

**Produkt leczniczy Repatha
(ewolokumab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów
z bardzo wysokim ryzykiem chorób
układu sercowo-naczyniowego
po przebytym zawale serca –
analiza kliniczna

Instytut Arcana Sp. z o.o.
a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax: +48 12 263 60 38
www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2024 r.

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.	ul. Puławska 145, 02-715 Warszawa Tel: +48 22 581 30 00 www.amgen.pl
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Pierwotnej wersji analizy	Kwiecień 2019 r.
	Aktualizacji analizy	Wrzesień 2024 r.

AUTORZY: HTA Registry – pierwotna wersja opracowania [17]

[REDACTED]	▪ Kierownik projektu
[REDACTED]	▪ Autorzy opracowania
[REDACTED]	▪ Kontrola merytoryczna

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDACTED]	▪ Metodyka ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Ekstrakcja danych ▪ Analiza wyników ▪ Opublikowane przeglądy systematyczne ▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ▪ Streszczenie i wnioski ▪ Dyskusja i ograniczenia ▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników
[REDACTED]	▪ Koncepcja analizy ▪ Kontrola merytoryczna
[REDACTED]	▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE I WNIOSKI	7
1. METODYKA	13
1.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA OCENY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	13
1.2. PYTANIE KLINICZNE	14
1.3. KRYTERIA WŁĄCZENIA/WYŁĄCZENIA BADAŃ Z PRZEGLĄDU	15
1.4. METODY IDENTYFIKACJI BADAŃ	17
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	17
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	18
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	19
1.5. EKSTRAKcja I WSTĘPNE OPRACOWANIE DANYCH	21
1.6. OCENA JAKOŚCI DANYCH	21
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	21
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	22
1.7. ANALIZA ILOŚCIOWA	23
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	23
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	23
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	23
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. <i>time-to-event</i>)	23
2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	25
3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EWO+SOC WZGLĘDEM PL+SOC W LECZENIU PACJENTÓW Z BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM CVD PO PRZEBYTYM ZAWALE SERCA – ANALIZA GŁÓWNA	30
3.1. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI	30
3.2. OCENA HETEROGENICZNOŚCI BADAŃ	33
3.3. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA	33
3.3.1. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej	39
3.3.2. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru	40
3.3.3. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i bez względu na przyczynę	42
3.3.4. Zawał mięśnia sercowego	43
3.3.5. Udar mózgu	43
3.3.6. Udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny	43
3.3.7. Rewaskularyzacja wieńcowa	44
3.3.8. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	44
3.3.9. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu pogorszenia funkcji serca (CCTC)	44
3.3.10. Nagły zgon wieńcowy, wystąpienie niezakończonego zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CCTC)	44
3.3.11. Poważne zdarzenia dotyczące kończyn	44
3.3.11.1. Poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (MALE)	44
3.3.11.2. Ostre niedokrwienie kończyn (ALI) i/lub poważna amputacja	45
3.3.11.3. Rewaskularyzacja obwodowa kończyn	45
3.3.11.4. Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C	45
3.4. BEZPIECZEŃSTWO	46

4. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI EWO+SOC WZGLĘDEM PL+SOC W LECZENIU PACJENTÓW Z BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM CVD PO PRZEBYTYM ZAWALE SERCA	50
4.1. ZGON Z PRZYCZYN SERCOWO-NACZYNIOWYCH, WYSTĄPIENIE ZAWAŁU MIĘŚNIA SERCOWEGO, HOSPITALIZACJI Z POWODU NIESTABILNEJ DŁAWICY PIERSIOWEJ, UDARU LUB REWASKULARYZACJI WIĘNCOWEJ	51
4.2. ZGON Z PRZYCZYN SERCOWO-NACZYNIOWYCH, WYSTĄPIENIE ZAWAŁU MIĘŚNIA SERCOWEGO LUB UDARU	53
4.3. ZGON Z PRZYCZYN SERCOWO-NACZYNIOWYCH	55
4.4. PROFIL LIPIDOWY	56
4.5. ZDARZENIA SERCOWO-NACZYNIOWE	59
4.6. BEZPIECZEŃSTWO	62
5. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ	66
6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	67
6.1. CEL	67
6.2. ZAKRES POSZERZONEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA	67
6.3. OCENA BEZPIECZEŃSTWA NA PODSTAWIE CHPL REPATHA	67
6.4. OCENA BEZPIECZEŃSTWA NA PODSTAWIE FDA, EMA, URPLWMIPIB, WHO-UMC I MHRA	69
8. DYSKUSJA.....	74
8.1. WYSZUKIWANIE	74
8.2. WYBÓR KOMPARATORA	75
8.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA	76
8.4. WIARYGODNOŚĆ WEWNĘTRZNA	78
8.5. DYSKUSJA Z INNYMI ZIDENTYFIKOWANYMI PRZEGLĄDAMI	78
9. ZAŁĄCZNIKI	79
9.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	79
9.2. DIAGRAM WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI	83
9.3. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU	85
9.3.1. Charakterystyka badania FOURIER	85
9.4. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	95
9.4.1. Ocena wg skali <i>Cochrane Risk of Bias 2 tool</i>	95
9.4.1.1. Badanie FOURIER.....	98
9.5. OCENA JAKOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH WG SKALI AMSTAR 2	101
10. PIŚMIENICTWO.....	106
10.1. METODYKA, WNIOSKI, OGRANICZENIA, DYSKUSJA.....	106
10.2. ANALIZA GŁÓWNA.....	107
10.3. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....	108
10.4. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	108
10.5. BADANIA WYŁĄCZONE Z ANALIZY.....	108
11. SPIS TABEL	115
12. SPIS WYKRESÓW	117

INDEKS SKRÓTÓW

AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i>)
ALI	Ostre niedokrwienie kończyn (ang. <i>Acute Limb Ischemia</i>)
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTTC	złożony punkt końcowy (ang. <i>Cholesterol Treatment Trialists Collaboration</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EWO	Ewolokumab
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny
h	Godzina
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
H2H	<i>Head-to-head</i>
LDL-C	Cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IQR	Zakres międzykwartylowy
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>)
MALE	Poważne zdarzenia dotyczące kończyn (ang. <i>major adverse limb events</i>)
MCB	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Miligram
MI	Zawał mięśnia sercowego
ml/mL	Mililitr
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.)
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
nd	Nie dotyczy
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NSTEMI	Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OLE	Faza przedłużona do badania (ang. <i>open label extension</i>)
p	Prawdopodobieństwo
PL	Placebo

PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>)
sAE/sAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SoC	Terapia standardowa
STEMI	Zawał serca z uniesieniem odcinka ST
tyg.	Tygodnie
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. <i>WHO - Uppsala Monitoring Centre</i>)

STRESZCZENIE I WNIOSKI

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej ewolokumabu (Repatha) stosowanego w dawce 140 mg raz na 2 tygodnie w postaci wstrzyknięcia podskórnego wraz z leczeniem standardowym (EWO+SoC), w porównaniu z placebo podawanym łącznie z leczeniem standardowym (PL+SoC), w populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, po przeżytym zawałe mięśnia sercowego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I24)” [14].

W przypadku obu ramion terapeutycznych, tj. ewolokumab vs placebo pacjenci kontynuowali leczenie standardowe (ang. *standard of care*; SoC) maksymalnymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub w przypadku nietolerancji statyn monoterapię ezetymibem (SoC: statyny ± ezetymib).

Wnioskowana jest zmiana zapisów do obowiązującego obecnie programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” oraz modyfikacja brzmienia kryterium kwalifikacji do programu lekowego w części dotyczącej pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Populację docelową dla ewolokumabu (EWO+SoC) stanowią dorośli chorzy:

- ❖ **Ze stężeniem cholesterolu LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i:**
 - intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące, lub
 - pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące).
- ❖ **Przeżytym zawałem serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdżycą tętnic wieńcowych.**

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Amgen.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Repatha, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatora oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*.

Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (ewolokumab) w ramach pierwotnej wersji analizy zostało przeprowadzone [REDAKTOWANE]. Następnie, w dniu 01.07.2024 roku INAR przeprowadził aktualizację wyszukiwania względem analogicznej i opracowanej w 2019 roku strategii (*Medline*, *Cochrane*, *Embase* przez Ovid). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Wyniki wyszukiwania – przeglądy systematyczne

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Założono, iż w ramach dyskusji z przeglądami uwzględnione zostaną najnowsze i najbardziej aktualne pełnotekstowe doniesienia naukowe, zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania publikacji, tj. opublikowane od 2023 roku. W pierwszej kolejności poszukiwano opracowań wtórnych, w populacji docelowej, tj. z miażdżycową chorobą układu krążenia oraz bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, po przeżytym zawale mięśnia sercowego, a w przypadku ich braku dla szerszej niż wnioskowana populacji chorych, czyli pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 3 przeglądy systematyczne Bodapati 2023 [31], Imran 2023 [32] oraz Shi 2024 [33]. We wszystkich zidentyfikowanych opracowaniach analizowano szerszą niż wnioskowana populację chorych.

Wyniki wyszukiwania – badania kliniczne dla EWO+SoC vs PL+SoC

Zidentyfikowano jedno pierwotne wieloośrodkowe, podwójnie zaślepię, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A), spełniające kryteria włączenia do analizy (FOURIER). W badaniu bezpośrednio porównano efektywność kliniczną ewolokumabu stosowanego wraz z terapią standardową (EWO+SoC), względem placebo z terapią standardową (PL+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w tym po przeżytym zawale mięśnia sercowego (MI).

Badanie FOURIER stanowi główne źródło danych na temat efektywności klinicznej ewolokumabu we wnioskowanej populacji chorych. Dodatkowo, uwzględniono również dane dotyczące efektywności klinicznej ewolokumabu stosowanego wraz z SoC podczas fazy przedłużonej do badania FOURIER, tj. FOURIER OLE (ang. *open label extension*).

Mając na uwadze definicję populacji docelowej, w ramach selekcji pełnych tekstów publikacji szczegółowo przeanalizowano poniższe źródła danych, pod kątem możliwości ich wykorzystania w analizie klinicznej:

- ❖ FOURIER: Sabatine 2017, Bonca 2018, Sabatine 2018, Gencer 2020, Wiviott 2020 [22, 24, 25, 26, 27] – mediana okresu obserwacji 2,2 roku;
- ❖ FOURIER OLE: O'Donoghue 2022 oraz Gaba 2023 [23, 28] – mediana okresu obserwacji 5 lat.

Finalnie, biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie (pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po zawale mięśnia sercowego, bez względu na kryterium czasowe, kiedy wystąpił zawał, główne źródło danych w analizie klinicznej stanowią następujące publikacje:

- ❖ FOURIER: Sabatine 2017[22], Bonca 2018 [24] dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku;
- ❖ FOURIER OLE: O'Donoghue 2022 [23] oraz Gaba 2023 [28] dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 5 lat.

Maksymalna ekspozycja pacjentów na terapię EWO w badaniu FOURIER i FOURIER OLE wynosiła 8,4 roku.

Analiza efektywności praktycznej oraz dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano dowodów naukowych oceniających efektywność praktyczną ewolokumabu stosowanego wraz z terapią standardową w docelowej populacji chorych, spełniających predefiniowane kryteria PICOS.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od Identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Repatha. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

Wyniki analizy efektywności klinicznej (analiza główna)

Porównanie bezpośrednie EWO+SoC vs PL+SoC – mediana okresu obserwacji wynosząca 2,2 roku

Ocenę skuteczności klinicznej ewolokumabu stosowanego w dawce 140 mg w schemacie co 2 tygodnie, względem grupy kontrolnej stosującej placebo (PL) oceniano na podstawie klinicznie istotnych punktów końcowych, analizowanych

w badaniu FOURIER. W obu grupach pacjentów (EWO oraz PL) kontynuowano terapię standardową (ang. *standard of care*; SOC), czyli statyny± ezetymib.

Populacja docelowa analizowana w przeglądzie (pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po przebytych zawałach serca) obejmuje ponad 80% ogólnej populacji badania FOURIER (80,9% pacjentów w ramieniu EWO+SoC vs 81,3% w grupie PL+SoC), stanowiącego główne źródło danych o efektywności klinicznej porównywanych terapii.

Pod względem metodologicznym badanie FOURIER reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA).

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla EWO+SoC vs PL+SoC wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem w zakresie:

- **Pierwszorzędowego punktu końcowego – czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej:**
 - **Populacja ogółem:** HR wynosi 0,85 (95% CI: 0,79; 0,92); $p < 0,001$, co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego jest **o 15% niższe** od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC);
 - **Pacjenci po zawałach mięśnia sercowego:** zastosowanie terapii EWO+SoC względem PL+SoC **redukuje** ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego **o 12%** [HR= 0,88 (95% CI: 0,80; 0,96)].
- **Drugorzędowego punktu końcowego – czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru:**
 - **Populacja ogółem:** HR wynosi 0,80 (95% CI: 0,73; 0,88); $p < 0,001$, co oznacza, iż w ramieniu EWO+SoC ryzyko wystąpienia punktu końcowego jest **o 20% niższe** od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC);
 - **Pacjenci po zawałach mięśnia sercowego:** analogicznie jak w przypadku populacji ITT, zastosowanie terapii EWO+SoC względem PL+SoC **redukuje** ryzyko wystąpienia punktu końcowego **o 20%** [HR=0,80 (95% CI: 0,71; 0,90)].
- **Czasu do wystąpienia zawału;** HR = 0,73 (95%CI: 0,65; 0,82); $p < 0,001$, co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego jest **o 27% niższe** od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem ($p < 0,001$);
- **Czasu do wystąpienia udaru ogółem;** HR=0,79 (95%CI: 0,66; 0,95); $p = 0,01$, ryzyko wystąpienia udaru ogółem w ramieniu EWO+SoC jest **o 21% niższe** od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC).
- **Czasu do wystąpienia udaru niedokrwinnego;** zastosowanie terapii EWO+SoC względem PL+SoC **redukuje** ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego **o 25%** [HR =0,75 (95% CI: 0,62; 0,92)];
- **Czasu do wystąpienia udaru niedokrwinnego lub przejściowego ataku niedokrwinnego:** HR= 0,77 (95% CI: 0,65; 0,92); $p = 0,003$, co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia punktu końcowego jest **o 23% niższe** od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC).
- **Czasu do rewaskularyzacji wieńcowej ogółem** [HR=0,78 (95% CI: 0,71; 0,86); $p < 0,001$], **pilnej rewaskularyzacji wieńcowej** [HR = 0,73 (95% CI: 0,64; 0,83] oraz **planowanej rewaskularyzacji wieńcowej** [HR = 0,83 (95% CI: 0,73; 0,95)];
- **Czasu do nagłego zgonu wieńcowego, zawału serca niezakończonych zgonem, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CTTC):** HR = 0,83 (95% CI: 0,77; 0,90); $p < 0,001$;
- **Czasu do wystąpienia poważnych zdarzeń dotyczących kończyn:** HR= 0,58 (95%CI: 0,38; 0,88); $p = 0,0093$, co oznacza że terapia EWO+SoC **redukuje** ryzyko wystąpienia punktu końcowego **o 42%** względem grupy PL+SoC;
- **Czasu do wystąpienia ostrego niedokrwienia kończyn lub poważnej amputacji oraz ostrego niedokrwienia kończyn;** obliczone hazardy względne wynoszą kolejno: HR=0,52 (95%CI: 0,31; 0,89) i HR= 0,55 (95%CI: 0,32; 0,97).

