odpowiednio co 2 tygodnie lub 4 tygodnie
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę The Medicines Company	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę The Medicines Company	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę The Medicines Company	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Amgen Inc
Analiza ITT	mITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak, także mITT	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	B.d.	Superiority	Superiority	B.d.	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority

# Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

## Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 64. i Rys. 65. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

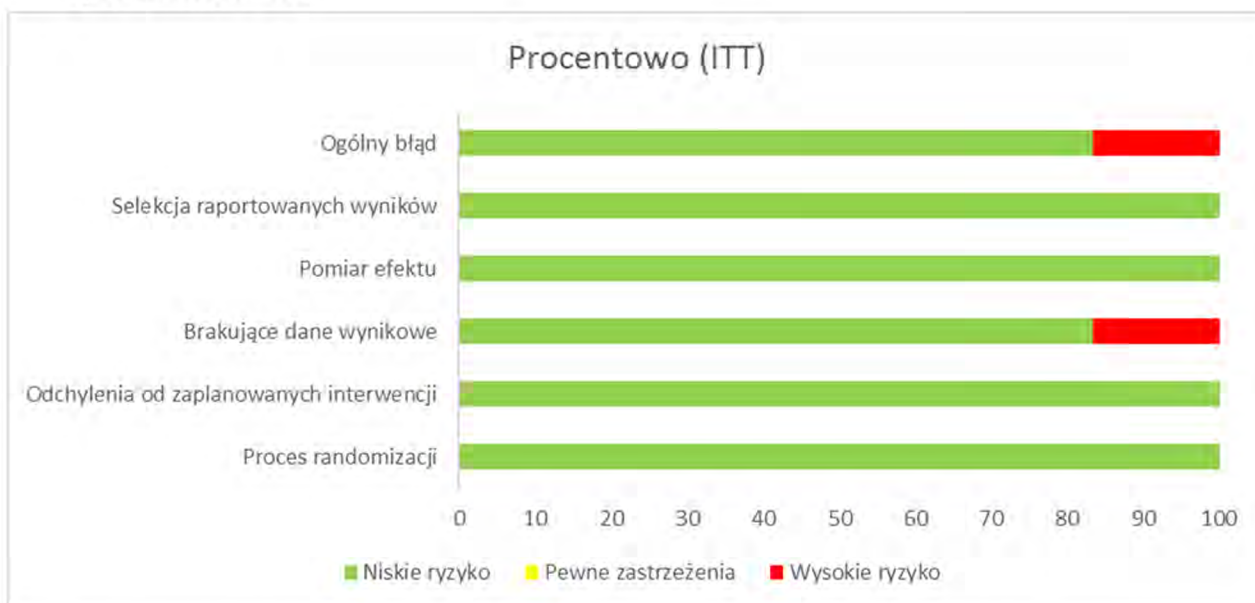
**Rys. 64. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - FH.**

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych in-	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
ORION-9	Inklisiran	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
RUTHERFORD-2	Ewolokumab	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY FH I	Alirokumab	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY FH II	Alirokumab	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY HIGH FH	Alirokumab	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY LONG TERM	Alirokumab	SoC	% zmiana poziomu LDL	1	+	+	-	+	+	+	-

+ Niskie ryzyko  
? Pewne ograniczenia  
- Wysokie ryzyko



Rys. 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - FH.



W Tab. 90 przedstawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

Tab. 90. Charakterystyka badań ze względu na ryzyko popełnienia błędu systematycznego - FH.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Inklisiran vs standardowa terapia						
ORION-9	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	niskie^	niskie^^^
Ewolokumab vs standardowa terapia						
RUTHERFORD-2	niskie*	niskie*	niskie**	nieznane <sup>§</sup>	niskie^	niskie^^^
Alirokumab vs standardowa terapia						
ODYSSEY FH I	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	niskie^	niskie^^^
ODYSSEY FH II	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	niskie^	niskie^^^
ODYSSEY HIGH FH	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	niskie^	niskie^^^
ODYSSEY LONG TERM	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	wysokie <sup>§§</sup>	niskie^^^

\* Randomizacja przeprowadzona za pomocą centralnego systemu komputerowego, który zapewnia poprawność procesu randomizacji oraz ukrycie jej kodu.

\*\* Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie - zaślepienie zarówno badaczy, jak i randomizowanych pacjentów. Co więcej, oceniane punkty końcowe w przeważającej większości obejmują parametry laboratoryjne, na które ewentualny brak zaślepienia nie miałby wpływu.

\*\*\* Analiza wyników z zakresu efektywności klinicznej została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intent-to-treat*), natomiast ocena bezpieczeństwa leczenia - wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Co więcej, oceniane punkty końcowe w przeważającej większości obejmują parametry laboratoryjne, na które ewentualny brak zaślepienia nie miałby wpływu.

^ Przedstawiono liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami nieukończenia badania. Odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania, a także przyczyny nieukończenia badania były dobrze zbilansowane pomiędzy analizowanymi grupami.

^^ Dostępny jest protokół leczenia, w ramach którego uwzględniono punkty końcowe opublikowane następnie w ramach publikacji do badania.

^^^ Dostępne są wyniki dla wszystkich punktów końcowych raportowanych jako oceniane.

§ Brak dostatecznych danych, aby dokonać oceny.

\$\$ Wysokie odsetki utraty pacjentów z obserwacji, arbitralnie przyjęte na przekraczające wartość 5%.

# Analiza wszystkich parametrów lipidowych została przeprowadzona przez laboratorium centralne, a wyniki po wizycie przesiewowej zostały zaślepione dla badacza, personelu ośrodka i zespołu badawczego przez cały czas trwania badania.

**Legenda:**

- 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  $\leq 5\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 5\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Seletywne 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.

## Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

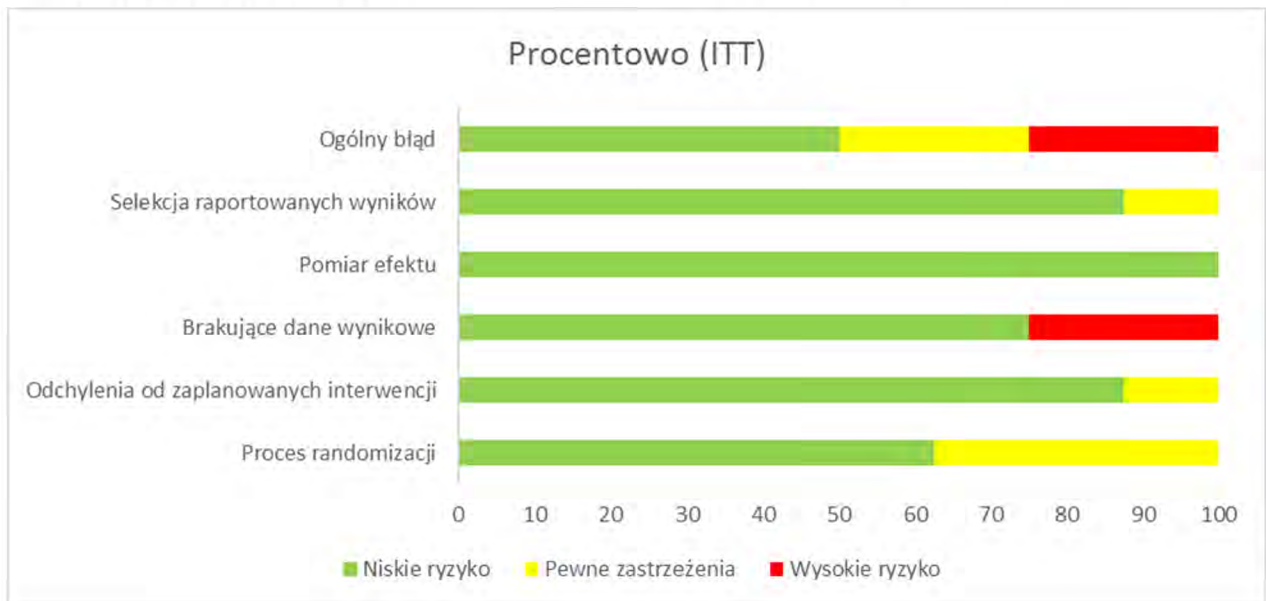
Poniżej na Rys. 66. i Rys. 67. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 66. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - ASCVD.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
ORION-11	Inklisiran	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	+	+	+	+	+
ORION-10	Inklisiran	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	+	+	+	+	+
ORION-1	Inklisiran	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	?	+	+	+	!
ODYSSEY OUTCOMES	Alirokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY LONG TERM	Alirokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	+	-	+	+	-
ODYSSEY KT	Alirokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	?	?	+	+	+	!
ODYSSEY COMBO I	Alirokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	?	+	-	+	+	-
ODYSSEY CHOICE I	Alirokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	?	+	+	+	?	!
FOURIER	Ewolokumab	SoC	% zmiana wartości LDL	1	+	+	+	+	+	+

+ Niskie ryzyko  
? Pewne ograniczenia  
- Wysokie ryzyko

Rys. 67. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - ASCVD.