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (EWO+SoC vs PL+SoC) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia następujących punktów końcowych: zgon z powodu ostrego zawału serca, zgon z powodu udaru, zgon

z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon bez względu na przyczynę, udar krwotoczny, udar nieokreślony, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu pogorszenia funkcji serca, poważnej amputacji, jakiejkolwiek rewaskularyzacji obwodowej tętnic oraz pilnej rewaskularyzacji tętnic obwodowych.

Bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla porównania EWO+SoC vs PL+SoC dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku **wykazała brak istotnych statystycznie różnic** w zakresie kluczowych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa:

- Wycofanie z leczenia ogółem [OR=0,96 (95% CI: 0,89; 1,03); p=0,231];
- Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [OR=1,08 (95% CI: 0,97; 1,22), p=0,172];
- Wycofanie z powodu zgonów w trakcie leczenia [OR=1,04 (95% CI: 0,91; 1,19), p=0,545];
- Zdarzenia niepożądane ogółem [OR=1,00 (95% CI: 0,95; 1,06), p=0,886];
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem [OR=1,00 (95% CI: 0,95; 1,06), p=0,969];
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii [OR=1,36 (95% CI: 1,14; 1,62)].

Częstość reakcji w miejscu iniekcji w obu grupach chorych była niska i wynosiła $\leq 2,1\%$ (2,1% w ramieniu EWO+SoC vs 1,6% w grupie PL+SoC). Obliczony dla niniejszego zdarzenia iloraz szans wynosi 1,36 (95% CI: 1,14; 1,62) i jest istotny statystycznie ($p<0,001$).

Porównywane opcje terapeutyczne (EWO+SoC vs PL+SoC) są zbliżone pod kątem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: reakcje alergiczne, mięśniowe zdarzenia niepożądane, rhabdmioliza, zaćma, cukrzyca, zdarzenia neurokognitywne, poziom aminotransferaz >3 -krotności górnej granicy normy oraz poziom kinazy kreatyninowej >5 rotności górnej granicy normy.

Wyniki długoterminowej analizy efektywności klinicznej

Porównanie bezpośrednie EWO+SoC → vs PL+SoC → EWO+SoC – mediana okresu obserwacji wynosząca 5 lat

W ramach długoterminowej oceny efektywności klinicznej ewolokumabu, uwzględniono dane pochodzące z fazy przedłużonej do badania, tj. FOURIER OLE (ang. *open label extension*).

Pacjenci, którzy ukończyli udział w badaniu FOURIER (mediana okresu obserwacji 2,2 roku) zostali zakwalifikowani do leczenia EWO wraz z terapią standardową podczas okresu *extension*, trwającego kolejnych 5 lat. Do badania FOURIER OLE włączono ogółem 6 635 pacjentów, tj. 3 355 zrandomizowanych wyjściowo do grupy otrzymującej ewolokumab (EWO+SoC) i 3 280 chorych zakwalifikowanych w badaniu macierzystym (FOURIER) do ramienia PL+SoC.

Długoterminowe wyniki efektywności klinicznej ewolokumabu przedstawione zostały w publikacjach pełnotekstowych O'Donoghue 2022 [23] oraz Gaba 2023 [28]. Maksymalna ekspozycja pacjentów na terapię EWO w badaniu FOURIER + FOURIER OLE wynosiła 8,4 roku [23].

Skuteczność kliniczna

Długoterminowa analiza skuteczności klinicznej dla EWO+SoC → EWO+SoC vs PL+SoC → EWO+SoC potwierdza wysoce korzystny wpływ leczenia ewolokumabem wraz z terapią standardową w docelowej populacji chorych w zakresie:

- **Pierwszorzędowego punktu końcowego – czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej:**
 - * Wśród pacjentów leczonych EWO+SoC → EWO+SoC ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego było **istotnie statystycznie niższe (o 15%)**, względem chorych stosujących PL+SoC → EWO+SoC [HR= 0,85 (95% CI: 0,75; 0,96); p=0,008];
 - * Potwierdzono korelację pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL-C, a wystąpieniem głównego punktu końcowego, tj. zmniejszenie wartości LDL-C skutkuje redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego jest o 18% niższe w przeliczeniu na 38,7 mg/dl (1mmol/L) wartości stężenia cholesterolu LDL-C; HR= 0,82 (95%CI: 0,75; 0,90); p<0,0001.
- **Drugorzędowego punktu końcowego – czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru:**

- W grupie EWO+SoC→ EWO+SoC ryzyko wystąpienia punktu końcowego było **istotnie statystycznie niższe (o 20%)**, względem chorych stosujących PL+SoC→ EWO+SoC [HR= 0,80 (95%CI: 0,68; 0,93); p=0,003].
- Potwierdzono korelację pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL-C, a wystąpieniem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru tj. zmniejszenie wartości LDL-C skutkuje redukcją ryzyka wystąpienia punktu końcowego. Ryzyko wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego jest **o 21% niższe** w przeliczeniu na 38,7 mg/dl (1mmol/L) wartości stężenia cholesterolu LDL-C; HR= 0,79 (95%CI: 0,71; 0,88); p<0,0001.
- **Czasu do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych:** w grupie osób leczonych pierwotnie EWO+SoC w badaniu macierzystym (FOURIER) rzadziej występował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, względem pacjentów leczonych PL+SoC, mimo iż w obu grupach pacjentów w okresie extension (OLE) stosowano ewolokumab [HR= 0,77 (95% CI: 0,60; 0,99)]; p=0,04.
- **Redukcji profilu lipidowego:**
 - Po 12. oraz 260. tygodniach leczenia EWO w badaniu FOURIER OLE, średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C w porównaniu z wartością wyjściową wyniosła kolejno 58,4% (95% CI, 57,6%; 59,2%) oraz 57,0% (95% CI: 56,1; 58,0). Uzyskana w obu punktach czasowych badania FOURIER OLE redukcja stężenia LDL-C jest istotna statystycznie (p<0,001);
 - Mediana stężenia cholesterolu LDL-C podczas fazy przedłużonej (FOURIER OLE) wyniosła 32 mg/dl (zakres IQR: 20; 48 mg/dl);
 - Podczas przedłużonej fazy badania (FOURIER OLE) stężenie LDL-C < 20 mg/dl odnotowano u 24%; LDL-C od 20 mg/dl do < 40 mg/dl u 40%, LDL-C od 40 mg/dl do < 55 mg/dl u 16%, LDL-C od 55 mg/dl do < 70 mg/dl 7% oraz LDL-C ≥ 70 mg/dl u 12%.

Bezpieczeństwo

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa dla porównania EWO+SoC→ EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC wykazała, iż:

- Roczne współczynniki częstości występowania wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych podczas badania FOURIER, były podobne względem populacji pacjentów uczestniczących w fazie przedłużonej FOURIER-OLE, z wyjątkiem nominalnie wyższej częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych EWO+SoC, względem grupy PL+SoC w badaniu FOURIER (0,81% w porównaniu do 0,65%);
- Nie zaobserwowano tendencji do wzrostu częstości występowania któregośkolwiek z badanych zdarzeń niepożądanych w czasie;
- Nie stwierdzono statystycznie istotnych powiązań pomiędzy niższymi osiągniętymi poziomami LDL-C a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (poważne zdarzenia niepożądane, nowy lub nawracający nowotwór, zdarzenia niepożądane związane z zacięciem, udar krwotoczny, nowo wykryta cukrzyca, neurokognitywne zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z mięśniami lub zgon inny niż z przyczyn sercowo-naczyniowych) w całej kohorcie badania FOURIER + FOURIER-OLE (z maksymalnym ponad 8-letnim *follow-up*).

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji (produktu leczniczego Repatha) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przebytym zawałe serca wykazała, że ewolokumab jest lekiem dobrze tolerowanym o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Repatha, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących podczas stosowania zalecanych dawek należą: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%).
- Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano raport dotyczący bezpieczeństwa w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS. Zidentyfikowano łącznie 134 779 zgłoszeń (aktualność danych na stronie FAERS: 30.06.2024 r.) dotyczących produktu leczniczego Repatha (ewolokumab). Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, również tych niestanowiących przedmiotu niniejszej analizy (tj. np. hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana, czy postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii).

- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Repatha w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: urazy, zatrucia i powikłania proceduralne.
- Na stronach EMA, URPLWMIpB, MHRA oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha we wnioskowanej populacji pacjentów.

Wnioski

Porównanie bezpośrednie (*head-to-head*): EWO+SoC vs PL+SOC

W oparciu o wyniki badania FOURIER należy wnioskować, iż dodanie ewolokumabu do terapii standardowej (EWO+SoC), u pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia oraz bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po przebyciu zawału mięśnia sercowego jest **wysoce skuteczną opcją leczenia**. Leczenie ewolokumabem pozwala bowiem na **istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (główny punkt końcowy), jak również poważnych zdarzeń dotyczących kończyn (tj. ostrego niedokrwienia kończyn, poważnych amputacji oraz pilnej rewaskularyzacji obwodowej)**.

Dodanie ewolokumabu do terapii standardowej (statyny ± ezetymib) **znacząco redukuje stężenie cholesterolu LDL-C, względem pacjentów stosujących terapię standardową**, tj. aż o 54% już w 4. tygodniu leczenia, następnie o 59% w 48 tyg. obserwacji. Należy podkreślić, iż korzystny efekt terapeutyczny EWO utrzymywał się podczas całego 168-tygodniowego okresu obserwacji.

Wyniki oceny długoterminowej FOURIER OLE potwierdzają, że zastosowanie terapii EWO+SoC→EWO+SoC (FOURIER/FOURIER OLE), pozwala na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego o 15%, względem analogicznego ryzyka w grupie leczonej PL+SoC (FOURIER)→EWO+SoC (FOURIER OLE).

Ponadto, wyniki długoterminowego badania FOURIER OLE potwierdziły **istotną statystycznie korelację pomiędzy zwiększeniem stężenia LDL-C, a wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia głównego punktu końcowego**.

W związku z powyższym należy wnioskować, że wśród pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia i bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych terapia zawierająca ewolokumab stanowi **bardzo skuteczną opcję leczenia, powalającą na znaczącą redukcję ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych w przyszłości poprzez m.in. szybką i znaczącą redukcję stężenia cholesterolu LDL-C oraz zdolność EWO do podtrzymania korzystnego efektu terapeutycznego w czasie, z maksymalnym ponad 8-letnim follow-up (FOURIER + FOURIER OLE)**.

Profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji (EWO+SOC vs PL+SOC) jest zbliżony, co biorąc pod uwagę fakt, że ocenianą interwencję stanowi inhibitor PCSK9, natomiast komparator placebo świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa ewolokumabu w docelowej populacji chorych.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie ewolokumabem w populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przebyciu zawału serca jest dobrze tolerowane, a prezentowany profil bezpieczeństwa jest korzystny. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w analizowanej populacji pacjentów.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [15, 16].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P – *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C – *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O – *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej ewolokumabu (Repatha) stosowanego w dawce 140 mg raz na 2 tygodnie w postaci wstrzyknięcia podskórnego (EWO+SoC) w porównaniu z leczeniem standardowym (PL+SoC) w leczeniu dorosłej populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawałe mięśnia sercowego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78. 01, I21, I22, I24)” [14].

Należy zaznaczyć, iż w przypadku obu ramion terapeutycznych, tj. ewolokumab vs placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. *standard of care*; SOC). Terapia standardowa (SoC) rozumiana jest jako kontynuacja terapii maksymalnymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub w przypadku nietolerancji statyn w monoterapii ezetymibem (SoC: statyny ± ezetymib).

Wnioskowana jest zmiana zapisów obowiązujące obecnie programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” oraz modyfikacja brzmienia kryterium kwalifikacji do programu lekowego w części dotyczącej pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, u osób spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78. 01, I21, I22, I24)” [14]:

- 1) **Ze stężeniem cholesterolu LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i:**
 - intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące, lub
 - pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce

(okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące).

- ❖ **Przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdżycą tętnic wieńcowych.**

Ponadto, do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Amgen.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)

Kryteria włączenia	
Populacja docelowa	Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: ❖ Ze stężeniem cholesterolu LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i: ▪ intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące, lub ▪ pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące). ❖ Przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdżycą tętnic wieńcowych – bez kryterium czasowego odnośnie do momentu wystąpienia zawału serca. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji wnioskowanej dopuszczono możliwość uwzględnienia danych klinicznych dla populacji szerszej niż docelowa.*
Interwencja	Ewolokumab+terapia standardowa (EWO+SoC) Produkt leczniczy: Repatha (ewolokumab) stosowany zgodnie z ChPL produktu [13] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [14]. Ewolokumab stosowany postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 140 mg co dwa tygodnie, jako leczenie dodane do leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i>; SOC) czyli terapii obniżającej poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymibu.
Komparatory /technologie alternatywne	Placebo+terapia standardowa (PL+SoC) Schemat dawkowania placebo wyglądający identycznie jak w przypadku ewolokumabu. Wśród pacjentów stosujących placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i>; SOC) w postaci terapii obniżającej poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymibu.

Wyniki zdrowotne	<u>Skuteczność kliniczna:</u> ➤ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej; ➤ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru; ➤ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych definiowany jako nagła śmierć sercowa, zgon stanowiący następstwo ostrego zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążeniowej, udaru mózgu, zabiegów sercowych, krwotoku pochodzenia sercowo-naczyniowego bądź innych stanów związanych z układem krążenia; ➤ Zgon z powodu ostrego zawału serca; ➤ Zgon na skutek udaru - definiowany jako zgon będący następstwem udaru lub powikłań udaru; ➤ Zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych; ➤ Zgon bez względu na przyczynę ➤ Zawał serca; ➤ Udar ogółem; ➤ Udar niedokrwienny; ➤ Udar krwotoczny; ➤ Udar nieokreślony; ➤ Udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny; ➤ Rewaskularyzacja wieńcowa (ogółem, w pilnym trybie lub planowana); ➤ Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; ➤ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu pogorszenia funkcji serca; ➤ Nagły zgon wieńcowy, wystąpienia niezakończonego zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CTTC); ➤ Poważne zdarzenia dotyczące kończyn; ➤ Ostre niedokrwienie kończyn i/lub poważna amputacja; ➤ Rewaskularyzacja obwodowa kończyn; ➤ Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> ➤ Wycofanie z leczenia ogółem; ➤ Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; ➤ Zgony w trakcie leczenia; ➤ Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; ➤ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia; ➤ Poszczególne zdarzenia niepożądane (reakcje w miejscu iniekcji, reakcje alergiczne, mięśniowe zdarzenia niepożądane, rabdomioliza, zaćma, cukrzyca, zdarzenia neurokognitywne, poziom aminotransferazy oraz kinazy kreatyninowej).
Typ badań	Analiza efektywności klinicznej opracowana przez INAR w 2024r: ➤ Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT); ➤ W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione najnowsze opublikowane przeglądy systematyczne obejmujące lata 2023-2024;

	➤ W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.
Status publikacji	➤ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); ➤ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej [^]

*Mając na uwadze populację docelową, dopuszczono możliwość włączenia dodatków naukowych dla populacji dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, u których co najmniej 75% pacjentów przeżyło zawał mięśnia sercowego;

[^]Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej ewolokumabu niespełniające kryteriów włączenia do **analizy głównej** przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów:

- **Przegląd badań wtórnych** – opublikowane i najbardziej aktualne przeglądy systematyczne (2023–2024), spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji;
- **Efektywność praktyczna** ewolokumabu (EWO) – dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeśli są dostępne).
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
 - Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Repatha;
 - Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
 - Inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego (jeśli dostępne).