W Tab. 91 przedstawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

**Tab. 91. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane - ASCVD.**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zasłepienie badaczy i pacjentów	Zasłepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Inklisiran vs standardowa terapia						
ORION-1	niskie*	niskie*	niskie**	nieznane <sup>§</sup>	niskie <sup>^</sup>	niskie <sup>^^</sup>
ORION-10	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	niskie <sup>^</sup>	niskie <sup>^^</sup>
ORION-11	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	niskie <sup>^</sup>	niskie <sup>^^</sup>
Ewolokumab vs standardowa terapia						
FOURIER	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	niskie <sup>^</sup>	niskie <sup>^^</sup>
Atirolumab vs standardowa terapia						
ODYSSEY CHOICE I	nieznane <sup>§</sup>	nieznane <sup>§</sup>	niskie**	niskie***	nieznane <sup>§</sup>	nieznane <sup>§</sup>
ODYSSEY COMBO I	nieznane <sup>§</sup>	nieznane <sup>§</sup>	niskie**	niskie***	wysokie <sup>§§</sup>	niskie <sup>^^^</sup>
ODYSSEY KT	nieznane <sup>§</sup>	nieznane <sup>§</sup>	nieznane <sup>§</sup>	nieznane <sup>§</sup>	niskie <sup>^</sup>	niskie <sup>^^^</sup>
ODYSSEY LONG TERM	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	wysokie <sup>§§</sup>	niskie <sup>^^^</sup>
ODYSSEY OUTCOMES	niskie*	niskie*	niskie**	niskie***	niskie <sup>^</sup>	niskie <sup>^^^</sup>

\* Randomizacja przeprowadzona za pomocą centralnego systemu komputerowego, który zapewnia poprawność procesu randomizacji oraz ukrycie jej kodu.

\*\* Badanie opisane jako podwójnie zasłepione - zasłepienie zarówno badaczy, jak i randomizowanych pacjentów. Co więcej, oceniane punkty końcowe w przeważającej większości obejmują parametry laboratoryjne, na które ewentualny brak zasłepienia nie miałby wpływu.

\*\*\* Analiza wyników z zakresu efektywności klinicznej została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intent-to-treat*), natomiast ocena bezpieczeństwa leczenia - wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Co więcej, oceniane punkty końcowe w przeważającej większości obejmują parametry laboratoryjne, na które ewentualny brak zasłepienia nie miałby wpływu.

<sup>^</sup> Przedstawiono liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami nieukończenia badania. Odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania, a także przyczyny nieukończenia badania były dobrze zbilansowane pomiędzy analizowanymi grupami.

<sup>^^</sup> Dostępny jest protokół leczenia, w ramach którego uwzględniono punkty końcowe opublikowane następnie w ramach publikacji do badania.

<sup>^^^</sup> Dostępne są wyniki dla wszystkich punktów końcowych raportowanych jako oceniane.

<sup>§</sup> Brak dostatecznych danych, aby dokonać oceny.

<sup>§§</sup> Wysokie odsetki utraty pacjentów z obserwacji, arbitralnie przyjęte na przekraczające wartość 5%.

<sup>#</sup> Cały personel ośrodka, pacjenci, obserwatorzy badania i personel firmy Amgen byli zasłepieni na obecność badanego produktu podskórnego i doustnego ezetymibu lub placebo.

**Legenda:**

- 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.
- Zasłepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zasłepione lub badanie niezasłepione, jednak brak zasłepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezasłepione; brak zasłepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zasłepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zasłepienie 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  $\leq 5\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 5\%$ , 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.

# Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 92. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Talasaz 2021	Brandts 2021	Cordero 2020	Khan 2020	Du 2019
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</li> </ul>	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p>	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Talasz 2021	Brandts 2021	Cordero 2020	Khan 2020	Du 2019
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,</li> <li>uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>przeszukać rejestry badań,</li> <li>skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> <li>przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.</li> </ul>					
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak	Tak	Brak danych
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub</li> <li>dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.</li> </ul>	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p>	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Talasz 2021	Brandts 2021	Cordero 2020	Khan 2020	Du 2019
<p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparatory,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczegółowo opisać populacje,</li> <li>• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>• opisać warunki badania,</li> <li>• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>					
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieukrytej alokacji, oraz</li> <li>• braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynników zakłócających, oraz</li> <li>• błędów selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie



Ocena jakości badań wtórnych	Talasaz 2021	Brandts 2021	Cordero 2020	Khan 2020	Du 2019
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>					
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,</li> <li>• osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Talasz 2021	Brandts 2021	Cordero 2020	Khan 2020	Du 2019
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>					
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)</li> </ul>	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska

Ocena jakości badań wtórnych	Talasaz 2021	Brandts 2021	Cordero 2020	Khan 2020	Du 2019
<ul style="list-style-type: none"> <li>Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> <li>Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</li> <li>Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> <li>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</li> <li>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</li> </ul> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>					

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 31.07.2020 r.].

## Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 93. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 94. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

## Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa inkisiranu (Leqvio) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2021

Na żadnej z wyżej wymienionych stron nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa inkisiranu.

# Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

## Porównania bezpośrednie

### Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią

**Tab. 95. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań bezpośrednich - inkalisiran vs standardowa terapia - zmienne binarne - FH.**

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
redukcja LDL $\geq$ 50%	92/242 (38,0%)	2/240 (0,8%)	72,99 (17,72; 300,67)	<0,0001	37,18 (30,96; 43,41)	<0,0001	2,69 (2,30; 3,23)
poziom LDL <100 mg/dl	158/242 (65,3%)	21/240 (8,8%)	19,62 (11,66; 33,00)	<0,0001	56,54 (49,56; 63,52)	<0,0001	1,77 (1,57; 2,02)
poziom LDL <70 mg/dl*	99/242 (40,9%)	3/240 (1,3%)	54,69 (17,02; 175,73)	<0,0001	39,66 (33,31; 46,01)	<0,0001	2,52 (2,17; 3,00)
poziom LDL <50 mg/dl*	46/242 (19,0%)	2/240 (0,8%)	27,93 (6,69; 116,51)	<0,0001	18,17 (13,10; 23,25)	<0,0001	5,50 (4,30; 7,63)
poziom LDL <25 mg/dl*	2/242 (0,8%)	0/240 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,70)	0,2997	0,83 (-0,57; 2,22)	0,2448	-
poziom LDL >100 mg/dl*	73/242 (30,2%)	208/240 (86,7%)	0,07 (0,04; 0,11)	<0,0001	-56,50 (- 63,71; - 49,29)	<0,0001	1,77 (1,57; 2,03)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Dane z suplementu do głównej publikacji Raal 2020.

**Tab. 96. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań bezpośrednich - inkalisiran vs standardowa terapia - zmienne ciągłe - FH.**

Populacja badania	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
<b>Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
ITT	150 dzień	242	-45,50	24,20	240	5,00	24,50	-50,50 (-54,85; -46,15)	<0,0001
subpopulacja pacjentów tolerujących statyny	150 dzień	214	-46,00	25,00	211	5,90	25,20	-51,90 (-56,67; -47,13)	<0,0001
ITT	Time adjusted: After Day 90 to 540	242	-38,10	23,80	240	6,20	23,30	-44,30 (-48,50; -40,10)	<0,0001
ITT	510 dzień	242	-39,70	31,75	240	8,20	31,22	-47,90 (-53,52; -42,28)	<0,0001
<b>Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej</b>									