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych z chorobami sercowo-naczyniowymi.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE;
 - EMBASE;
 - *Cochrane Library* (baza Cochrane Database of Systematic Reviews).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library* (przez Ovid) zamieszczono w załączniku (Rozdział 9.1).

Następnie, w dniu 01.07.2024 roku INAR przeprowadził aktualizację wyszukiwania względem analogicznej i opracowanej w 2019 roku strategii (*MEDLINE*, *Cochrane*, *Embase* przez Ovid). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (IC-O, JJ), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (MK). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

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

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
 - Medline;
 - *Cochrane Library* (baza Cochrane Central Register of Controlled Trials);
 - EMBASE;
- b) rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (IC-O, JJ), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: MK).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (ewolokumab) w ramach pierwotnej wersji analizy zostało przeprowadzone przez [REDAKTOWANE]

Następnie, w dniu 01.07.2024 roku INAR przeprowadził aktualizację wyszukiwania względem analogicznej i opracowanej w 2019 roku strategii (*MEDLINE, Cochrane, Embase* przez Ovid). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (Rozdział 9.1).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (IC-O, JJ). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (MK) na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (Repatha, evolokumab) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: (*evolokumab OR repatha*) uzyskując odpowiednio 101 i 41 rekordów.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej.

Tabela 2. Badania dla ewolokumabu zidentyfikowane w rejestrach badań nieopublikowanych (data wyszukiwania: 27.08.2024)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT01764633	RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy/ zakończone	Dorośli z chorobą sercowo-naczyniową	EWO+SoC vs PL+SoC	Badanie FOURIER (badanie opublikowane), – włączone do analizy głównej raportu
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01764633?cond=evolocumab%20OR%20rephata&aggFilters=status:com%20ter&page=6&rank=55 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001398-97/results			
NCT03080935	Open label do RCT (OLE)/ zakończone	Dorośli z chorobą sercowo-naczyniową	EWO+SoC vs PL+SoC	Faza OLE do badania FOURIER (badanie opublikowane), – włączone do analizy głównej raportu
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03080935?cond=evolocumab%20OR%20rephata&aggFilters=status:com%20ter&page=5&rank=47			
NCT04082442	RCT, podwójnie zaślepienie, II fazy/ Aktywne/not recruiting	Dorośli pacjenci z STEMI	EWO vs PL	Badanie nieopublikowane – wylączone z raportu (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04082442?cond=evolocumab%20OR%20rephata&aggFilters=status:act%20rec%20not&page=1&rank=5			
NCT06081803	RCT, bez zaślepienia, III fazy/ Rekrutacja	Dorośli pacjenci z zawałem serca	EWO vs PL	Badanie nieopublikowane – wylączone z raportu (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081803?cond=evolocumab%20OR%20rephata&aggFilters=status:act%20rec%20not&rank=2			
NCT05284747	Interwencyjne, bez zaślepienia, IV fazy Aktywne/not recruiting	Dorośli pacjenci z zawałem serca	EWO vs rutynowa terapia przeciwlipidowa	Badanie nieopublikowane – wylączone z raportu (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284747?cond=evolocumab%20OR%20rephata&aggFilters=status:act%20rec%20not&rank=7 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-005272-19/SE			
NCT04951856	Interwencyjne, IV fazy/ Rekrutacja	Dorośli pacjenci z zawałem serca	EWO vs terapia standardowa	Badanie nieopublikowane – wylączone z raportu (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951856?cond=evolocumab%20OR%20rephata&aggFilters=status:act%20rec%20not&page=2&rank=14			
NCT03515304	RCT, podwójnie zaślepienie, II fazy/ Aktywne/ not recruiting	Dorośli pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym	EWO+SoC vs PL+SoC	Badanie nieopublikowane – wylączone z raportu (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03515304?cond=evolocumab%20OR%20rephata&aggFilters=status:act%20rec%20not&page=1&rank=3			
NCT06364124	RCT, bez zaślepienia/ Rekrutacja	Dorośli pacjenci z zawałem (STEMI)	EWO+SoC vs PL+SoC	Badanie nieopublikowane – wylączone z raportu (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364124?cond=evolocumab%20OR%20rephata&aggFilters=status:act%20rec%20not&page=3&rank=24			
NCT05579418	Interwencyjne, IV faza/ Not yet recruiting	Dorośli pacjenci z zawałem (STEMI)	EWO+SoC vs PL+SoC	Badanie nieopublikowane – wylączone z raportu (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05579418?cond=evolocumab%20OR%20rephata&aggFilters=status:act%20rec%20not&page=3&rank=25			

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z metodologią oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.3) [2, 4] oraz w publikacji Sterne 2019 [3].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1: Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji** (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion

terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);

- **Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/zaplanowanych interwencji** (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych** (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4: Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników** dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5: Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników** (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla punktu końcowego.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie (pewne ograniczenia, ang. *some concerns*) lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę w skali RoB2 [2, 3, 4].

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [8]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (Rozdział 9.4).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);

- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 7, 10, 11].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantela-Haenszla* [2], z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą

porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

2. OPUBLIKOWANE PRZEGŁĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*),
- MEDLINE przez *Pubmed*,
- EMBASE.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono 01.07.2024 r. (*Medline*, *Cochrane*, *Embase* przez *Ovid*). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („prezent”). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych, w których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa ewolokumabu.

Żałożono, iż w ramach dyskusji z przeglądami uwzględnione zostaną najnowsze doniesienia naukowe zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania publikacji, tj. opublikowane od 2023 roku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie **3 przeglądy systematyczne**:

- **Bodapati 2023:** Bodapati AP, Hanif A, Okafor DK, Katyal G, Kaur G, Ashraf H, Khan S. *PCSK-9 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review With Meta-Analysis*. *Cureus*. 2023 Oct 6;15(10):e46605. doi: 10.7759/cureus.46605.
- **Imran 2023:** Imran TF, Khan AA, Has P, Jacobson A, Bogin S, Khalid M, Khan A, Kim S, Erqou S, Choudhary G, Aspry K, Wu WC. *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*. 2023 Dec 6;18(12):e0295359. doi: 10.1371/journal.pone.0295359.
- **Shi 2024:** Shi W, Xu Y, Zhou L, Wang W, Huang W, Zhou B. *In-hospital initiation of a PCSK9 inhibitor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 8;103(10):e37416. doi: 10.1097/MD.00000000000037416.

W tabelach poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski pozostałych zidentyfikowanych przeglądów systematycznych. Uwzględnione przeglądy systematyczne charakteryzowały się krytycznie niską lub niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2 (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku).

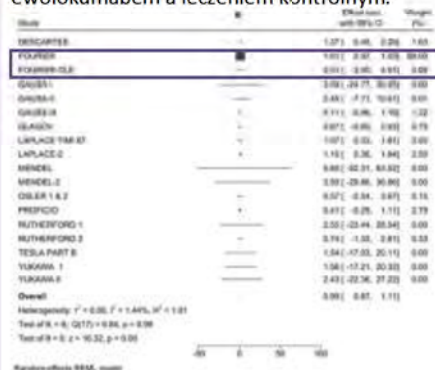
Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego **Bodapati 2023 [31]**

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9 u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w ramach prewencji wtórnej.
Przeszukiwane bazy	Przeszukano 7 baz danych (<i>PubMed, Science Direct, The Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Embase</i> oraz <i>Google Scholar</i>)
Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem	2010 - 2023
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Rodzaj badań: randomizowane badania kontrolowane (RCT) Język: angielski
Liczba badań włączonych do przeglądu	Łącznie do przeglądu włączono 41 publikacji, w większości o umiarkowanym lub niskim ryzyku błędu systematycznego. Spośród ww. badań, jedynie próby kliniczne FOURIER (<i>Murphy et al. 2019</i>), FOURIER-OLE (<i>Gaba et al. 2023</i>) spełniały predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu i zostały przyjęte jako podstawa analizy klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu.
Populacja	Dorośli pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV): prewencja wtórna.
Oceniane interwencje	<u>Ewolokumab</u> , alirokumab
Komparator/y	Placebo lub ezetymib u pacjentów leczonych statynami
Punkty końcowe	- Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - Bezpieczeństwo: poważne AE, AE tj.: neurokognitywne zdarzenia niepożądane, nowo rozpoznana cukrzyca, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i reakcje alergiczne.
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska
Źródło finansowania	Brak zewnętrznego źródła finansowania
Podtyp badania	Podtyp 1A (metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT)

Wyniki i wnioski

Wyniki

Mając na uwadze populację docelową, poniżej przedstawiono zatem jedynie wyniki w zakresie ocenianego w raporcie PICO, czyli dla ocenianej interwencji pochodzące z badań RCT: **FOURIER** (*Murphy et al. 2019*) oraz **FOURIER-OLE** (*Gaba et al. 2023*).
Poniżej przedstawiono metaanalizę porównującą poważne zdarzenia niepożądane pomiędzy ewolokumabem a leczeniem kontrolnym.



Obszar	Charakterystyka
Wnioski	Wyniki zaczerpnięte z badań FOURIER/FOURIER-OLE ujęte w przeglądzie systematycznym <i>Bodapati 2023</i> są spójne z danymi przedstawionymi w ramach niniejszej analizy. Autorzy przeglądu <i>Bodapati 2023</i> wskazują, iż ewolokumab zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym w docelowej grupie chorych.

Tabela 4. Charakterystyka przeglądu systematycznego *Imran 2023* [32]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza mająca na celu ocenę efektywności inhibitorów PCSK9 (ewolokumabu, alirokumabu) oraz terapii siRNA (Inclisiranu) w redukcji stężenia cholesterolu LDL-C oraz ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych – prewencja pierwotna i wtórna.
Przeszukiwane bazy	Przeszukano 7 baz danych: <i>PubMed, Ovid MEDLINE, Ovid Embase, Web of Science, the Wiley Cochrane Library, the Cochrane Database</i> oraz <i>Google Scholar</i>. Dodatkowo przeszukano referencje z przeglądów oraz przeanalizowano zasoby odpowiednich towarzystw, takich jak <i>American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology</i> oraz <i>National Lipid Association</i>.
Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem	do kwietnia 2023 r.
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Rodzaj badań: randomizowane badania kontrolowane (RCT) z pięciomiesięcznym lub dłuższym okresem obserwacji. Język: brak danych.
Liczba badań włączonych do przeglądu	Łącznie do przeglądu <i>Imran 2023</i> włączono 54 publikacje, w większości o niskim ryzyku błędu systematycznego. Spośród ww. badań, jedynie próby kliniczne FOURIER spełniały predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu i zostało przyjęte jako podstawa analizy klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu.
Populacja	Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV).
Oceniane interwencje	Inhibitor PCSK9 (<u>ewolokumab</u> , alirokumab) oraz terapia siRNA (Inclisiran).
Komparator/y	Placebo/terapia standardowa
Punkty końcowe	- Redukcja cholesterolu LDL; - Wystąpienie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. <i>major adverse cardiac events, MACE</i>): udaru, zawału, niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; - Zgon.
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska
Źródło finansowania	NIGMS projects. Sponsor nie ingerował w zakresie metodologii przeglądu, gromadzenia i analizy danych, decyzji odnośnie do publikacji oraz przygotowania manuskryptu.
Podtyp badania	Podtyp 1A (metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT)

Obszar

Charakterystyka

Poniżej przedstawiono metaanalizę porównującą różnicę w poziomie cholesterolu LDL pomiędzy ewolokumabem a leczeniem kontrolnym.

Wystąpienie poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), wyniki z badania **FOURIER**

Punkt końcowy	Ewolokumab		Grupa kontrolna		OR (95%CI)
	Tak	Nie	Tak	Nie	
Udar	207	13577	262	13518	0,79 (0,66; 0,95)
Zawał	468	13316	639	13141	0,72 (0,62; 0,82)
Niewydolność serca	402	13382	408	13372	0,98 (0,86; 1,13)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	251	13533	240	13540	1,05 (0,88; 1,25)
Zgon bez względu na przyczynę	444	13340	426	13354	1,04 (0,91; 1,19)

Iloraz szans (OR) wystąpienia udaru ogółem wynosi 0,79 (95%CI: 0,66; 0,95), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO ryzyko wystąpienia udaru ogółem jest o 21% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.

Obliczony przez autorów badania FOURIER iloraz szans (OR) wystąpienia zawału serca wynosi 0,72 (95% CI: 0,62; 0,82), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO ryzyko wystąpienia zawału jest o 28% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Wnioski

Autorzy przeglądu *Imran 2023* podsumowują dostępne dowody naukowe między innymi dla ewolokumabu w CV oraz wskazują, iż oceniana interwencja jest skuteczną opcją leczenia pacjentów z CV.

Tabela 5. Charakterystyka przeglądu systematycznego *Shi 2024* [33]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9 u hospitalizowanych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ang. <i>acute coronary syndrome</i> , ACS).
Przeszukiwane bazy	<i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>the Cochrane Library</i> , <i>OID</i> oraz <i>Clinical Trials.gov</i> (przeszukano także piśmiennictwo zidentyfikowanych doniesień naukowych)
Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem	do marca 2023 r.

Obszar	Charakterystyka
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Rodzaj badań: randomizowane badania kontrolowane (RCT) Język: angielski
Liczba badań włączonych do przeglądu	Łącznie do przeglądu <i>Shi 2024</i> włączono 8 badań (1255 pacjentów): 4 badania z użyciem alirokumabu (<i>Raber 2022, Mehta 2022, Ako 2019</i> oraz <i>Trankle 2019</i>) oraz 4 badania z użyciem ewolokumabu (<i>Nicholls 2022, Hao 2020, Abdelnabi 2022</i> oraz <i>Koskinas 2019</i>).
Populacja	Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym (ang. <i>acute coronary syndrome, ACS</i>)
Oceniane interwencje	Inhibitor PCSK9 (<u>ewolokumab</u> , alirokumab)
Komparator/y	Placebo/terapia standardowa
Punkty końcowe	- Zmiana profilu lipidowego, w tym cholesterolu LDL oraz HDL, cholesterolu całkowitego (TC), trójglicerydów (TG), lipoproteiny (a) (Lp (a)) oraz apolipoproteiny B (Apo B); - Punkty końcowe dotyczące obrazowania naczyń wieńcowych, w tym całkowita objętość miażdżycy (ang. <i>total atheroma volume, TAV</i>) i grubość pokrywy włóknistej (ang. <i>fibrous cap thickness, FCT</i>) między wartością wyjściową a <i>follow-up</i>; - Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (MI), udar niedokrwienny, rewaskularyzacja wieńcowa, niewydolność serca, ponowne przyjęcie z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA) - Bezpieczeństwo: AE: w tym bóle mięśni, słaba kontrola stężenia glukozy we krwi lub nowo rozpoznana cukrzyca, miejscowa reakcja na wstrzyknięcie, zdarzenie neurokognitywne, wzrost aminotransferazy alaninowej (ALT) >3× górnej granicy normy i zapalenie nosogardzieli.
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska
Źródło finansowania	Brak informacji
Podtyp badania	Podtyp 1A (metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT)
Wyniki i wnioski	
Wyniki	Z uwagi na szerszą niż wnioskowana populację oraz brak w niniejszym przeglądzie badania <i>FOURIER</i> odstępiono od przedstawienia szczegółowych wyników, przedstawiono jedynie najważniejsze wnioski z przeglądu.
Wnioski	Stosowanie inhibitora PCSK9 (<u>ewolokumab</u> , alirokumab) wiązało się z polepszeniem profilu lipidowego oraz było dobrze tolerowane u hospitalizowanych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EWO+SOC WZGLĘDEM PL+SOC W LECZENIU PACJENTÓW Z BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM CVD PO PRZEBYTYM ZAWALE SERCA – ANALIZA GŁÓWNA

3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Populację docelową w niniejszym przeglądzie stanowili dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowych, po przebytym zawałe mięśnia sercowego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78. 01, I21, I22, I24)” [14].

W przypadku braku dowodów dla ww. populacji docelowej, dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej, niż ta określona zapisami wnioskowanego programu lekowego, czyli w populacji dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, u których co najmniej 75% pacjentów przeżyło zawał mięśnia sercowego.

Źródła danych

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno pierwotne wieloośrodkowe, podwójnie zaślepię, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A), spełniające kryteria włączenia do analizy (FOURIER), w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną ewolokumabu stosowanego wraz z terapią standardową (EWO+SoC), względem placebo z terapią standardową (PL+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia i bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowym, w tym po przebytym zawałe mięśnia sercowego (MI).

Zidentyfikowano również dane dotyczące efektywności klinicznej ewolokumabu stosowanego wraz z SoC podczas fazy przedłużonej do badania FOURIER, tj. FOURIER OLE (ang. *open label extension*).

Wyniki badania FOURIER wraz z fazą przedłużoną (FOURIER OLE) uwzględniające dane dla populacji ogółem, w tym pacjentów po przebytym zawałe mięśnia sercowego przedstawione zostały w publikacjach pełnotekstowych:

- ❖ FOURIER: Sabatine 2017 oraz Bonca 2018 – mediana okresu obserwacji 2,2 roku [22, 24];
- ❖ FOURIER OLE: O'Donoghue 2022 – mediana okresu obserwacji 5 lat [23].

Maksymalna ekspozycja pacjentów na terapię EWO w badaniu FOURIER i FOURIER OLE wynosiła 8,4 lat [23].

Biorąc pod uwagę populację docelową, tj. pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych po przebytym zawałe serca, przeanalizowano również odnalezione dowody naukowe dla subpopulacji badania FOURIER w zależności od:

- czasu i ilości zawałów (MI: < 2 i ≥ 2 lat, 1 vs ≥ 2 MI w historii choroby) – publikacja Sabatine 2018 [25];
- czasu wystąpienia zawału serca (MI: < 1 i ≥ 1 roku) – publikacja Gencer 2020 [26];
- typu zawału (STEMI i NSTEMI oraz MI typu 1, 2, 3, 4, 5) – Wiviott 2020 [27].

Dodatkowo, zidentyfikowano publikację Gaba 2023, w której oceniono efektywność kliniczną ewolokumabu w ogólnej populacji pochodzącej z badania FOURIER, w zależności od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL-C podczas przedłużonej fazy badania (ang. *extension*) [28].

Mając na uwadze wnioskowaną definicję populacji docelowej, tj. pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych po przebytym zawałe mięśnia sercowego (bez określenia kryterium czasowego

kiedy i jaki rodzaj zawału wystąpił) zdecydowano, że publikacje pełnotekstowe **Sabatine 2017 [19]** oraz **O'Donoghue 2022 [20]** dotyczące ogólnej populacji pochodzącej z badania FOURIER, **będą stanowić główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a ich wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.**

Ponadto przy ocenie efektywności klinicznej EWO+SoC korzystano z materiałów dodatkowych tj. wyników przedstawionych w rejestrze ClinicalTrials.gov [29] oraz pierwotnej wersji analizy klinicznej opracowanej w 2019 roku [30].

Metodyka badania

Badanie FOURIER to najwyższej wiarygodności wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, prowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej (ang. *double blind*) w schemacie grup równoległych (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT).

W niniejszej próbie klinicznej przeprowadzono randomizację pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych w stosunku 1:1 przy użyciu centralnego systemu komputerowego. Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na następujące czynniki: wynik badania przesiewowego frakcji cholesterolu LDL-C (< 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl) oraz region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Azja Pacyficzna – w tym Azja, Australazja i Afryka Południowa).

Badanie FOURIER przeprowadzono w warunkach próby podwójnie zaślepionej (ang. *double blind*), obejmujące pacjentów, personel medyczny/badaczy oraz osoby oceniające wyniki.

Charakterystyka populacji

Do badania FOURIER zakwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzoną w badaniach klinicznych miażdżycową chorobą układu krążenia (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po przebytym zawałe mięśnia sercowego, udarze niekrwotocznym lub objawową chorobą tętnic obwodowych) oraz wyjściowym poziomem cholesterolu LDL-C na czczo ≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/l) lub cholesterolu nie-HDL ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l), pomimo stosowania terapii hipolipemizującej rozumianej poprzez wysokie dawki statyn (≥ 20 mg atorwastatyny dziennie bądź jej ekwiwalent) z/bez jednoczesnego przyjmowania ezetymibu.

Do badania zakwalifikowano łącznie 27 564 pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych ($N_{EWO+SoC} = 13\,784$ vs $N_{PL+SoC} = 13\,780$).

Liczba pacjentów z przebytym zawałem mięśnia sercowego wynosi:

- $N_{EWO+SoC} = 11\,145$ (80,9% populacji ITT)
- $N_{PL+SoC} = 11\,206$ (81,3% populacji ITT).

Głównymi czynnikami bardzo wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej jest cukrzyca 1 lub 2 typu, nadciśnienie tętnicze oraz palenie tytoniu.

Podsumowując, populację w badaniu FOURIER stanowią dorośli pacjenci miażdżycową chorobą układu krążenia i bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w tym po przebytym zawałe mięśnia sercowego (80,9% pacjentów w ramieniu EWO+SoC vs 81,3% w grupie PL+SoC), u których mediana stężenia cholesterolu LDL-C pomimo stosowania terapii hipolipemizującej wysokimi dawkami statyn± ezetymib) wynosi 92 mg/dl. Mediana czasu od wystąpienia zawału serca do kwalifikacji pacjentów do badania wynosiła od 3,4 roku (IQR: 1,0; 7,4) w grupie EWO+SoC vs 3,3 roku w ramieniu PL+SoC (IQR: 0,9; 7,7).

Porównywane grupy pacjentów badania FOURIER (EWO+SoC vs PL+SoC) są do siebie zbliżone od względem kluczowych cech demograficznych i klinicznych. Do badania zakwalifikowano pacjentów, u których mediana

wieku w obu grupach terapeutycznych wynosi 62,5 roku, odsetek mężczyzn jest porównywalny (75,4% w grupie EWO+SoC vs 75,5% w ramieniu PL+SoC). Średnia masa ciała chorych wynosi 85 kg w ramieniu ewolokumabu oraz 85,5 kg w grupie kontrolnej. Jak już wspomniano powyżej odsetek pacjentów, u których wystąpił zawał serca był zbliżony i wynosił (80,9% pacjentów w ramieniu EWO+SoC vs 81,3% w grupie PL+SoC).

Obie grupy interwencyjne (EWO+SoC vs PL+SoC) są do siebie zbliżone pod względem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienie: 81% w obu grupach, cukrzyca: 36,7% vs 36,5% oraz palenie tytoniu: 28% vs 28,5%). Mając na uwadze definicję populacji docelowej (bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, po przebytym zawałe serca), dodatkowo porównano charakterystykę wyjściową pacjentów badania FOURIER w zakresie kluczowych cech demograficznych i klinicznych dla ogólnej populacji badania, względem chorych po przebytym zawałe mięśnia sercowego.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka populacji wyjściowej w badaniu FOURIER – kluczowe cechy dla populacji ogólnej względem chorych po przebytym zawałe mięśnia sercowego (MI) [25]

Charakterystyka populacji		Pacjenci po przebytych MI [N = 22,351]	Populacja ogółem [N = 27,564]
Średnia wieku w latach (SD)		62,2 (9,0)	62,5 (9,0)
Liczba mężczyzn (%)		17544 (78,5)	20795 (75,4)
Średnia masa ciała w kilogramach (SD)		85,7 (17,1)	85,3 (17,4)
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, n (%)	Nadciśnienie	17624 (78,9)	22084 (80,1)
	Cukrzyca	7876 (35,2)	10081 (36,6)
	Palenie tytoniu	6167 (27,6)	7777 (28,2)
Mediana stężenia LDL-C w mg/dL, IQR)		91,5 (79,5, 108,5)	91,5 (79,5, 108,5)

Porównywane populacje pacjentów są zbliżone pod względem wszystkich kluczowych cech demograficznych i klinicznych.

Charakterystyka interwencji

Pacjenci spełniający kryteria włączenia zostali przydzieleni do jednego z dwóch ramion terapeutycznych:

➤ Ewolokumab + terapia standardowa (EWO+SoC):

Ewolokumab – podawany za pomocą wstępnie napełnionego automatycznego iniektora (ang. Autoinjector/Pen, Al/Pen) o pojemności 1,0 ml lub za pomocą iniektora osobistego (ang. *personal injector*) o pojemności 3,5 ml, do ustalonej dawki.

Dozwolone było zastosowanie ewolokumabu wg dwóch schematów, w zależności od preferencji pacjentów (dawki równoważne):

- 140 mg w 1,0 ml, s.c., Q2W (co dwa tygodnie) (1 iniekcja napełnionym Al/Pen), lub
- 420 mg w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (co miesiąc) (3 iniekcje napełnionym Al/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym).

Podczas pierwszych 24 tygodni leczenia u wszystkich pacjentów zastosowano EWO w dawce 140mg co 2 tygodnie (Q2W), następnie w zależności od preferencji pacjentów, co 3 miesiące dozwolona była zmiana schematu dawkowania EWO na 420 mg raz w miesiącu.

➤ Placebo + terapia standardowa (PL+SoC):

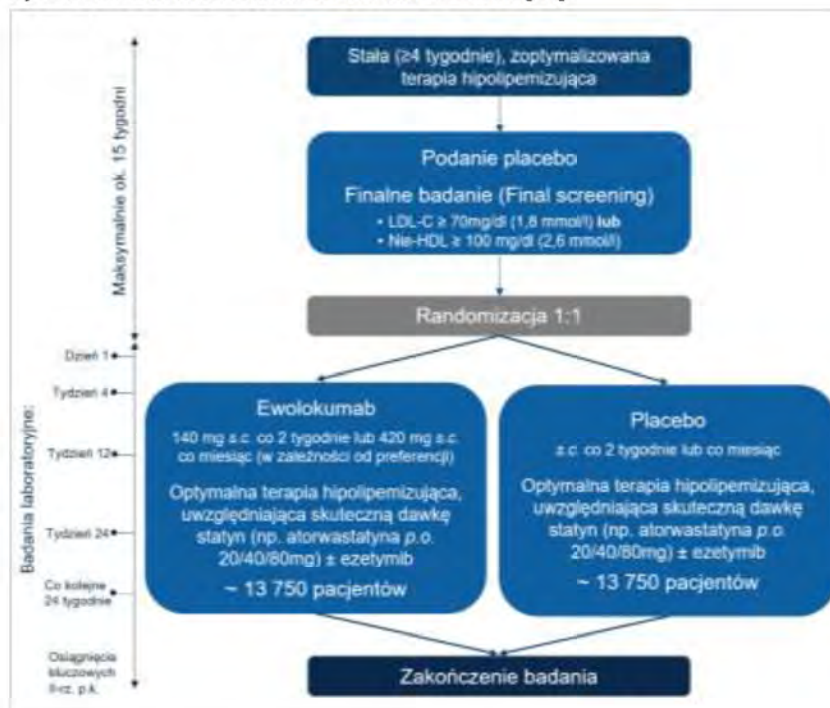
Placebo – zastosowano w schemacie analogicznym jak w przypadku EWO, tj.

- w postaci 1 ml, s.c., Q2W (1 iniekcja napełnionym AI/Pen) lub
- w postaci 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (3 iniekcje napełnionym AI/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym).

W obu ramionach badania pacjenci otrzymywali terapię obniżającą poziom lipidów z wykorzystaniem wysokointensywnego leczenia statynami (np. atorwastatyna w dawce 20/40/80mg) ± ezetymib, tj. SoC (ang. *standard of care*).

Schemat leczenia w badaniu FOURIER przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Schemat leczenia w badaniu FOURIER [22]



3.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji, co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu we wnioskowanej populacji, odnaleziono 1 badanie eksperymentalne (FOURIER), zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego FOURIER włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w załączniku niniejszej analizy (Rozdział 9.3).

3.3. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej EWO+SoC vs PL+SoC została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak:

- **Główny punkt końcowy:** zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej;
- **Drugorzędowy punkt końcowy:** zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru;
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych ogółem definiowany jako nagła śmierć sercowa, zgon stanowiący następstwo ostrego zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążeniowej, udaru mózgu, zabiegów sercowych, krwotoku pochodzenia sercowo-naczyniowego bądź innych stanów związanych z układem krążenia;
- Zgon z powodu ostrego zawału serca;
- Zgon z powodu udaru;
- Zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych;
- Zgon bez względu na przyczynę;
- Zawał mięśnia sercowego – termin „zawał serca” stosowany jest w przypadku występowania dowodów na zmiany nekrotyczne komórek mięśnia sercowego w warunkach klinicznych (dotyczy zmian stężeń biomarkerów serca lub zmian patologicznych zdiagnozowanych post-mortem) wraz ze zmianami niedokrwiennymi;
- Udar ogółem – udar został zdefiniowany jako pojawienie się ogniskowych lub globalnych dysfunkcji neurologicznych spowodowanej urazem mózgu, rdzenia kręgowego lub niedokrwieniem siatkówki jako skutek zawału lub krwotoku;
- Udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny;
- Udar nieokreślony;
- Rewaskularyzacja wieńcowa (ogółem, pilna lub planowana);
- Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej;
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu pogorszenia funkcji serca;
- Nagły zgon wieńcowy, wystąpienie niezakończonego zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CTTC);
- Poważne zdarzenia dotyczące kończyn (ang. *major adverse limb events*, MALE);
- Ostre niedokrwienie kończyn i/lub poważna amputacja;
- Poważna amputacja (powyżej lub powyższej kolana);
- Rewaskularyzacja obwodowa kończyn;
- Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 9.3).

Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej EWO+SoC vs PL+SoC, raportowane w badaniu FOURIER to zmienne typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*), przedstawione zostały w publikacjach w postaci wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR).

Analizę dla głównego punktu końcowego oraz drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani procesowi randomizacji (analiza ITT).

Dodatkowo, biorąc pod uwagę wnioskowaną populację docelową, w przypadku głównego oraz drugorzędowego punktu końcowego uwzględniono dane dla pacjentów po przebytych zawałach serca (w przypadku niniejszej populacji reguła ITT względem ogólnej populacji badania FOURIER nie została zachowana).

Tabela 7. Skuteczność kliniczna dla porównania EWO+SoC vs PL+SoC (FOURIER) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku – dane dychotomiczne [22, 24]

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Interw.	N	n (%)	EWO+SoC vs PL+SoC	
						HR (95% CI)*	p* NNT (95% CI)*
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej ^a	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13784	1344 (9,8)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,001
			PL+SoC	13780	1563 (11,3)		
	FOURIER (Sabatine 2017)	Zawał serca (MI)	EWO+SoC	19113	bd (9,6)	0,88 (0,80; 0,96)	-
			PL+SoC		bd (10,8)		
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru ^b	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13784	816 (5,9)	0,80 (0,73; 0,88)	<0,001
			PL+SoC	13780	1013 (7,4)		
	FOURIER (Sabatine 2017)	Zawał serca (MI)	EWO+SoC	19113	bd (5,2)	0,80 (0,71; 0,90)	-
			PL+SoC		bd(6,4)		
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych ogółem	FOURIER (Sabatine 2017)		EWO+SoC	13784	251 (1,8)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
			PL+SoC	13780	240 (1,7)		
Zgon z powodu ostrego zawału serca	FOURIER (Sabatine 2017)		EWO+SoC	13784	25 (0,18)	0,84 (0,49; 1,42)	-
			PL+SoC	13780	30 (0,22)		
Zgon z powodu udaru	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13784	31 (0,22)	0,94 (0,58; 1,54)	-
			PL+SoC	13780	33 (0,24)		
Zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych	FOURIER (Sabatine 2017)		EWO+SoC	13784	195 (1,4)	1,10 (0,90; 1,35)	-
			PL+SoC	13780	177 (1,3)		
Zgon bez względu na przyczynę	FOURIER (Sabatine 2017)		EWO+SoC	13784	444 (3,2)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
			PL+SoC	13780	426 (3,1)		
Zawał mięśnia sercowego	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13784	468 (3,4)	0,73 (0,65; 0,82)	<0,001
			PL+SoC	13780	639 (4,6)		

Udar ogółem	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	207 (1,5)	0,79 (0,66; 0,95)	0,01	-
		PL+SoC 13780	262 (1,9)			
Udar niedokrwienny	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	171 (1,2)	0,75 (0,62; 0,92)	-	-
		PL+SoC 13780	226 (1,6)			
Udar krwotoczny	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	29 (0,21)	1,16 (0,68; 1,98)	-	-
		PL+SoC 13780	25 (0,18)			
Udar nieokreślony (ang. <i>unknown</i>)	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	13 (0,09)	0,93 (0,44; 1,97)	-	-
		PL+SoC 13780	14 (0,10)			
Udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	229 (1,7)	0,77 (0,65; 0,92)	0,003	-
		PL+SoC 13780	295 (2,1)			
Rewaskularyzacja wieńcowa ogółem	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	759 (5,5)	0,78 (0,71; 0,86)	<0,001	-
		PL+SoC 13780	965 (7,0)			
Rewaskularyzacja wieńcowa – pilna	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	403 (2,9)	0,73 (0,64; 0,83)	-	-
		PL+SoC 13780	547 (4,0)			
Rewaskularyzacja wieńcowa – planowana	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	420 (3,0)	0,83 (0,73; 0,95)	-	-
		PL+SoC 13780	504 (3,7)			
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89	-
		PL+SoC 13780	239 (1,7)			
Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych lub hospitalizacja z powodu pogorszenia funkcji serca	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	402 (2,9)	0,98 (0,86; 1,13)	0,82	-
		PL+SoC 13780	408 (3,0)			
Nagły zgon wieńcowy, wystąpienie	FOURIER (Sabatine 2017)	EWO+SoC 13784	1271 (9,2)	0,83 (0,77; 0,90)	<0,001	-
		PL+SoC 13780				

niezakończony zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CTTC)	(Sabatine 2017)	PL+SoC	13780	1512 (11,0)	
Poważne zdarzenia dotyczące kończyn (MALE)	FOURIER (Bonca 2018)	EWO+SoC	13784	37** (0,27)	0,58 (0,38; 0,88)
		PL+SoC	13780	62** (0,45)	0,0093
Ostre niedokrwienie kończyn (ALI) lub poważna amputacja	FOURIER (Bonca 2018)	EWO+SoC	13784	23** (0,2)	0,52 (0,31; 0,89)
		PL+SoC	13780	40** (0,3)	-
Ostre niedokrwienie kończyn (ALI)	FOURIER (Bonca 2018)	EWO+SoC	13784	21** (0,15)	0,55 (0,31; 0,97)
		PL+SoC	13780	33** (0,24)	-
	Ogółem (ITT) ^a	EWO+SoC	13784	4** (0,03)	0,57 (0,17; 1,95)
		PL+SoC	13780	7** (0,05)	-
Jakakolwiek rewaskularyzacja obwodowa tętnic	FOURIER (Bonca 2018)	EWO+SoC	13784	357** (2,59)	1,08 (0,92; 1,27)
		PL+SoC	13780	33* (2,37)	-
Pilna rewaskularyzacja tętnic obwodowych	FOURIER (Bonca 2018)	EWO+SoC	13784	17** (0,9)	0,69 (0,38; 1,26)
		PL+SoC	13780	21** (1,2)	-

bd – brak danych; CTTC – złożony punkt końcowy; ang. *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration*; MACE – Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*); MALE – Poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (ang. *major adverse limb events*) - złożony punkt końcowy, skład którego wchodzi punkty końcowe tj. ostre niedokrwienie kończyn (ang. *acute limb ischemia*, ALI), poważne amputacje (poniżej lub powyżej kolana) oraz pilna rewaskularyzacja; ALI – ang. *Acute Limb Ischemia*; ^a Populacja badania FOURIER: 80,9% pacjentów zakwalifikowanych do ramienia EWO+SoC oraz 81,3% pacjentów w ramieniu PL+SoC to pacjenci, u których wystąpił zawał serca, natomiast mediana czasu od ostatniego zawału wynosiła od 3,3 do 3,4 roku; *Dane dostępne w badaniu FOURIER; obliczono przez autorów badania; ^aGłówny punkt końcowy w badaniu FOURIER, ^bdrugorzędowy punkt końcowy w badaniu FOURIER.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna dla porównania kliniczna dla porównania EWO+SoC vs PL+SoC (FOURIER) dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni – dane ciągłe [22]

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Interw.	N	EWO+SoC vs PL+SoC			
					Wyjściowe stężenie LDL-C (mediana; zakres)	Stężenie LDL-C po zakończeniu leczenia (mediana, zakres)	Różnica średnich zmian w % redukcji stężenia LDL-C (95% CI)	Różnica średnich zmian - absolutna redukcja stężenia LDL-C (95% CI)
Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C (mg/dl)	FOURIER (<i>Sabatine 2017</i>)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13784	92 (80; 109)	30 (19; 46)	59 (58; 60)	56 (55; 57)
			PL+SoC	13780	92 (80; 109)	bd		<0,001

bd– brak danych; ^ Populacja badania FOURIER: 80,9% pacjentów zakwalifikowanych do ramienia EWO+SOC oraz 81,3% pacjentów w ra mieniu PL+SoC to pacjenci, u których wystąpił zawał serca, natomiast mediana czasu od ostatniego zawału wynosiła od 3,3 do 3,4 roku,*Dane dostępne w badaniu FOURIER; obliczono przez autorów badania.

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

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania FOURIER było ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej.

Biorąc pod uwagę populację docelową oraz zakres dostępnych danych w badaniu FOURIER, wyniki dla głównego punktu końcowego przedstawiono z uwzględnieniem:

- Ogólnej populacji badania, czyli ITT (u 80,9% pacjentów w ramieniu EWO+SoC oraz 81,3% w grupie PL+SoC) odnotowano wyjściowo wystąpienie zawału mięśnia sercowego;
- W populacji pacjentów, u których wystąpił uprzednio zawał mięśnia sercowego (MI).

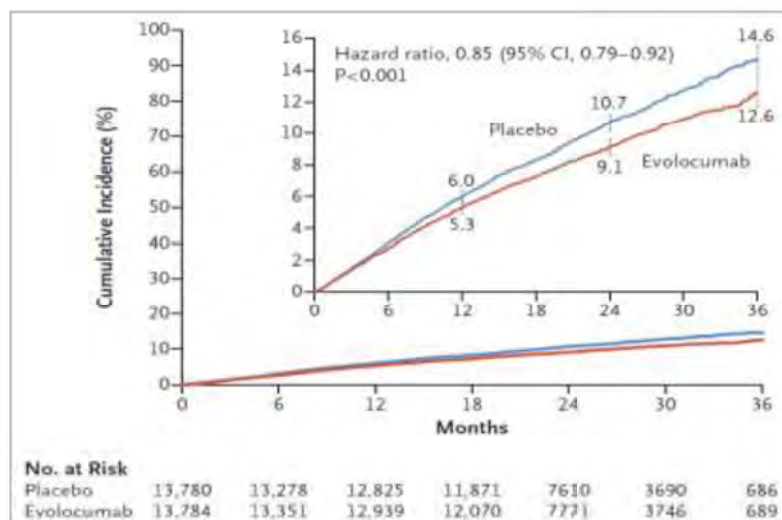
Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,2 roku (26 miesięcy).

Ogólna populacja badania (ITT)

Obliczony przez autorów badania FOURIER hazard względny wystąpienia głównego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej wynosi 0,85 (95% CI: 0,79; 0,92), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego jest o 15% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem ($p < 0,001$).

Wyniki w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Hazard względny dla głównego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku; EWO+SoC vs PL+SoC [22]

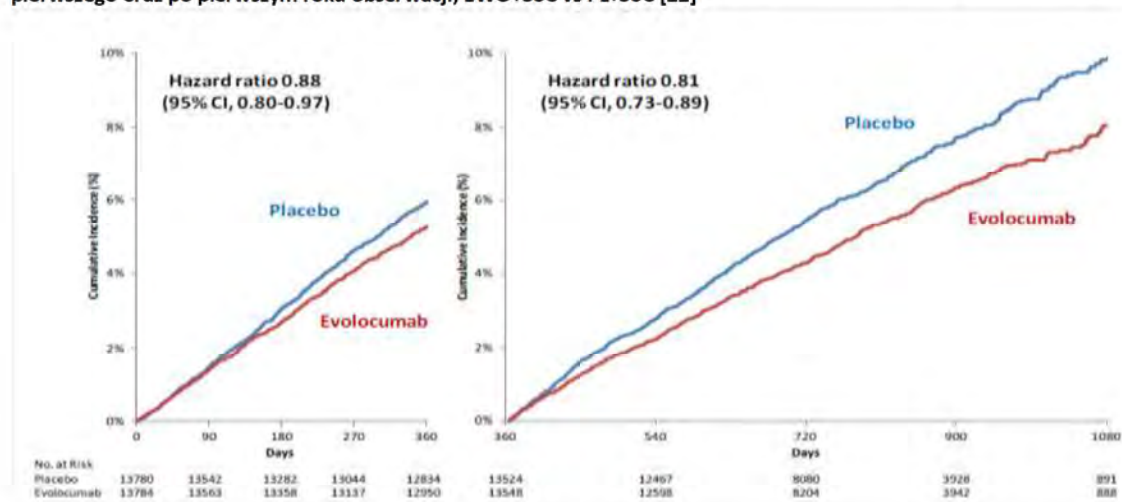


Zastosowanie leczenia EWO+SoC stanowi istotnie statycznie lepszą względem PL+SoC opcję terapeutyczną w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpienia zawału mięśnia

sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej dla analizowanego okresu obserwacji.

Wyniki dla głównego punktu końcowego w pierwszym, jak również po pierwszym roku obserwacji przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Hazard względny dla głównego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa podczas pierwszego oraz po pierwszym roku obserwacji; EWO+SoC vs PL+SoC [22]



Tendencja wzrostowa w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego dla EWO+SoC względem PL+SoC pogłębiała się w czasie z 12% w pierwszym roku badania [HR=0,88 (95%CI: 0,80; 0,97)] do 19% po pierwszym roku obserwacji [HR= 0,81 (95%CI: 0,73; 0,89)].

Pacjenci po zawale mięśnia sercowego (MI)

Zastosowanie leczenia EWO+SoC wśród pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których w przeszłości wystąpił zawał mięśnia sercowego istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej o 12% względem pacjentów leczonych PL+SoC [HR=0,88 (95% CI: 0,80; 0,96)]. Uzyskany wynik w zakresie głównego punktu końcowego dla porównania EWO+SoC vs PL+SoC w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po przebytym zawale serca jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem.

Podsumowując, obliczone przez autorów badania FOURIER hazardy względne w populacji ogółem, jak również wyłącznie u pacjentów po przebytym zawale serca są porównywalne oraz istotne statystycznie na korzyść ewolokumabu dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku.

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

Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu FOURIER było wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Analogicznie jak w przypadku głównego punktu końcowego, mając na uwadze populację docelową, w ocenie danych uwzględniono:

- Ogólną populację badania, czyli ITT (u 80,9% pacjentów w ramieniu EWO+SoC oraz 81,3% w grupie PL+SoC);
- Pacjentów, u których wystąpił uprzednio zawał mięśnia sercowego (MI).

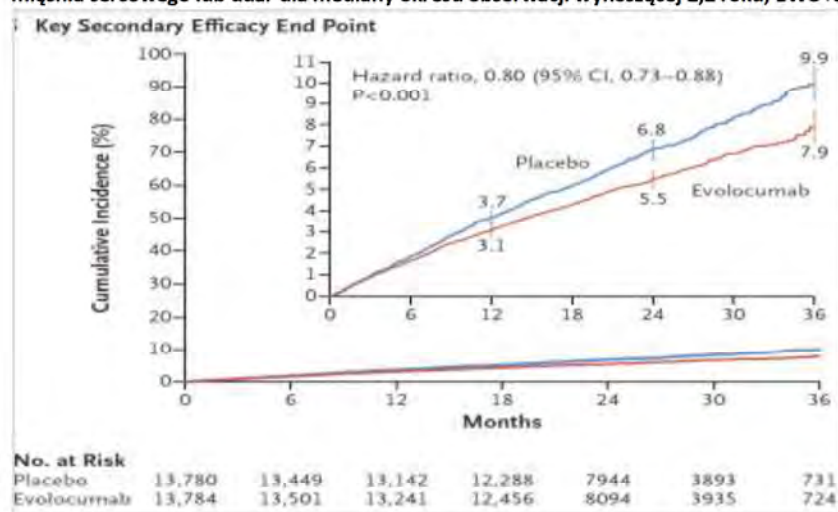
Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,2 roku (26 miesięcy).