Populacja badania	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
ITT	150 dzień	242	-67,70	37,70	240	3,90	37,50	-71,60 (-78,31; -64,89)	<0,0001
subpopulacja pacjentów tolerujących statyny	150 dzień	214	-66,50	38,10	211	4,60	38,20	-71,10 (-78,35; -63,85)	<0,0001
ITT	Time adjusted: After Day 90 to 540	242	-56,90	b.d.	240	5,80	b.d.	-62,6 (b.d.)	b.d.
ITT	510 dzień	242	-59,00	46,03	240	9,90	46,24	-68,90 (-77,14; -60,66)	<0,0001
<b>Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
ITT	150 dzień	242	11,50	16,70	240	8,10	16,60	3,40 (0,43; 6,37)	0,0254
<b>Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
ITT	510 dzień	242	-60,70	29,37	240	17,70	29,64	-78,40 (-83,67; -73,13)	<0,0001
<b>Bezwzględna zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
ITT	510 dzień	242	-282,60	121,83	240	54,50	122,12	-337,10 (-358,88; -315,32)	<0,0001
ITT	Time adjusted: After Day 90 to 540	242	-284,60	152,39	240	44,00	92,08	-328,60 (-351,06; -306,14)	<0,0001
<b>Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
ITT	510 dzień	242	-26,10	31,75	240	6,80	31,22	-32,90 (-38,52; -27,28)	<0,0001
<b>Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
ITT	510 dzień	242	-34,00	31,75	240	2,90	31,22	-36,90 (-42,52; -31,28)	<0,0001
<b>Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
ITT	510 dzień	242	-36,10	31,75	240	7,50	31,22	-43,60 (-49,22; -37,98)	<0,0001

**Tab. 97. Zdarzenia niepożądane - FH.**

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>							
Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym	185/241 (76,8%)	172/240 (71,7%)	1,31 (0,87; 1,97)	0,2019	5,10 (-2,71; 12,90)	0,2006	-
Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do dyskontynuacji stosowania badanego leku	3/241 (1,2%)	0/240 (0,0%)	7,06 (0,36; 137,40)	0,1970	1,24 (-0,37; 2,85)	0,1297	-
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>							
Pacjenci z ≥ 1 poważnym zdarzeniem niepożądanym	18/241 (7,5%)	33/240 (13,8%)	0,51 (0,28; 0,93)	0,0274	-6,28 (-11,76; -0,80)	0,0246	15,92 (8,50; 124,38)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	1,00 (0,06; 16,01)	0,9976	0,00 (-1,15; 1,15)	0,9976	-
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	1/241 (0,4%)	0/240 (0,0%)	3,00 (0,12; 74,01)	0,5018	0,41 (-0,73; 1,56)	0,4770	-

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zaostrzenie lub nawrót nowotworu	2/241 (0,8%)	3/240 (1,3%)	0,66 (0,11; 3,99)	0,6519	-0,42 (- 2,23; 1,39)	0,6497	-
<b>Inne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</b>							
Zdarzenie sercowo- naczyniowe	10/241 (4,1%)	10/240 (4,2%)	1,00 (0,41; 2,44)	0,9924	-0,02 (- 3,59; 3,55)	0,9924	-
Zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem lub nie	3/241 (1,2%)	1/240 (0,4%)	3,01 (0,31; 29,17)	0,3411	0,83 (- 0,79; 2,45)	0,3163	-
Udar zakończony zgonem lub nie	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)			0,00 (- 0,81; 0,81)	1,0000	-
<b>Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji zdefiniowane protokołem</b>							



Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakakolwiek reakcja w miejscu iniekcji	41/241 (17,0%)	4/240 (1,7%)	12,10 (4,26; 34,35)	<0,0001	15,35 (10,33; 20,36)	<0,0001	6,52 (4,91; 9,68)
Łagodna reakcja w miejscu iniekcji	37/241 (15,4%)	4/240 (1,7%)	10,70 (3,75; 30,53)	<0,0001	13,69 (8,86; 18,52)	<0,0001	7,31 (5,40; 11,29)
Umiarkowana reakcja w miejscu iniekcji	4/241 (1,7%)	0/240 (0,0%)	9,11 (0,49; 170,22)	0,1390	1,66 (- 0,14; 3,46)	0,0702	-
Ciężka reakcja w miejscu iniekcji	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)			0,00 (- 0,81; 0,81)	1,0000	-
Przetrwała reakcja w miejscu iniekcji	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)			0,00 (- 0,81; 0,81)	1,0000	-
<b>Częste zdarzenia niepożądane</b>							
Zapalenie nosogardzieli	28/241 (11,6%)	20/240 (8,3%)	1,45 (0,79; 2,65)	0,2314	3,28 (- 2,06; 8,63)	0,2286	-
Grypa	13/241 (5,4%)	21/240 (8,8%)	0,59 (0,29; 1,22)	0,1548	-3,36 (- 7,93; 1,22)	0,1504	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	16/241 (6,6%)	16/240 (6,7%)	1,00 (0,49; 2,04)	0,9903	-0,03 (- 4,48; 4,43)	0,9903	-
Ból pleców	17/241 (7,1%)	10/240 (4,2%)	1,75 (0,78; 3,89)	0,1737	2,89 (- 1,22; 6,99)	0,1679	-
Reakcja w miejscu iniekcji	22/241 (9,1%)	0/240 (0,0%)	49,31 (2,97; 817,69)	0,0065	9,13 (5,42; 12,83)	<0,0001	10,95 (7,79; 18,43)
Zapalenie żołądka i jelit	11/241 (4,6%)	6/240 (2,5%)	1,87 (0,68; 5,13)	0,2270	2,06 (- 1,23; 5,36)	0,2192	-
<b>Wyniki laboratoryjne</b>							
ALAT >3x GGN	3/241 (1,2%)	1/240 (0,4%)	3,01 (0,31; 29,17)	0,3411	0,83 (- 0,79; 2,45)	0,3163	-
AspAT >3x GGN	2/241 (0,8%)	1/240 (0,4%)	2,00 (0,18; 22,21)	0,5725	0,41 (- 0,99; 1,82)	0,5645	-
Fosfataza alkalinowa >3x GGN	2/241 (0,8%)	0/240 (0,0%)	5,02 (0,24; 105,14)	0,2984	0,83 (- 0,57; 2,23)	0,2445	-
Bilirubina >2x GGN	4/241 (1,7%)	3/240 (1,3%)	1,33 (0,30; 6,02)	0,7084	0,41 (- 1,73; 2,55)	0,7074	-
Kreatynina >2 mg/dl	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	1,00 (0,06; 16,01)	0,9976	0,00 (- 1,15; 1,15)	0,9976	-
Kinaza kreatynowa >5x GGN	4/241 (1,7%)	5/240 (2,1%)	0,79 (0,21; 2,99)	0,7323	-0,42 (- 2,85; 2,00)	0,7318	-
Płytki krwi < 75 000 na mm <sup>3</sup>	0/241 (0,0%)	1/240 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,16)	0,4985	-0,42 (- 1,56; 0,73)	0,4761	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

## Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej

Tab. 98. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań bezpośrednich - inkisiran vs standardowa terapia - zmienne binarne - ASCVD.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>&lt;25 mg/dl</b>							
ORION-10	160/781 (20,5%)	4/780 (0,5%)	49,98 (18,43; 135,57)	<0,0001	19,97 (17,10; 22,85)	<0,0001	5,01 (4,38; 5,85)
ORION-11	95/810 (11,7%)	1/807 (0,1%)	107,09 (14,89; 770,11)	<0,0001	11,60 (9,38; 13,83)	<0,0001	8,62 (7,23; 10,67)
Metaanaliza			62,40 (25,54; 152,44)	<0,0001	16 (14;18)	<0,0001	
<b>&lt;50 mg/dl</b>							
ORION-10	483/781 (61,8%)	19/780 (2,4%)	64,92 (40,27; 104,66)	<0,0001	59,41 (55,83; 62,98)	<0,0001	1,68 (1,59; 1,79)
ORION-11	420/810 (51,9%)	19/807 (2,4%)	44,66 (27,76; 71,85)	<0,0001	49,50 (45,90; 53,09)	<0,0001	2,02 (1,88; 2,18)
Metaanaliza ^^			53,61 (38,27; 75,11)	<0,0001	54 (52; 57)	<0,0001	
Metaanaliza ^^^			16,37 (13,69; 19,57)	<0,0001	58 (55; 61)	<0,0001	
<b>&lt;70 mg/dl</b>							
ORION-1^	33/59 (55,9%)	1/61 (1,6%)	76,15 (9,88; 586,85)	<0,0001	54,29 (41,23; 67,36)	<0,0001	1,84 (1,48; 2,43)
ORION-10	581/781 (74,4%)	119/780 (15,3%)	16,14 (12,53; 20,78)	<0,0001	59,14 (55,17; 63,10)	<0,0001	1,69 (1,58; 1,81)
ORION-11	564/810 (69,6%)	104/807 (12,9%)	15,50 (12,01; 19,99)	<0,0001	56,74 (52,82; 60,66)	<0,0001	1,76 (1,65; 1,89)
Metaanaliza			15,81 (13,21; 18,92)	<0,0001	58 (55; 61)	<0,0001	
<b>&lt;100 mg/dl</b>							
ORION-10	651/781 (83,4%)	387/780 (49,6%)	5,09 (4,02; 6,43)	<0,0001	33,74 (29,36; 38,11)	<0,0001	2,96 (2,62; 3,41)
ORION-11	661/810 (81,6%)	425/807 (52,7%)	3,99 (3,18; 4,99)	<0,0001	28,94 (24,58; 33,30)	<0,0001	3,46 (3,00; 4,07)
Metaanaliza			4,48 (3,81; 5,27)	<0,0001	31 (28; 34)	<0,0001	
<b>≥ 100 mg/dl</b>							
ORION-10	40/781 (5,1%)	279/780 (35,8%)	0,10 (0,07; 0,14)	<0,0001	-30,65 (-34,35; -26,95)	<0,0001	3,26 (2,91; 3,71)'
ORION-11	63/810 (7,8%)	314/807 (38,9%)	0,13 (0,10; 0,18)	<0,0001	-31,13 (-34,97; -27,30)	<0,0001	3,21 (2,86; 3,66)'
Metaanaliza			0,12 (0,09; 0,14)	<0,0001	-31 (-34; -28)	<0,0001	
<b>Osiągnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka</b>							
ORION-1^	42/59 (71,2%)	45/61 (73,8%)	0,88 (0,39; 1,96)	0,7514	-2,58 (-18,57; 13,40)	0,7513	-
ORION-10	581/781 (74,4%)	119/780 (15,3%)	16,14 (12,53; 20,78)	<0,0001	59,14 (55,17; 63,10)	<0,0001	1,69 (1,58; 1,81)
ORION-11	588/810 (72,6%)	132/807 (16,4%)	13,54 (10,63; 17,25)	<0,0001	56,24 (52,24; 60,23)	<0,0001	1,78 (1,66; 1,91)

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metaanaliza ^^			14,73 (12,37; 17,54)	<0,0001	58 (55; 60)	<0,0001	
Metaanaliza ^^^			6,56 (2,57; 16,71)	<0,0001	41 (24; 58)	<0,0001	
≥ 50% redukcja w stosunku do wartości wyjściowych							
ORION-1 ^	32/59 (54,2%)	0/61 (0,0%)	145,36 (8,59; 2460,93)	0,0006	54,24 (41,43; 67,04)	<0,0001	1,84 (1,49; 2,41)
ORION-10	503/781 (64,4%)	17/780 (2,2%)	81,21 (49,13; 134,22)	<0,0001	62,23 (58,71; 65,74)	<0,0001	1,61 (1,52; 1,70)
ORION-11	418/810 (51,6%)	17/807 (2,1%)	49,55 (30,06; 81,68)	<0,0001	49,50 (45,92; 53,08)	<0,0001	2,02 (1,88; 2,18)
Metaanaliza ^^			62,96 (44,15; 89,77)	<0,0001	56 (53; 58)	<0,0001	
Metaanaliza ^^^			64,24 (45,18; 91,34)	<0,0001	55 (45; 66)	<0,0001	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Dane z suplementu do głównej publikacji Raal 2020.

Dane ze 180. dnia dla grupy dwukrotnej dawki, gdyż w tym punkcie czasowym dawkowanie wyłącznie w tej grupie odpowiada zapisom charakterystyki produktu leczniczego.

^^ Bez uwzględnienia badania ORION-1.

^^^ Z uwzględnieniem badania ORION-1.

^NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*).

**Tab. 99. Zmienne ciągłe - ASCVD - inkłisiran vs standardowa terapia.**

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
<b>Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
<b>150.-180. dzień</b>									
ORION-1^^	180 dzień	59	-52,60	17,64	61	1,80	17,73	-54,40 (-60,73; -48,07)	<0,0001
ORION-10	150 dzień	781	-59,50	26,40	780	0,90	47,90	-60,40 (-64,24; -56,56)	<0,0001
ORION-11	150 dzień	810	-45,90	47,90	807	8,30	47,80	-54,20 (-58,86; -49,54)	<0,0001
Metaanaliza ^^^								-57,45 (-63,52; -51,38)	<0,0001
Metaanaliza ^^^^								-56,59 (-60,90; -52,28)	<0,0001
<b>510. dzień</b>									
ORION-10	510 dzień	781	-56,34	28,59	780	1,30	36,12	-57,64 (-60,87; -54,41)	<0,0001
ORION-11	510 dzień	810	-49,30	27,15	807	4,20	36,74	-53,50 (-56,65; -50,35)	<0,0001
Metaanaliza								-55,55 (-59,61; -51,50)	<0,0001
<b>Skorygowana w czasie: między 90. i 540. dniem</b>									
ORION-10	dni 90-540	781	-51,30	25,00	780	2,50	26,00	-53,80 (-56,33; -51,27)	<0,0001
ORION-11	dni 90-540	810	-45,80	25,00	807	3,40	26,00	-49,20 (-51,69; -46,71)	<0,0001
Metaanaliza								-51,49 (-56,00; -46,99)	<0,0001
<b>Subpopulacja pacjentów tolerujących statyny</b>									
ORION-10	510 dzień	701	b.d.	b.d.	692	b.d.	b.d.	-57,3 (-60,7; -54,0)	b.d.
ORION-11	510 dzień	766	b.d.	b.d.	766	b.d.	b.d.	-53,3 (-56,5; -50,1)	b.d.
Metaanaliza								-55,27 (-59,19; -51,35)	<0,0001
<b>Subpopulacja pacjentów nietolerujących statyn</b>									
ORION-10	510 dzień	80	b.d.	b.d.	88	b.d.	b.d.	-54,8 (-62,0; -47,6)	b.d.

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
ORION-11	510 dzień	44	b.d.	b.d.	41	b.d.	b.d.	-41,6 (-51,1; -32,1)	b.d.
Metaanaliza								-48,58 (-61,49; -35,66)	<0,0001
<b>Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
150. dzień									
ORION-10	150 dzień	781	-61,30	26,40	780	-1,50	26,40	-59,80 (-62,42; -57,18)	<0,0001
ORION-11	150 dzień	810	-49,70	47,90	807	4,70	48,60	-54,40 (-59,10; -49,70)	<0,0001
Metaanaliza								-57,47 (-62,71; -52,23)	<0,0001
Subpopulacja pacjentów tolerujących statyny									
ORION-10	150 dzień	661	-59,40	25,60	660	-2,10	24,90	-57,30 (-60,02; -54,58)	<0,0001
ORION-11	150 dzień	754	-53,50	25,90	749	0,40	25,80	-53,90 (-56,51; -51,29)	<0,0001
Metaanaliza								-55,58 (-58,91; -52,25)	<0,0001
510. dzień									
ORION-10	510 dzień	781	-56,20	32,58	780	-2,10	32,77	-54,10 (-57,40; -50,90)	<0,0001
ORION-11	510 dzień	810	-50,90	32,45	807	1,00	32,18	-51,90 (-55,00; -48,70)	<0,0001
Metaanaliza								-52,97 (-55,23; -50,71)	<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C skorygowana w czasie: między 90. a 541. dniem									
ORION-10	dni 90-540	781	-53,70	24,88	780	-0,40	25,01	-53,30 (-55,80; -50,80)	<0,0001
ORION-11	dni 90-540	810	-48,60	25,27	807	0,30	25,07	-48,90 (-51,40; -46,50)	<0,0001
Metaanaliza								-51,10 (-55,41; -46,78)	<0,0001
<b>Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
150.-180. dzień									
ORION-1^^	180 dzień	59	8,60	14,90	61	0,50	12,50	8,10 (3,17; 13,03)	0,0017
ORION-10	150 dzień	781	7,20	17,10	780	1,20	17,00	6,00 (4,31; 7,69)	<0,0001
ORION-11	150 dzień	810	10,00	17,50	807	3,70	16,30	6,30 (4,65; 7,95)	<0,0001
Metaanaliza^^								6,15 (4,97; 7,33)	<0,0001
Metaanaliza^^^^								6,28 (5,06; 7,49)	<0,0001
<b>Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
ORION-10	510 dzień	781	-69,80	58,53	780	13,50	60,49	-83,30 (-89,30; -77,30)	<0,0001
ORION-11	510 dzień	810	-63,60	27,66	807	15,60	27,61	-79,30 (-82,00; -76,60)	<0,0001
Metaanaliza								-79,91 (-82,36; -77,46)	<0,0001
<b>Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
180. dzień									
ORION-1^^	180 dzień	59	-33,20	11,30	61	0,70	12,30	-33,90 (-38,12; -29,68)	<0,0001
510. dzień									
ORION-10'	510 dzień	781	-33,56	21,82	780	-0,42	21,80	-33,13 (-35,30; -30,97)	<0,0001
ORION-11'	510 dzień	810	-28,00	20,33	807	1,79	20,51	-29,79 (-31,78; -27,81)	<0,0001
Metaanaliza								-31,44 (-34,72; -28,15)	<0,0001
<b>Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
180. dzień									
ORION-1^^	180 dzień	59	-40,90	14,80	61	0,90	13,00	-41,80 (-46,79; -36,81)	<0,0001
510. dzień									
ORION-10'	510 dzień	781	-44,81	24,38	780	-1,72	24,79	-43,09 (-45,50; -40,67)	<0,0001
ORION-11'	510 dzień	810	-38,15	23,38	807	0,79	23,41	-38,94 (-41,21; -36,67)	<0,0001
Metaanaliza								-40,99 (-45,06; -36,92)	<0,0001
<b>Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej</b>									
180. dzień									