Ogólna populacja badania (ITT)

Obliczony przez autorów badania FOURIER hazard względny wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru wynosi 0,80 (95% CI: 0,73; 0,88), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego jest o 20% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem ($p < 0,001$).

Wyniki w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

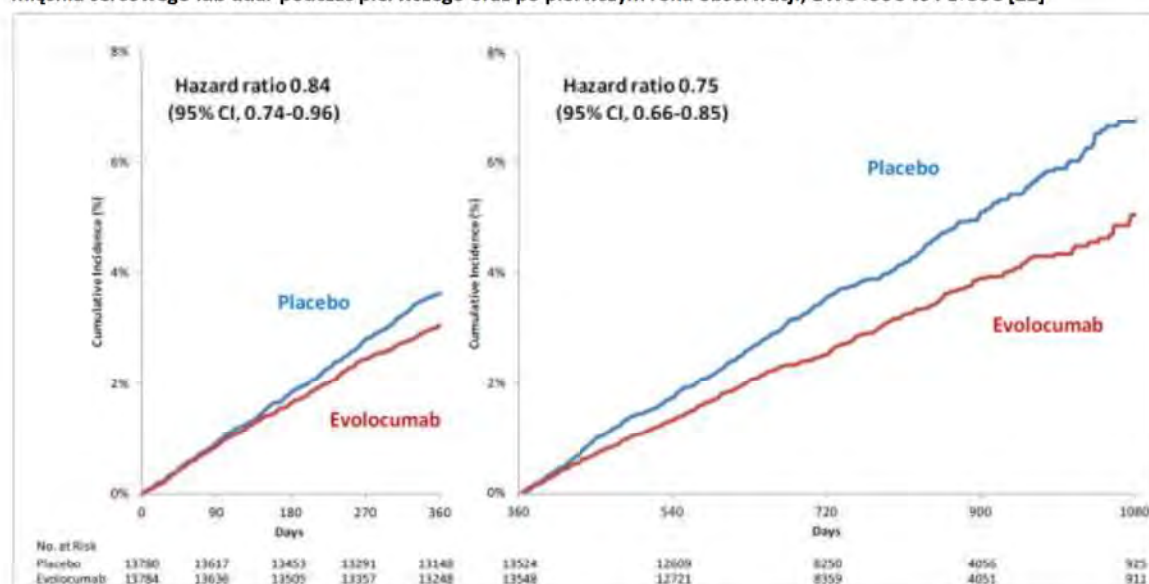
Wykres 3. Hazard względny dla drugorzędowego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku; EWO+SoC vs PL+SoC [22]



Dla analizowanego okresu obserwacji, zastosowanie leczenia EWO+SoC stanowi istotnie statycznie lepszą względem PL+SoC opcję terapeutyczną w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Wyniki dla drugorzędowego punktu końcowego w pierwszym, jak również po pierwszym roku obserwacji przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Hazard względny dla drugorzędowego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar podczas pierwszego oraz po pierwszym roku obserwacji; EWO+SoC vs PL+SoC [22]



Tendencja wzrostowa w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego dla EWO+SoC względem PL+SoC pogłębiała się w czasie z 16% w pierwszym roku badania [HR= 0,84 (95%CI: 0,74; 0,96)] do 25% po pierwszym roku obserwacji [HR= 0,75 (95%CI: 0,66; 0,85)].

Pacjenci po zawale mięśnia sercowego (MI)

Zastosowanie leczenia EWO+SoC wśród pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których w przeszłości wystąpił zawał mięśnia sercowego istotnie statystycznie redukuje ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru o 20% względem pacjentów leczonych PL+SoC [HR= 0,80 (95% CI: 0,71; 0,90)].

Podsumowując, obliczone przez autorów badania FOURIER hazardy względne w populacji ogółem, jak również wyłącznie u pacjentów po przebytym zawale serca są zbliżone i wskazują na 20% redukcję ryzyka wystąpienia punktu końcowego w grupie EWO+ SoC względem PL+SoC dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku.

3.3.3. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i bez względu na przyczynę

W ramach niniejszej kategorii uwzględniono zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (ogółem, zgon z powodu zawału mięśnia sercowego, zgon z powodu udaru), zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również zgon bez względu na przyczynę.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (EWO+SoC vs PL+SoC) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia zgonu podczas 26-miesięcznej mediany okresu obserwacji dla następujących punktów końcowych:

- **Sercowo-naczyniowe (ogółem):** HR = 1,05 (95%CI: 0,88; 1,25);
 - Zgon z powodu ostrego zawału serca: HR = 0,84 (95% CI: 0,49; 1,42);
 - Zgon z powodu udaru: HR= 0,94 (95% CI: 0,58; 1,54);
- Zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych (inne niż zawał i udar): HR = 1,10 (95% CI: 0,90; 1,35);
- Zgon bez względu na przyczynę: HR = 1,04 (0,91; 1,19).

3.3.4. Zawał mięśnia sercowego

Obliczony przez autorów badania FOURIER hazard względny wystąpienia zawału serca wynosi 0,73 (95%CI: 0,65; 0,82), co oznacza, że wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia zawału jest o 27% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem ($p < 0,001$).

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

W związku z powyższym należy wnioskować, że wraz z wydłużeniem czasu terapii ewolokumabem istotnemu statystycznie zmniejszeniu ulega prawdopodobieństwo wystąpienia zawału mięśnia sercowego, u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, względem osób leczonych bez ewolokumabu (PL+SoC).

3.3.5. Udar mózgu

W ramach porównywanych grup (EWO+SoC vs PL+SoC), autorzy badania FOURIER analizowali również ryzyko wystąpienia udaru ogółem, udaru niedokrwiennego, udaru krwotocznego, jak również udaru zdefiniowanego jako nieokreślony.

Udar ogółem

Hazard względny wystąpienia udaru ogółem wynosi 0,79 (95%CI: 0,66; 0,95), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia udaru ogółem jest o 21% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem ($p = 0,01$).

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

Udar niedokrwienny

Zastosowanie leczenia EWO+SoC względem PL+SoC istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego. Podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku odnotowano 25% redukcję ryzyka udaru niedokrwiennego w grupie EWO+SoC vs PL+SoC; HR= 0,75 (95% CI: 0,62; 0,92).

Udar krwotoczny lub udar nieokreślony

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (EWO+SoC vs PL+SoC) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia:

- **Udaru krwotocznego:** HR = 1,16 (95%CI: 0,68; 1,98);
- **Udaru nieokreślonego (ang. *unknown*):** HR = 0,93 (95% CI: 0, 44; 1,97).

3.3.6. Udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny

Hazard względny wystąpienia udaru niedokrwiennego lub przejściowego ataku niedokrwiennego wynosi 0,77 (95% CI: 0,65; 0,92), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia punktu końcowego

jest o 23% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem ($p=0,003$).

3.3.7. Rewaskularyzacja wieńcowa

Hazard względny wystąpienia rewaskularyzacji wieńcowej ogółem wynosi 0,78 (95% CI: 0,71; 0,86), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia punktu końcowego jest o 22% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem ($p<0,001$).

Ponadto, obliczone przez autorów badania FOURIER hazardy względne w podziale na pilną oraz planowaną rewaskularyzację wieńcową również są istotne statystycznie na korzyść osób leczonych EWO+SoC i wynoszą kolejno: HR = 0,73 (95% CI: 0,64; 0,83) i HR = 0,83 (95% CI: 0,73; 0,95).

3.3.8. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (EWO+SoC vs PL+SoC) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; HR = 0,99 (95% CI: 0,82; 1,18).

3.3.9. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu pogorszenia funkcji serca (CCTC)

Pomiędzy grupami pacjentów (EWO+SoC vs PL+SoC) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia CCTC; HR = 0,98 (95% CI: 0,86; 1,13).

3.3.10. Nagły zgon wieńcowy, wystąpienie niezakończzonego zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CCTC)

Pomiędzy grupami pacjentów (EWO+SoC vs PL+SoC) odnotowano istotne statystycznie różnice w ryzyku wystąpienia punktu końcowego; HR = 0,83 (95% CI: 0,77; 0,90).

3.3.11. Poważne zdarzenia dotyczące kończyn

W ramach poważnych zdarzeń dotyczących kończyn autorzy publikacji pełnotekstowej Bonca 2018 [24] do badania FOURIER analizowali:

- Poważne zdarzenia dotyczące kończyn (ang. *major adverse limb events*, MALE) - złożony punkt końcowy, w skład którego wchodzi punkty końcowe tj. ostre niedokrwienie kończyn (ang. *acute limb ischemia*, ALI), poważne amputacje (poniżej lub powyżej kolana) oraz pilna rewaskularyzacja;
- Ostre niedokrwienie kończyn i lub poważna amputacja;
- Rewaskularyzację obwodową kończyn.

3.3.11.1. Poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (MALE)

Hazard względny wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn wynosi 0,58 (95% CI: 0,38; 0,88), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia punktu końcowego

jest o 42% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem ($p=0,0093$).

3.3.11.2. Ostre niedokrwienie kończyn (ALI) i/lub poważna amputacja

Obliczony przed autorów badania FOURIER hazard względny wystąpienia: 1) ostrego niedokrwienia kończyn (ALI) lub poważnej amputacji oraz 2) ostrego niedokrwienia kończyn (ALI) wynoszą kolejno: 0,52 (95% CI: 0,31; 0,89) oraz 0,55 (95% CI: 0,31; 0,97), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych EWO+SoC ryzyko wystąpienia ALI i/lub poważnej amputacji oraz ostrego niedokrwienia kończyn (ALI) jest o odpowiednio 48% i 45% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL+SoC). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ewolokumabem.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia poważnych amputacji; HR = 0,57 (95% CI: 0,17; 1,95).

3.3.11.3. Rewaskularyzacja obwodowa kończyn

Hazard względny wystąpienia jakiegokolwiek rewaskularyzacji obwodowej kończyn wynosi 1,08 (95% CI: 0,92; 1,27) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

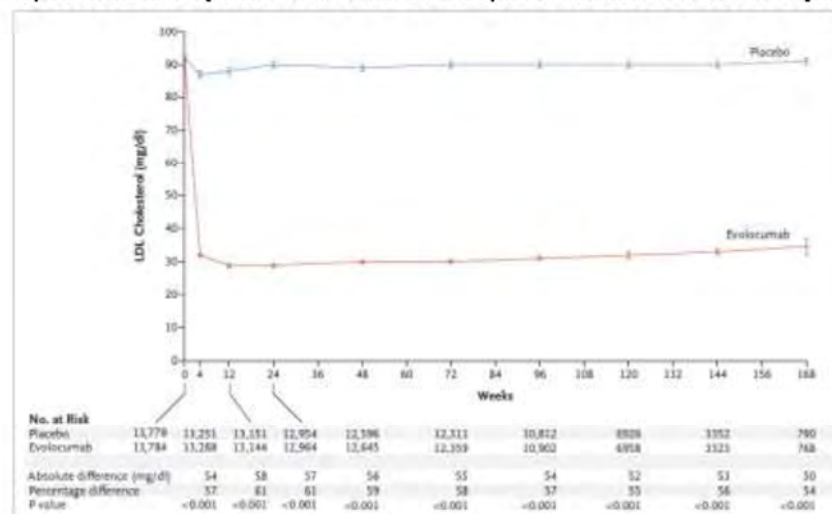
Ponadto, obliczony przez autorów badania FOURIER hazard względny wystąpienia pilnej rewaskularyzacji obwodowej kończyn wynosi 0,69 (95% CI: 0,38; 1,26). Wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych EWO+SoC, nie wykazuje jednak poziomu istotności statystycznej.

3.3.11.4. Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C

W grupie pacjentów przyjmujących ewolokumab, po 48-tyg. okresie obserwacji, stężenie LDL-C było o 59% niższe niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Istotnie statystycznie korzystny efekt terapeutyczny (EWO+SoC vs PL+SoC) utrzymywał się podczas całego 168-tygodniowego okresu obserwacji.

Mediana absolutnej redukcji stężenia LDL-C w ramieniu EWO w porównaniu do ramienia PL wyniosła 56 mg/dl. Zaobserwowane różnice są istotne statystycznie na korzyść terapii zawierającej ewolokumab ($p<0,001$). Wyniki dotyczące zmiany stężenia cholesterolu LDL-C w czasie przedstawiono w postaci graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 5. Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C H dla porównania EWO+SoC vs PL+SoC [22]



Absolutne stężenie LDL-C w ramieniu EWO zostało zmniejszone do 30 mg/dl (mediana) i utrzymywało się na zbliżonym poziomie przez cały okres trwania badania. Oznacza to, że redukcja stężenia LDL-C jest stała w czasie.

Po 48-tygodniowym okresie obserwacji, 87% pacjentów z ramienia EWO i 18% pacjentów z ramienia PL osiągnęło poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl, 67% pacjentów z ramienia EWO i 0,5% pacjentów z ramienia PL osiągnęło poziom LDL-C ≤ 40 mg/dl, a poziom LDL-C ≤ 25 mg/dl osiągnęło 42% pacjentów z ramienia EWO i $< 0,1\%$ pacjentów z ramienia PL. Wskazane różnice są istotne statystycznie ($p < 0,001$).

Powyższe wyniki są szczególnie istotne w kontekście redukcji objętości blaszki miażdżycowej, która ma miejsce w przypadku uzyskania niskich wartości LDL-C.

3.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa (EWO+SoC vs PL+SoC) przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak:

- Wycofanie z leczenia ogółem;
- Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zgony w trakcie leczenia;
- Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (reakcje w miejscu iniekcji, reakcje alergiczne, mięśniowe zdarzenia niepożądane, rabdomioliza, zaćma, cukrzyca, zdarzenia neurokognitywne, poziom aminotransferazy oraz kinazy kreatyninowej).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji *safety set*, która według ogólnie przyjętej definicji obejmuje pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną z ocenianych interwencji, tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (*safety population*)).

Liczebność populacji w poszczególnych badaniach klinicznych, dla której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa wygląda następująco:

- **N_{EWO+SoC}=13 769 vs N_{PL+SoC} =13 756**

Zdarzenia niepożądane raportowano podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania ewolokumab wraz z SoC w porównaniu z PL+SoC w docelowej populacji chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Bezpieczeństwo dla porównania EWO+SoC vs PL+SoC (FOURIER) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku – dane dychotomiczne [22]

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Interw.	N	n (%)	EWO+SoC vs PL+SoC	
						OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*
Wycofanie z leczenia ogółem	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13769	1682 (12)	0,96 (0,89; 1,03)	0,231
			PL+SoC	13756	1746 (13)		
Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13769	628 (4,56)	1,08 (0,97; 1,22)	0,172
			PL+SoC	13756	581 (4,22)		
Zgony w trakcie leczenia	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13769	444 (3,2)	1,04 (0,91; 1,19)	0,545
			PL+SoC	13756	426 (3,1)		
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13769	10664 (77,4)	1,00 (0,95; 1,06)	0,886
			PL+SoC	13756	10644 (77,4)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (sAEs)	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13769	3410 (24,8)	1,00 (0,95; 1,06)	0,969
			PL+SoC	13756	3404 (24,7)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13769	226 (1,6)	1,13 (0,93; 1,36)	0,227
			PL+SoC	13756	201 (1,5)		
Reakcje w miejscu iniekcji	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13769	296 (2,1)	1,36 (1,14; 1,62)	<0,001
			PL+SoC	13756	219 (1,6)		
Reakcje alergiczne	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13769	420 (3,1)	1,07 (0,93; 1,23)	0,343
			PL+SoC	13756	393 (2,9)		
Mięśniowe zdarzenia niepożądane	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13769	682 (5,0)	1,04 (0,93; 1,16)	0,477
			PL+SoC	13756	656 (4,8)		
Rabdomioliza	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC	13769	8 (0,1)	0,73 (0,29; 1,81)	0,492
			PL+SoC	13756	11 (0,1)		

Zaćma	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC PL+SoC	228 (1,7) 242 (1,8)	0,94 (0,78; 1,13)	0,508	-
Rozpoznana cukrzyca	FOURIER (Sabatine 2017)		EWO+SoC PL+SoC	677 (8,1) 644 (7,7)	1,05 (0,94; 1,18)	0,361	-
Zdarzenie neurokognitywne	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC PL+SoC	217 (1,6) 202 (1,5)	1,07 (0,89; 1,30)	0,466	-
Poziom aminotransferazy > 3-krotność górnej granicy normy	FOURIER (Sabatine 2017)		EWO+SoC PL+SoC	240 (1,8) 242 (1,8)	0,99 (0,83; 1,19)	0,918	-
Poziom kinazy kreatyninowej > 5-krotność górnej granicy normy	FOURIER (Sabatine 2017)	Ogółem (ITT) [^]	EWO+SoC PL+SoC	95 (0,7) 99 (0,7)	0,96 (0,72; 1,27)	0,768	-

[^] Populacja badania FOURIER: 80,9% pacjentów zakwalifikowanych do ramienia EWO+SoC oraz 81,3% pacjentów w ramieniu PL+SoC to pacjenci, u których wystąpił zawał serca, natomiast mediana czasu od ostatniego zawału wynosiła od 3,3 do 3,4 roku. * Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Profil bezpieczeństwa ewolokumabu (EWO+SoC) w porównaniu z placebo (PL+SoC) oceniano w oparciu o wyniki badania FOURIER dla 2,2-letniej mediany okresu obserwacji.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wycofania pacjentów z leczenia ogółem [OR=0,96 (95% CI: 0,89; 1,03); p=0,231], wycofania z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [OR=1,08 (95% CI: 0,97; 1,22), p=0,172] oraz z powodu zgonów w trakcie leczenia [OR=1,04 (95% CI: 0,91; 1,19), p=0,545].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem [OR=1,00 (95% CI: 0,95; 1,06), p=0,886], jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem [OR=1,00 (95% CI: 0,95; 1,06), p=0,969] w obu grupach pacjentów (EWO+SoC vs PL+SoC) była zbliżona. Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

Oceniane terapie EWO+SoC vs PL+SoC są zbliżone pod kątem odsetka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia (1,6% vs 1,5%). Uzyskany wynik nie jest znamieny statystycznie [OR=1,13 (95% CI: 0,93; 1,36), p=0,227].

Wśród pacjentów leczonych EWO+SoC odnotowano wyższą względem ramienia PL+SoC częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji. Niemniej jednak odsetek pacjentów, u których odnotowano niniejsze zdarzenie niepożądane w obu grupach chorych był niski i wynosił $\leq 2,1\%$ (2,1% w ramieniu EWO+SoC vs 1,6% w grupie PL+SoC). Obliczony iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji wynosi 1,36 (95% CI: 1,14; 1,62) i jest istotny statystycznie (p<0,001).

Porównywane opcje terapeutyczne (EWO+SoC vs PL+SoC) są zbliżone pod kątem wystąpienia pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych takich jak reakcje alergiczne, mięśniowe zdarzenia niepożądane, rhabdmioliza, zawał, cukrzyca, zdarzenia neurokognitywne, poziom aminotransferaz >3 krotności górnej granicy normy oraz poziom kinazy kreatyninowej >5 krotności górnej granicy normy.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne FOURIER, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku wykazała, że terapia ewolokumabem+SoC jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę chorych.

4. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI EWO+SOC WZGLĘDEM PL+SOC W LECZENIU PACJENTÓW Z BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM CVD PO PRZEBYTYM ZAWALE SERCA

Autorzy publikacji O'Donoghue 2022 [23] oraz Gaba 2023 [28] przedstawili dane dotyczące efektywności klinicznej ewolokumabu stosowanego wraz z SoC podczas fazy przedłużonej do badania FOURIER, tj. FOURIER OLE (ang. *open label extension*).

Pacjenci, którzy ukończyli udział w badaniu FOURIER (mediana okresu obserwacji: 2,2 roku) mogli kontynuować leczenie ewolokumabem w dwóch otwartych badaniach kontynuacyjnych (FOURIER OLE) prowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Europie. Wyniki pochodzące z obu rejonów geograficznych przedstawiono łącznie (ang. *pooled data*) w ramach fazy przedłużonej badania – FOURIER OLE [23, 28]. Do badania FOURIER OLE włączono ogółem 6 635 pacjentów, tj. 3 355 zrandomizowanych wyjściowo do grupy otrzymującej ewolokumab (EWO+SoC) i 3 280 chorych zakwalifikowanych w badaniu macierzystym (FOURIER) do ramienia PL+SoC.

Mediana okresu obserwacji w ramach badania FOURIER OLE wynosiła 5 lat (zakres IQR: 4,6; 5,1 roku), maksymalny okres obserwacji wynosił 5,5 roku.

Z kolei, w przypadku pacjentów zakwalifikowanych w badaniu macierzystym do grupy ewolokumabu i kontynuujących terapię podczas FOURIER OLE (EWO+SoC→EWO+SoC): mediana łącznego okresu obserwacji (FOURIER + FOURIER OLE) wynosiła 7,1 roku, a maksymalny *follow-up* wynosił łącznie 8,7 roku [23].

Maksymalna ekspozycja pacjentów na terapię EWO w badaniu FOURIER i FOURIER OLE wynosiła 8,4 roku [23].

Charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do długoterminowej oceny efektywności klinicznej w ramach badania FOURIER OLE, w zależności od osiągniętego w ramach badania RCT FOURIER stężenia cholesterolu LDL-C przedstawiono w poniższej tabeli.

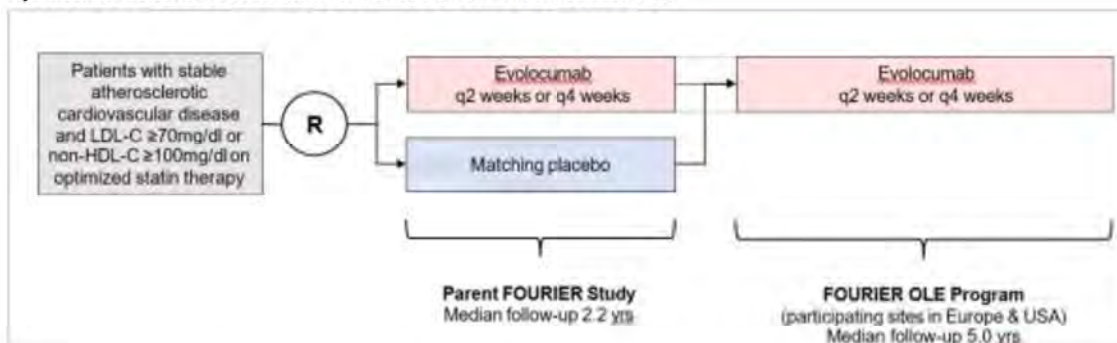
Tabela 10. Charakterystyka populacji wyjściowej w badaniu FOURIER OLE (ang. *extension*), w zależności od wartości końcowej LDL-C dla 2,2-letniej mediany okresu obserwacji, uzyskanej w ramach fazy RCT badania FOURIER – kluczowe cechy demograficzne i kliniczne [28]

Charakterystyka wyjściowa	Wartość stężenia LDL-C, mg/dL					p
	<20	20–<40	40–<55	55–<70	≥70	
N (% populacji wyjściowej)	1604 (24%)	2627 (40%)	1031 (16%)	486 (7%)	811 (12%)	
Mediana stężenia LDL-C, zakres IQR	14,0 (10,0, 17,0)	28,5 (24,0, 33,5)	45,5 (42,5, 49,5)	61,5 (58,0, 65,0)	92,5 (79,5, 117,5)	—
Cechy demograficzne						
Średni wiek pacjentów ±SD	63,5±8,0	63,0±8,5	61,4±8,9	61,4±8,6	60,2±8,9	<0,0001
Liczba mężczyzn (%)	1375 (85,7)	2079 (79,1)	761 (73,8)	320 (65,8)	501 (61,8)	<0,0001
Średnia wartość BMI, kg/m ² ±SD	29,3±4,5	29,8±4,9	30,3±5,4	30,6±5,9	30,5±6,4	<0,0001
Rasa biała, n (%)	1575 (98,2)	2538 (96,6)	980 (95,1)	441 (90,7)	728 (89,8)	<0,0001
Cechy kliniczne						
Zawał mięśnia sercowego, (n %)	1377 (85,8)	2223 (84,6)	858 (83,2)	389 (80,0)	654 (80,6)	<0,0001
Udar niedokrwienny, n (%)	236 (14,7)	390 (14,8)	164 (15,9)	84 (17,3)	166 (20,5)	0,0001
Choroba tętnic obwodowych, n (%)	230 (14,3)	361 (13,7)	146 (14,2)	80 (16,5)	115 (14,2)	0,61
Nadciśnienie, n (%)	1327 (82,7)	2177 (82,9)	870 (84,5)	426 (87,7)	671 (82,7)	0,23

Cukrzyca, n (%)	532 (33,2)	847 (32,2)	361 (35,0)	185 (38,1)	308 (38,0)	0,0012
Palenie tytoniu, n (%)	410 (25,6)	642 (24,4)	285 (27,6)	160 (33,0)	256 (31,6)	<0,0001

Mediana stężenia cholesterolu LDL-C po zakończeniu udziału w badaniu FOURIER wynosiła 32 mg/dl. Po zakończeniu udziału w badaniu FOURIER z medianą okresu obserwacji wynoszącą 2,2 roku, u wszystkich pacjentów zastosowano terapię ewolokumabem podczas mediany okresu obserwacji wynoszącą 5 kolejnych lat [23, 28].

Rysunek 2. Schemat leczenia w badaniu FOURIER i FOURIER OLE



W publikacji O'Donoghue 2022 [23] analizowano częstość występowania:

- Zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej;
- Zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru;
- Zmianę stężeń w zakresie profilu lipidowego;
- Zdarzenia niepożądane.

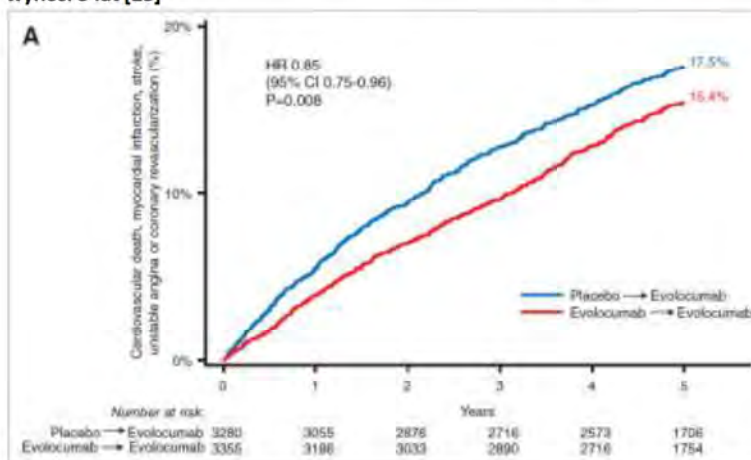
Przedmiotem oceny w publikacji Gaba 2023 [28] była analiza związku pomiędzy osiągniętymi poziomami LDL-C (średnia z pierwszych dwóch zmierzonych poziomów LDL) w badaniu FOURIER OLE, a ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Mediana okresu obserwacji w badaniu FOURIER-OLE wyniosła 5,0 lat; maksymalna ekspozycja na ewolokumab w badaniu FOURIER i FOURIER-OLE wynosiła łącznie 8,4 roku.

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

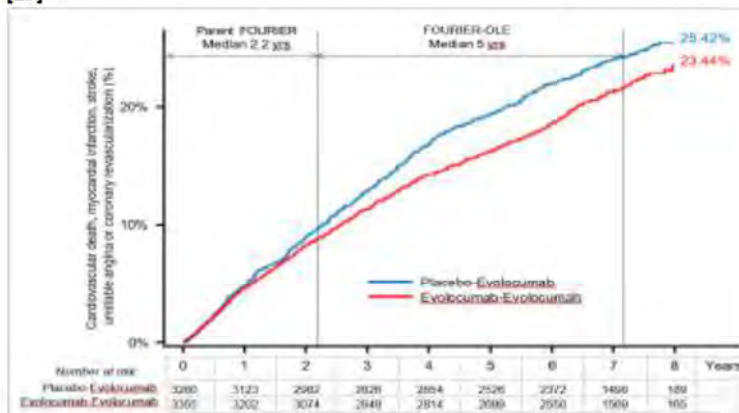
W grupach chorych włączonych do terapii EWO+SoC w ramach badania FOURIER/FOURIER OLE, ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego było istotnie statystycznie niższe, tj. o 15% (HR= 0,85 (95% CI: 0,75; 0,96); p=0,008) od analogicznego ryzyka w grupie leczonej PL+SoC (FOURIER)→EWO+SoC (FOURIER OLE).

Wykres 6. Hazard względny dla głównego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa podczas fazy przedłużonej (FOURIER OLE); mediana okresu obserwacji dla porównania EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC wynosi 5 lat [23]



Korzystny efekt terapeutyczny stosowania ewolokumabu podczas całego okresu obserwacji, obejmującego zarówno badanie macierzyste oraz fazę przedłużoną (EWO+SoC→EWO+SoC) względem terapii PL+SoC→EWO+SoC (FOURIER→FOURIER OLE) w odniesieniu do głównego punktu przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 7. Hazard względny dla głównego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER) + 5 lat (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [23]



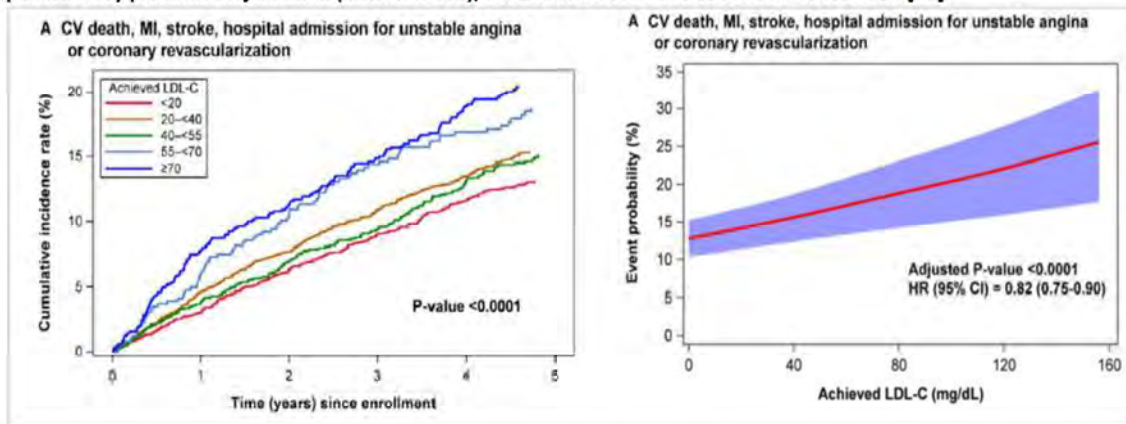
W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, że zastosowanie ewolokumabu wśród pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po przebytym zawałe mięśnia sercowego stanowi wysoce skuteczną opcję terapii w ramach długoterminowej profilaktyki wtórnej.