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	SD	N	Średni a	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
ORION-1 <sup>^^</sup>	180 dzień	59	-46,00	14,60	61	1,30	16,90	-47,30 (-52,94; -41,66)	<0,0001
510. dzień									
ORION-10'	510 dzień	781	-47,41	28,94	780	-0,05	29,00	-47,36 (-50,25; -44,47)	<0,0001
ORION-11'	510 dzień	810	-41,16	27,95	807	2,15	28,05	-43,32 (-46,04; -40,60)	<0,0001
Metaanaliza								-45,31 (-49,28; -41,34)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

<sup>\*</sup> Wyniki z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

<sup>^^</sup> Dane z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02597127) dla grupy dwukrotnej dawki inkłisiranu, gdyż w 180. dniu analizy tylko ta grupa odpowiada schematowi dawkowania zawartemu w charakterystyce produktu leczniczego.

<sup>^^^</sup> Bez uwzględnienia badania ORION-1.

<sup>^^^^</sup> Z uwzględnieniem badania ORION-1.

**Tab. 100. Zdarzenia niepożądane - ASCVD.**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane								
≥1 zdarzenie niepożądane	ORION-10	574/781 (73,5%)	582/778 (74,8%)	0,93 (0,74; 1,17)	0,5542	-1,31 (-5,66; 3,03)	0,5541	-
	ORION-11	671/811 (82,7%)	655/804 (81,5%)	1,09 (0,85; 1,41)	0,5057	1,27 (-2,47; 5,01)	0,5057	-
Metaanaliza								
≥1 zdarzenie prowadzące do dyskontynuacji inkłisiranu lub placebo	ORION-10	19/781 (2,4%)	17/778 (2,2%)	1,12 (0,58; 2,16)	0,7449	0,25 (-1,24; 1,74)	0,7447	-
	ORION-11	23/811 (2,8%)	18/804 (2,2%)	1,27 (0,68; 2,38)	0,4466	0,60 (-0,94; 2,13)	0,4452	-
Metaanaliza								
Poważne zdarzenia niepożądane								
≥1 poważne zdarzenie niepożądane	ORION-10	175/781 (22,4%)	205/778 (26,3%)	0,81 (0,64; 1,02)	0,0701	-3,94 (-8,20; 0,32)	0,0696	-
	ORION-11	181/811 (22,3%)	181/804 (22,5%)	0,99 (0,78; 1,25)	0,9254	-0,19 (-4,26; 3,87)	0,9254	-
Metaanaliza								
Zgon	ORION-10	12/781 (1,5%)	11/778 (1,4%)	1,09 (0,48; 2,48)	0,8409	0,12 (-1,07; 1,32)	0,8409	-
	ORION-11	14/811 (1,7%)	15/804 (1,9%)	0,92 (0,44; 1,93)	0,8330	-0,14 (-1,43; 1,16)	0,8330	-
Metaanaliza								
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	ORION-10	7/781 (0,9%)	5/778 (0,6%)	1,40 (0,44; 4,42)	0,5685	0,25 (-0,61; 1,12)	0,5666	-

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	ORION-11	9/811 (1,1%)	10/804 (1,2%)	0,89 (0,36; 2,20)	0,8029	-0,13 (- 1,19; 0,92)	0,8028	-
	Metaanaliza							
Zgon związany z nowotworem	ORION-10	1/781 (0,1%)	3/778 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,19)	0,3390	-0,26 (- 0,76; 0,24)	0,3151	-
	ORION-11	3/811 (0,4%)	3/804 (0,4%)	0,99 (0,20; 4,93)	0,9915	0,00 (- 0,60; 0,59)	0,9915	-
	Metaanaliza							
Nowotwór: nowo powstały, zaostření lub nawrót	ORION-10	26/781 (3,3%)	26/778 (3,3%)	1,00 (0,57; 1,73)	0,9887	-0,01 (- 1,80; 1,77)	0,9887	-
	ORION-11	16/811 (2,0%)	20/804 (2,5%)	0,79 (0,41; 1,53)	0,4846	-0,51 (- 1,96; 0,93)	0,4837	-
	Metaanaliza							
Inne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane								
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	ORION-10	58/781 (7,4%)	79/778 (10,2%)	0,71 (0,50; 1,01)	0,0581	-2,73 (- 5,54; 0,08)	0,0569	-
	ORION-11	63/811 (7,8%)	83/804 (10,3%)	0,73 (0,52; 1,03)	0,0743	-2,56 (- 5,35; 0,24)	0,0733	-
	Metaanaliza							
Zawal mięśnia sercowego zakończony zgonem lub nie	ORION-10	20/781 (2,6%)	18/778 (2,3%)	1,11 (0,58; 2,11)	0,7518	0,25 (- 1,28; 1,78)	0,7516	-
	ORION-11	10/811 (1,2%)	22/804 (2,7%)	0,44 (0,21; 0,94)	0,0347	-1,50 (- 2,86; -0,14)	0,0302	66,52 (34,93; 696,08)
	Metaanaliza							
Udar zakończony zgonem lub nie	ORION-10	11/781 (1,4%)	7/778 (0,9%)	1,57 (0,61; 4,08)	0,3512	0,51 (- 0,55; 1,57)	0,3468	-
	ORION-11	2/811 (0,2%)	8/804 (1,0%)	0,25 (0,05; 1,16)	0,0766	-0,75 (- 1,51; 0,02)	0,0556	-
	Metaanaliza							
Reakcje w miejscu iniekcji								
Jakakolwiek reakcja w miejscu iniekcji	ORION-10	20/781 (2,6%)	7/778 (0,9%)	2,89 (1,22; 6,89)	0,0162	1,66 (0,37; 2,95)	0,0117	60,20 (33,87; 270,49)
	ORION-11	38/811 (4,7%)	4/804 (0,5%)	9,83 (3,49; 27,68)	0,0000	4,19 (2,65; 5,72)	0,0000	23,88 (17,48; 37,67)
	Metaanaliza							
Łagodna reakcja w miejscu iniekcji	ORION-10	13/781 (1,7%)	7/778 (0,9%)	1,86 (0,74; 4,70)	0,1865	0,76 (- 0,35; 1,88)	0,1792	-
	ORION-11	23/811 (2,8%)	3/804 (0,4%)	7,79 (2,33; 26,06)	0,0009	2,46 (1,25; 3,68)	0,0001	40,60 (27,17; 80,31)
	Metaanaliza							

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Umiarkowana reakcja w miejscu iniekcji	ORION-10	7/781 (0,9%)	0/778 (0,0%)	15,08 (0,86; 264,46)	0,0634	0,90 (0,19; 1,60)	0,0128	111,57 (62,42; 525,19)
	ORION-11	15/811 (1,8%)	1/804 (0,1%)	15,13 (1,99; 114,83)	0,0086	1,73 (0,77; 2,68)	0,0004	57,96 (37,26; 130,48)
Ciężka reakcja w miejscu iniekcji	ORION-10	0/781 (0,0%)	0/778 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (- 0,25; 0,25)	1,0000	-
	ORION-11	0/811 (0,0%)	0/804 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (- 0,24; 0,24)	1,0000	-
Przetrwała reakcja w miejscu iniekcji	ORION-10	0/781 (0,0%)	0/778 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (- 0,25; 0,25)	1,0000	-
	ORION-11	0/811 (0,0%)	0/804 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (- 0,24; 0,24)	1,0000	-
Częste zdarzenia niepożądane								
Cukrzyca	ORION-10	120/781 (15,4%)	108/778 (13,9%)	1,13 (0,85; 1,49)	0,4075	1,48 (- 2,02; 4,99)	0,4072	-
	ORION-11	88/811 (10,9%)	94/804 (11,7%)	0,92 (0,68; 1,25)	0,5933	-0,84 (- 3,93; 2,24)	0,5932	-
Żapalenie nosogardzieli	ORION-11	91/811 (11,2%)	90/804 (11,2%)	1,00 (0,74; 1,37)	0,9864	0,03 (- 3,05; 3,10)	0,9864	-
Żapalenie oskrzeli	ORION-10	46/781 (5,9%)	30/778 (3,9%)	1,56 (0,97; 2,50)	0,0641	2,03 (- 0,10; 4,17)	0,0619	-
Duszności	ORION-10	39/781 (5,0%)	33/778 (4,2%)	1,19 (0,74; 1,91)	0,4798	0,75 (- 1,33; 2,84)	0,4792	-
Nadciśnienie	ORION-10	42/781 (5,4%)	42/778 (5,4%)	1,00 (0,64; 1,55)	0,9855	-0,02 (- 2,26; 2,22)	0,9855	-
	ORION-11	53/811 (6,5%)	54/804 (6,7%)	0,97 (0,66; 1,44)	0,8836	-0,18 (- 2,61; 2,25)	0,8836	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	ORION-10	39/781 (5,0%)	33/778 (4,2%)	1,19 (0,74; 1,91)	0,4798	0,75 (- 1,33; 2,84)	0,4792	-
	ORION-11	52/811 (6,4%)	49/804 (6,1%)	1,06 (0,71; 1,58)	0,7923	0,32 (- 2,04; 2,68)	0,7923	-
Bóle stawów	ORION-11	47/811 (5,8%)	32/804 (4,0%)	1,48 (0,94; 2,35)	0,0927	1,82 (- 0,29; 3,92)	0,0903	-
Żapalenie kości i stawów	ORION-11	32/811 (3,9%)	40/804 (5,0%)	0,78 (0,49; 1,26)	0,3173	-1,03 (- 3,04; 0,98)	0,3163	-
Ból pleców	ORION-10	39/781 (5,0%)	39/778 (5,0%)	1,00 (0,63; 1,57)	0,9861	-0,02 (- 2,18; 2,15)	0,9861	-
Wyniki badań laboratoryjnych								

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ALAT >3x GGN	ORION-10	2/781 (0,3%)	2/778 (0,3%)	1,00 (0,14; 7,09)	0,9969	0,00 (- 0,50; 0,50)	0,9969	-
	ORION-11	4/811 (0,5%)	4/804 (0,5%)	0,99 (0,25; 3,98)	0,9902	0,00 (- 0,69; 0,68)	0,9902	-
AspAT >3x GGN	ORION-10	4/781 (0,5%)	5/778 (0,6%)	0,80 (0,21; 2,98)	0,7343	-0,13 (- 0,88; 0,62)	0,7338	-
	ORION-11	2/811 (0,2%)	4/804 (0,5%)	0,49 (0,09; 2,71)	0,4168	-0,25 (- 0,85; 0,34)	0,4079	-
Fosfataza alkalinowa >3x GGN	ORION-10	5/781 (0,6%)	3/778 (0,4%)	1,66 (0,40; 6,99)	0,4864	0,25 (- 0,45; 0,96)	0,4815	-
	ORION-11	1/811 (0,1%)	2/804 (0,2%)	0,50 (0,04; 5,47)	0,5663	-0,13 (- 0,55; 0,30)	0,5588	-
Bilirubina >2x GGN	ORION-10	4/781 (0,5%)	3/778 (0,4%)	1,33 (0,30; 5,96)	0,7095	0,13 (- 0,54; 0,79)	0,7085	-
	ORION-11	6/811 (0,7%)	8/804 (1,0%)	0,74 (0,26; 2,15)	0,5815	-0,26 (- 1,16; 0,65)	0,5804	-
Kreatynina >2 mg/dl	ORION-10	30/781 (3,8%)	30/778 (3,9%)	1,00 (0,59; 1,67)	0,9879	-0,01 (- 1,92; 1,90)	0,9879	-
	ORION-11	5/811 (0,6%)	11/804 (1,4%)	0,45 (0,15; 1,29)	0,1374	-0,75 (- 1,72; 0,22)	0,1276	-
Kinaza kreatynowa >5x GGN	ORION-10	10/781 (1,3%)	8/778 (1,0%)	1,25 (0,49; 3,18)	0,6419	0,25 (- 0,81; 1,31)	0,6412	-
	ORION-11	10/811 (1,2%)	9/804 (1,1%)	1,10 (0,45; 2,73)	0,8323	0,11 (- 0,94; 1,17)	0,8322	-
	ORION-11	0/811 (0,0%)	1/804 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,11)	0,4974	-0,12 (- 0,47; 0,22)	0,4777	-
	Metaanaliza							



## Porównania pośrednie

Tab. 101. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań pośrednich.

Populacja	Porównanie	Punkt końcowy	Horyzont oceny	Porównanie pośrednie (Bucher 1997)
FH	inklisiran vs alirokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,67 (-5,37; 12,71)* 7,20 (-0,46; 14,86)**
		Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-0,51 (-13,63; 12,61)* 3,90 (-4,88; 12,68)**
		Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,70 (-20,06; 27,46)
		Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	-3,71 (-7,41; -0,01)* -4,17 (-7,96; -0,38)**
		Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-5,40 (-17,73; 6,93)
		Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-2,00 (-15,36; 11,36)
		Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-7,80 (-22,71; 7,11)
	inklisiran vs ewolokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg. <sup>△</sup>	8,80 (1,39; 16,21)
		Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg. <sup>△</sup>	21,20 (9,44; 32,96)
	ASCVD	inklisiran vs alirokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej			78 tyg.	0,45 (-4,65; 5,55)
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej			24 tyg.	1,01 (-16,60; 18,62)
Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej			24 tyg.	0,93 (-0,69; 2,55)
inklisiran vs ewolokumab		Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,55 (-2,55; 9,65)
		Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	-0,47 (-5,77; 4,83)

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH. \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.

<sup>△</sup> Z braku innych danych, dla ewolokumabu przyjęto dane z 12. tygodnia.

\* Z uwzględnieniem badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania. \*\* Bez uwzględnienia badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania.

# Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – FH - diagram Prisma [Moher 2009].....	22
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – ASCVD - diagram Prisma [Moher 2009].....	24
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].....	26
Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].....	28
Rys. 5. Częstość występowania MACE w badaniach dla inklisiranu i inhibitorów PCSK-9 - Cordero 2020. ....	38
Rys. 6. Korelacja redukcji wartości LDL-c i częstości występowania MACE. ....	39
Rys. 7. Wpływ inklisiranu na poziom LDL-c i częstość występowania MACE w badaniach dla inklisiranu - Khan 2020. ....	41
Rys. 8. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - alirokumab vs standardowa terapia - 24. tydzień - WMD - wariant z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH. ....	63
Rys. 9. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - alirokumab vs standardowa terapia - ok. 24. tydzień - WMD - wariant bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.....	64
Rys. 10. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - alirokumab vs standardowa terapia - ok. 78. tygodnia - WMD - wariant z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH. ....	65
Rys. 11. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień - wariant z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH. ....	67
Rys. 12. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień - wariant bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.....	67
Rys. 13. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD - bez uwzględnienia badania ORION-1.....	77
Rys. 14. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150.-180. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD - z uwzględnieniem badania ORION-1.....	77
Rys. 15. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - z uwzględnieniem badania ODYSSEY OUTCOMES.....	78
Rys. 16. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - bez uwzględnienia badania ODYSSEY OUTCOMES. ....	78
Rys. 17. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inklisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	79

Rys. 18. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	80
Rys. 19. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD. ....	80
Rys. 20. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - 150. dzień - bez uwzględnienia badania ORION-1. ....	82
Rys. 21. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - 150.-180. dzień - z uwzględnieniem badania ORION-1. ....	82
Rys. 22. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień. ....	82
Rys. 23. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień. ....	83
Rys. 24. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień. ....	85
Rys. 25. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - alirokumab vs standardowa terapia - WMD - 24. tydzień. ....	86
Rys. 26. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - bez uwzględnienia badania ORION-1. ....	90
Rys. 27. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150.-180. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - z uwzględnieniem badania ORION-1. ....	90
Rys. 28. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	91
Rys. 29. Odsetek pacjentów osiagających LDL-C <25 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - OR. ....	104
Rys. 30. Odsetek pacjentów osiagających LDL-C <25 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - RD. ....	104
Rys. 31. Odsetek pacjentów osiagających LDL-C <50 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - OR. ....	104
Rys. 32. Odsetek pacjentów osiagających LDL-C <50 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - RD. ....	104
Rys. 33. Odsetek pacjentów osiagających LDL-C <70 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - OR. ....	105
Rys. 34. Odsetek pacjentów osiagających LDL-C <70 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - OR - z uwzględnieniem ORION-1. ....	105
Rys. 35. Odsetek pacjentów osiagających LDL-C <70 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - RD. ....	106
Rys. 36. Odsetek pacjentów osiagających LDL-C <70 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - RD - z uwzględnieniem ORION-1. ....	106
Rys. 37. Odsetek pacjentów osiagających LDL-C <100 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - OR. ....	106

Rys. 38. Odsetek pacjentów osiagajacych LDL-C <100 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - RD.....	107
Rys. 39. Odsetek pacjentów osiagajacych LDL-C ≥100 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - OR.....	107
Rys. 40. Odsetek pacjentów osiagajacych LDL-C ≥100 mg/dl - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - RD.....	107
Rys. 41. Osiagnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - OR.....	107
Rys. 42. Osiagnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - OR - z uwzględnieniem ORION-1. ....	108
Rys. 43. Osiagnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - RD.....	108
Rys. 44. Osiagnięcie globalnego celu dla poziomu ryzyka - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - RD - z uwzględnieniem ORION-1.....	109
Rys. 45. ≥50% redukcja poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - OR.....	109
Rys. 46. ≥50% redukcja poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - OR - z uwzględnieniem ORION-1. ....	110
Rys. 47. ≥50% redukcja poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - RD.....	110
Rys. 48. ≥50% redukcja poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - RD - z uwzględnieniem ORION-1. ....	110
Rys. 49. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - bez uwzględnienia badania ORION-1. ....	112
Rys. 50. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 150.-180. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - z uwzględnieniem badania ORION-1. ....	112
Rys. 51. Procentowa zmiana wartości LDL-C skorygowana w czasie: między 90. a 540. dniem - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	112
Rys. 52. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - subpopulacja pacjentów tolerujacych statyny.....	112
Rys. 53. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - subpopulacja pacjentów nietolerujacych statyn. ....	113
Rys. 54. Procentowa zmiana wartości LDL-C w 510. dniu - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	113
Rys. 55. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 150. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	114
Rys. 56. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w 510. dniu w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	114
Rys. 57. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C skorygowana w czasie: między 90. a 541. dniem - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	114

Rys. 58. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - 150. dzień - bez uwzględnienia badania ORION-1. ....	115
Rys. 59. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD - 150.-180. dzień - z uwzględnieniem badania ORION-1. ....	116
Rys. 60. Procentowa zmiana wartości PCSK9 w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	116
Rys. 61. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	117
Rys. 62. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD. ....	118
Rys. 63. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD.....	119
Rys. 64. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - FH. ....	207
Rys. 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - FH. ....	208
Rys. 66. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - ASCVD. ....	210
Rys. 67. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - ASCVD. ....	210

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	12
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - FH. ....	15
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - ASCVD. ....	16
Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym - FH i ASCVD. ....	17
Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym - FH i ASCVD. ....	18
Tab. 6. Opracowania wtórne. ....	30
Tab. 7. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy - FH. ....	43
Tab. 8. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy - ASCVD. ....	45
Tab. 9. Zgodność populacji w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego z populacją wnioskowaną - FH. ....	53
Tab. 10. Zgodność populacji w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego z populacją wnioskowaną - ASCVD. ....	54
Tab. 11. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tygodnia. ....	63
Tab. 12. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs alirokumab - ok. 78. tygodnia. ....	64
Tab. 13. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień. ....	65
Tab. 14. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień. ....	66
Tab. 15. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs alirokumab - ok. 78 tydzień. ....	68
Tab. 16. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs alirokumab - ok. 78 tydzień. ....	68
Tab. 17. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs alirokumab - ok. 78 tydzień. ....	69
Tab. 18. Zdarzenia niepożądane FH - inkisiran vs alirokumab. ....	71
Tab. 19. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs ewolokumab - 21. tydzień. ....	73
Tab. 20. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs ewolokumab - 21. tydzień. ....	74
Tab. 21. Zdarzenia niepożądane - inkisiran vs ewolokumab. ....	75
Tab. 22. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień. ....	76
Tab. 23. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs alirokumab - ok. 78. tydzień. ....	78

Tab. 24. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień. ....	80
Tab. 25. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień. ....	81
Tab. 26. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień. ....	83
Tab. 27. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień.....	84
Tab. 28. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs alirokumab - ok. 24. tydzień. ....	85
Tab. 29. Zdarzenia niepożądane - ASCVD - inkisiran vs alirokumab. ....	87
Tab. 30. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs ewolokumab - ok. 24. tydzień.....	90
Tab. 31. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs ewolokumab. ....	91
Tab. 32. Zdarzenia niepożądane - ASCVD - inkisiran vs ewolokumab. ....	92
Tab. 33. Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C - FH - inkisiran vs standardowa terapia - 510. dzień.....	95
Tab. 34. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs standardowa terapia.....	95
Tab. 35. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs standardowa terapia.....	96
Tab. 36. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs standardowa terapia.....	96
Tab. 37. Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs standardowa terapia.....	97
Tab. 38. Bezwzględna zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs standardowa terapia. ....	97
Tab. 39. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs standardowa terapia.....	97
Tab. 40. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs standardowa terapia.....	98
Tab. 41. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - FH - inkisiran vs standardowa terapia. ....	98
Tab. 42. Zdarzenia niepożądane - ORION-9. ....	99
Tab. 43. Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia.....	102
Tab. 44. Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia. ....	111
Tab. 45. Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia. ....	113

Tab. 46. Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia.....	115
Tab. 47. Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia.....	116
Tab. 48. Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia.....	117
Tab. 49. Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia.....	117
Tab. 50. Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia - WMD.....	118
Tab. 51. Zdarzenia niepożądane - ORION-10 i ORION-11.....	119
Tab. 52. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań bezpośrednich - inkisiran vs standardowa terapia - zmienne binarne. ....	122
Tab. 53. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań bezpośrednich - inkisiran vs standardowa terapia - zmienne ciągłe. ....	122
Tab. 54. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań pośrednich - inkisiran vs alirokumab i ewolokumab. ....	123
Tab. 55. Zdarzenia niepożądane.....	124
Tab. 56. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 06.07.2021). [vigiaccess.org] .....	125
Tab. 57. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 06.07.2021) [adrreports.eu] .....	126
Tab. 58. Ocena siły dowodów w skali GRADE - FH. ....	134
Tab. 59. Ocena siły dowodów w skali GRADE - ASCVD.....	135
Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 06.07.2021. ....	139
Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 06.07.2021. ....	140
Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 06.07.2021. ....	140
Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 06.07.2021. ....	140
Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 06.07.2021. ....	141
Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 06.07.2021. ....	141
Tab. 66. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 06.07.2021. ....	141
Tab. 67. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 06.07.2021. ....	141
Tab. 68. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 06.07.2021. ....	142
Tab. 69. Badania włączone do analizy - opracowania pierwotne - hipercholesterolemia rodzinna.....	143



Tab. 70. Badania włączone do analizy - opracowania pierwotne - wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. ....	144
Tab. 71. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne - hipercholesterolemia rodzinna. ....	147
Tab. 72. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne - wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. ....	150
Tab. 73. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....	169
Tab. 74. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. ....	171
Tab. 75. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu. ....	172
Tab. 76. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	173
Tab. 77. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	177
Tab. 78. Wyjściowe dane demograficzne. ....	184
Tab. 79. Wyjściowe dane demograficzne c.d. ....	186
Tab. 80. Wyjściowe dane demograficzne. ....	188
Tab. 81. Wyjściowe dane demograficzne c.d. ....	190
Tab. 82. Przyczyny nieukończenia badania. ....	193
Tab. 83. Przyczyny nieukończenia badania. ....	195
Tab. 84. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej. ....	197
Tab. 85. Drugorzędowe punkty końcowe badań ORION-9 nieuwzględnione w Tab. 84. ....	198
Tab. 86. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej. ....	199
Tab. 87. Drugorzędowe punkty końcowe badań ORION-10 i ORION-11 nieuwzględnione w Tab. 86. ....	200
Tab. 88. Metodyka badań. ....	201
Tab. 89. Metodyka badań. ....	203
Tab. 90. Charakterystyka badań ze względu na ryzyko popełnienia błędu systematycznego - FH. ....	208
Tab. 91. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane - ASCVD. ....	211
Tab. 92. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	213
Tab. 93. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....	219
Tab. 94. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. ....	219
Tab. 95. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań bezpośrednich - inkisiran vs standardowa terapia - zmienne binarne - FH. ....	221
Tab. 96. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań bezpośrednich - inkisiran vs standardowa terapia - zmienne ciągłe - FH. ....	221
Tab. 97. Zdarzenia niepożądane - FH. ....	222

Tab. 98. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań bezpośrednich - inkisiran vs standardowa terapia - zmienne binarne - ASCVD. ....	225
Tab. 99. Zmienne ciągłe - ASCVD - inkisiran vs standardowa terapia. ....	226
Tab. 100. Zdarzenia niepożądane - ASCVD. ....	228
Tab. 101. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych - wyniki porównań pośrednich. ....	232

## Bibliografia

- AACE 2017 Jellinger PS, Handelsman Y et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. ENDOCRINE PRACTICE Vol 23 (Suppl 2) April 2017.
- ACC/AHA 2019 Arnrtht DK, Blumenthal RS et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140:e596-e646.
- AMI-PL Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012. Dostęp online: <https://www-new.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2018/08/Raport-Wyst%C4%99powanie-leczenie-i-prewencja-wt%C3%B3rna-zawa%C5%82%C3%B3w-serca-w-Polsce.pdf>
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AWA Praluent [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/148/AWA/148\\_AWA\\_OT.4331.7.2017\\_PRALUENT\\_alirokumab\\_E78.01.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRALUENT_alirokumab_E78.01.pdf), dostęp: 2021.01.08.
- AWA Praluent RDTL Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. 03.2020. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/041/RPT/041\\_OT.422.19.2020\\_RDTL\\_Praluent.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/041/RPT/041_OT.422.19.2020_RDTL_Praluent.pdf), dostęp: 2021.01.15.
- Cordero 2020 Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Castellano JM, Seijas-Amigo J, Núñez J, Zuazola P, González-Juanatey JR, Badimon JJ. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inklisiran. Atherosclerosis. 2020 Nov;313:76-80. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.021. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33032236.
- Díaz 2020 Díaz R, Li QH, Bhatt DL, Bittner VA, Baccara-Dinet MT, Goodman SG, Jukema JW, Kimura T, Parkhomenko A, Pordy R, Reiner Ž, Roe MT, Szarek M, Tse HF, White HD, Zahger D, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur J Prev Cardiol. 2020 Jul 27:2047487320941987. doi: 10.1177/2047487320941987. Epub ahead of print. PMID: 32718237.
- ESC 2016 Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Dokument opracowano przy szczególnym udziale Heart Failure Association (HFA) ESC. Kardiologia Polska 2016; 74, 10: 1037-1147.
- ESC/EAS 2019 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.
- ESC/PTK 2017 Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS. Kardiol Pol 2017; 75, 11: 1065-1160.

- EUROASPIRE Reiner Ž., De Backer G., Fras Z. i wsp.; EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries-Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* 2016; 246: 243-250
- FOURIER 2017 Reduction in total cardiovascular events with the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with cardiovascular disease in the FOURIER trial. *Circulation*. 2017. Conference: Resuscitation Science Symposium, ReSS 2017. United States. 136. Supplement 1.
- Ginsberg 2016 Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Oct;30(5):473-483. doi: 10.1007/s10557-016-6685-y. PMID: 27618825; PMCID: PMC5055560.
- Joint Committee For Guideline 2018 Joint Committee For Guideline, R. 2018. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults. *J Geriatr Cardiol*, 15, 1-29.
- Kastelein 2015 Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):2996-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehv370. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26330422; PMCID: PMC4644253.
- Kereiakes 2015 Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015 Jun;169(6):906-915.e13. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.004. Epub 2015 Mar 13. PMID: 26027630.
- Koh 2017 Koh KK, Nam CW, Chao T-H, Liu M-E, Wu C-J, Kim D-S, Kim C-J, Li I, Li J, Baccara-Dinet MT et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South Korea and Taiwan (ODYSSEY KT). *Journal of clinical lipidology*. 2017.
- 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). *J Clin Lipidol*. 2018 Jan-Feb;12(1):162-172.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2017.09.007. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29153823.
- Mach 2017 Mach F, Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wasserman SM, Scott R, Sever P, Pedersen T. Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk, the FOURIER trial. *Kardiologiskare medizijn*; 2017; 20; 5; S115-.
- Mikhail 2017 Mikhail N. Effects of Evolocumab on Cardiovascular Events. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13(4):319-324. doi: 10.2174/1573403X13666170918165713. PMID: 28925859; PMCID: PMC5730965.
- NATPOL 2011 Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Banach M, Wojtyniak B, Pencina M, Wyrzykowski B. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 3: 213-223.
- OT.422.19.2020 Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżycy wielopoziomowa (ICD-10: I70) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. 03.2020. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/041/RPT/041\\_OT.422.19.2020\\_RDTL\\_Praluent.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/041/RPT/041_OT.422.19.2020_RDTL_Praluent.pdf).

- Pedro-Botet 2019 Pedro-Botet J, Pintó X. LDL-cholesterol: The lower the better. *Clin Investig Arterioscler*. 2019 Dec;31 Suppl 2:16-27. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2019.10.003. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31813618.
- PTK 2018 Szymański F, Barylski M, Cybulska B., Woźankowska-Kapłon B, i in. (2018) Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce - III Deklaracja Sopocka. *Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Choroby Serca i Naczyń* 2018, tom 15, nr 4, 199-210.
- PTLD/PTL 2019 Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Cybulska B, Józwiak J, Odrowąż-Sypniewska G, Banach M. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego dotyczące diagnostyki laboratoryjnej zaburzeń gospodarki lipidowej. *Diagn Lab*. 2019; 55(4): 239-256.
- Raal 2015 Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):331-40. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25282519.
- Raal 2020a Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inklisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32197277.
- Raal 2020b Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner TA, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PL, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Landmesser U, Kastelein JJ. Inklisiran reduces LDL-cholesterol independent of genotype in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* (2020) 315 (e7-e8).
- Ray 2020 Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inklisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.
- Robinson 2015 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773378.
- Robinson 2015 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773378.
- Roth 2016 Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Manvelian G, Zhao J, Baccara-Dinet MT, Rader DJ; ODYSSEY CHOICE I investigators. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis*. 2016 Nov;254:254-262. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.043. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27639753.

- Roth 2020 Roth EM, Kastelein JJP, Cannon CP, Farnier M, McKenney JM, DiCioccio AT, Brunet A, Manvelian G, Sasiela WJ, Baccara-Dinet MT, Zhao J, Robinson JG. Pharmacodynamic relationship between PCSK9, alirocumab, and LDL-C lowering in the ODYSSEY CHOICE I trial. *J Clin Lipidol.* 2020 Sep-Oct;14(5):707-719. doi: 10.1016/j.jacl.2020.07.009. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32928709.
- Rozporządzenie MZ 2012 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.
- Sabatine 2017a Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304224.
- Sabatine 2017b Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New england journal of medicine.* 2017; online. Heart: 1-10.
- Schwartz 2018 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecroq G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403574.
- Storey 2018 Storey BC, Staplin N, Haynes R, Reith C, Emberson J, Herrington WG, Wheeler DC, Walker R, Fellström B, Wanner C, Landray MJ, Baigent C; SHARP Collaborative Group. Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation. *Kidney Int.* 2018 Apr;93(4):1000-1007. doi: 10.1016/j.kint.2017.09.011. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29146277; PMCID: PMC5978933.
- TERCET Dyrbuś K, Osadnik T, Desperak P, Desperak A, Gaśior M, Banach M. Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry. *Pharmacol Res.* 2018;132:204-210.
- Ustawa refundacyjna 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- WOBASZ Drygas W, Bielecki W, Kozakiewicz K, Pająk A, Piotrowski W, Tykarski A, Wyrzykowski B, Zdrojewski T w imieniu wykonawców programu WOBASZ. Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności - WOBASZ.