4.1.1. Korelacja pomiędzy stężeniem LDL-C a głównym punktem końcowym

Autorzy publikacji Gaba 2023 [28] analizowali zależność pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL-C, a ryzykiem wystąpienia głównego punktu końcowego.

Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 8. Skumulowany wskaźnik częstości występowania oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej podczas fazy przedłużonej badania (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [28]



Analizując stężenie cholesterolu LDL-C jako zmienną ciągłą odnotowano zależność monotoniczną, w której zmniejszenie wartości zmiennej LDL-C skutkuje redukcją ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru, rewaskularyzacji wieńcowej lub przyjęcia do szpitala z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

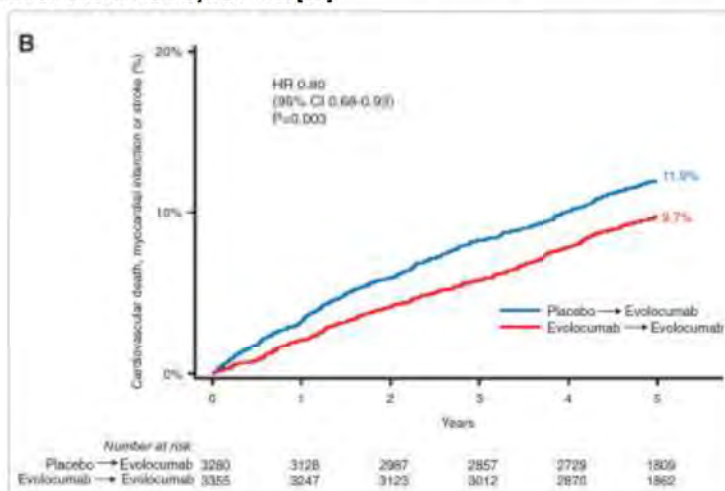
Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego jest o 18% niższe w przeliczeniu na 38,7 mg/dl (1 mmol/L) wartości stężenia cholesterolu LDL-C; HR = 0,82 (95%CI: 0,75; 0,90); p<0,0001.

Podsumowując, wyniki długoterminowego badania FOURIER OLE potwierdziły istotną statystycznie korelację pomiędzy wystąpieniem głównego punktu końcowego, a stężeniem cholesterolu LDL-C. Dla 5-letniej mediany okresu obserwacji wykazano dodatnią zależność monotoniczną, w której zwiększenie stężenia LDL-C skutkuje wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia głównego punktu końcowego.

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

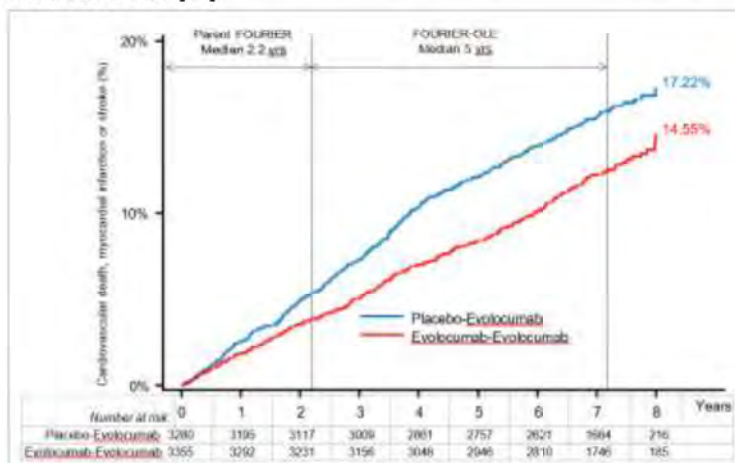
Wśród pacjentów włączonych do terapii EWO+SoC w ramach badania FOURIER→FOURIER OLE, ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru było istotnie statystycznie niższe, tj. o 20% (HR=0,80 (95% CI: 0,68; 0,93); p=0,003) od analogicznego ryzyka w grupie leczonej PL+SoC (FOURIER)→EWO+SoC (FOURIER OLE).

Wykres 9. Hazard względny dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru podczas fazy przedłużonej badania (FOURIER OLE); mediana okresu obserwacji dla porównania EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC wynosi 5 lat [23]



Na wykresie poniżej przedstawiono korzystny efekt terapeutyczny stosowania ewolokumabu (EWO+SoC→EWO+SoC) podczas analizowanego okresu obserwacji obejmującego zarówno badanie macierzyste oraz jego fazę przedłużoną (FOURIER→FOURIER OLE) względem terapii PL+SoC→EWO+SoC, w zakresie redukcji ryzyka zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Wykres 10. Hazard względny dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER) + 5 lat (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [23]

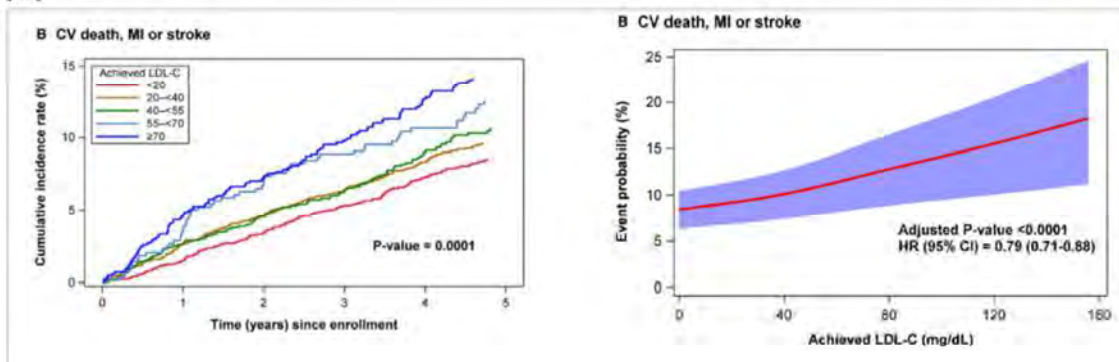


4.2.1. Korelacja pomiędzy stężeniem LDL-C a drugorzędowym punktem końcowym

W publikacji Gaba 2023 [28] oceniano zależność pomiędzy stężeniem LDL-C, a ryzykiem wystąpienia kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Dane w postaci graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 11. Skumulowany wskaźnik częstości występowania oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru podczas fazy przedłużonej badania (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO vs PL+SoC→EWO+SoC [28]



Analizując stężenie cholesterolu LDL-C jako zmienną ciągłą odnotowano zależność monotoniczną, w której zmniejszenie zmiennej LDL-C skutkuje redukcją ryzyka wystąpienia kluczowego drugorzędowego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru.

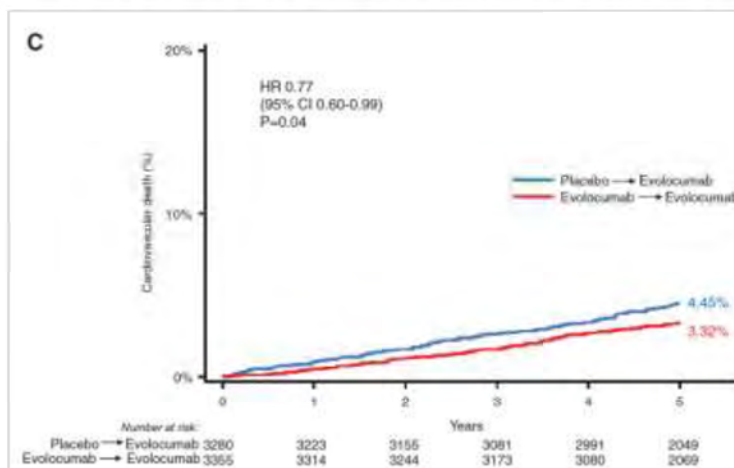
Ryzyko wystąpienia punktu końcowego jest o 21% niższe w przeliczeniu na 38,7 mg/dl (1mmol/L) wartości stężenia cholesterolu LDL-C; HR= 0,79 (95%CI: 0,71; 0,88); p<0,0001.

Podsumowując, wyniki długoterminowego badania FOURIER OLE potwierdziły istotną statystycznie korelację pomiędzy wystąpieniem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, a stężeniem cholesterolu LDL-C. Dla 5-letniej mediany okresu obserwacji wykazano dodatnią zależność monotoniczną, w której zwiększenie stężenia LDL-C skutkuje wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia kluczowego drugorzędowego punktu końcowego.

4.3. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

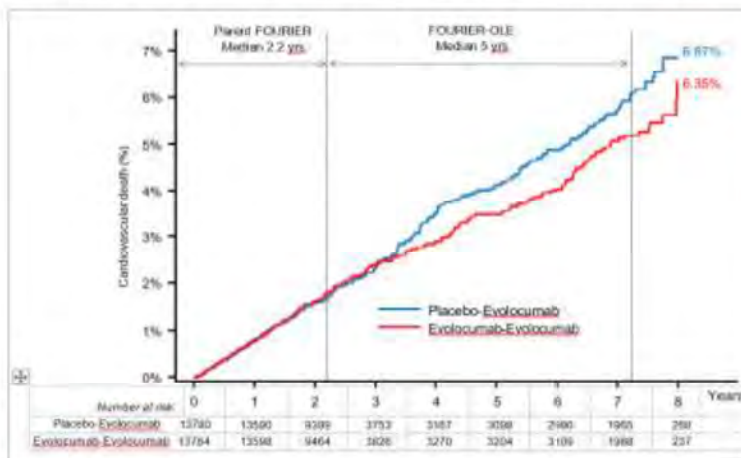
W grupie osób uczestniczących w badaniu FOURIER OLE, leczonych pierwotnie ewolokumabem+SoC w badaniu macierzystym (FOURIER) rzadziej występował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, względem pacjentów stosujących pierwotnie PL+SoC, mimo iż w obu grupach pacjentów w okresie *extension* (OLE) stosowano ewolokumab [HR= 0,77 (95% CI: 0,60; 0,99)]; p=0,04.

Wykres 12. Hazard względny dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych podczas przedłużonej fazy badania (FOURIER OLE); mediana obserwacji dla porównania EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC wynosi 5 lat [23]



Korzystny efekt terapeutyczny stosowania ewolokumabu podczas analizowanego okresu obserwacji (EWO+SoC→EWO+SoC) obejmującego zarówno badanie macierzyste oraz fazę przedłużoną (FOURIER→FOURIER OLE) względem terapii PL+SoC→EWO+SoC, w zakresie redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 13. Hazard względny dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER) + 5 lat (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [23]



Podsumowując, przeprowadzone analizy skuteczności klinicznej dla ewolokumabu wśród pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w ramach długoterminowej prewencji wtórnej, u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego wykazały, że korzyść kliniczna z wcześniejszego rozpoczęcia leczenia ewolokumabem była bardziej widoczna w pierwszych 3 latach badania FOURIER OLE niż po 3 latach od przejścia wszystkich pacjentów na EWO (PL+SoC →EWO+SoC) w ramach fazy przedłużonej do badania FOURIER.

4.4. Profil lipidowy

Dane w postaci mediany oraz procentowych zmian stężeń poszczególnych parametrów przedstawiono z uwzględnieniem wartości wyjściowej na początku badania (FOURIER), jak również podczas fazy przedłużonej, czyli FOURIER OLE w 12. oraz 260. tygodniu obserwacji. Szczegółowe dane dotyczące zmiany profilu lipidowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zmiana stężenia lipidów, u pacjentów leczonych EWO+SoC podczas przedłużonej fazy badania (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [23]

Profil lipidowy	Zmiana stężenia lipidów najmniejszych kwadratów (LSM)	Wartość wyjściowa FOURIER N=6,635	FOURIER OLE Tydzień 12	FOURIER OLE Tydzień 260
LDL-C (mg/dl)	Mediana (IQR)	91 (80; 108)	30 (19; 48)	29 (17; 50)
	% redukcja (95% CI), p	-	58,4% (57,6; 59,2) p<0,001	57,0% (56,1-58,0) p<0,001
HDL-C (mg/dl)	Mediana (IQR)	45 (38; 54)	48 (40; 58)	49 (40; 59)
	% wzrost (95% CI), p	-	8,98% (8,48; 9,47) p<0,001	10,8% (10,1; 11,5) p<0,001
Nie-HDL-C (mg/dl)	Mediana (IQR)	120 (106; 141)	49 (36; 74)	49 (34; 78)
	% redukcja (95% CI), p	-	50,2% (49,4; 50,9) p<0,001	48,6% (47,7; 49,5) p<0,001
VLDL (mg/dl)	Mediana (IQR)	26 (20; 36)	19 (14; 27)	20 (14-27)
	% redukcja (95% CI), p	-	19,2% (18,1; 20,2) p<0,001	14,7% (13,3; 16,2) p<0,001
Cholesterol całkowity (mg/dl)	Mediana (IQR)	167 (151; 188)	102 (85; 127)	103 (84;131)
	% redukcja (95% CI), p	-	34,1% (33,5; 34,6) p<0,001	32,5% (95% CI 31,9; 33,2), p<0,001
Trójglicerydy (mg/dl)	Mediana (IQR)	131 (98; 180)	110 (80; 156)	111,5 (81; 157)
	Mediana % redukcji (95% CI), p	-	15,8% (14,8; 16,8)	13,4% (12,1;14,5)
Apolipoproteina A (mg/dl)	Mediana (IQR)	83 (72; 96)	40 (30; 56)	41 (31;59)
	% redukcja (95% CI), p	-	44,4% (43,7; 45,2) p<0,001	41,6% (40,7; 42,5) p<0,001
Apolipoproteina A1 (mg/dl)	Mediana (IQR)	139 (124; 157)	145 (131; 163)	155 (139; 173)
	% redukcja (95% CI), p	-	5,0% (4,6;5,4) p<0,001	11,8% (11,2; 12,3) p<0,001
Lipoprotein(a) (nmol/L)	Mediana (IQR)	38 (13; 174)	20 (6; 122)	22 (6;141)
	% redukcja (95% CI), p	-	40,0% (40,0; 41,2)	30,8% (29,6; 32,7)

IQR – zakres międzykwartyłowy; LDL-C – lipoproteiny o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*), HDL – lipoproteiny o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (ang. *very low-density lipoprotein*)

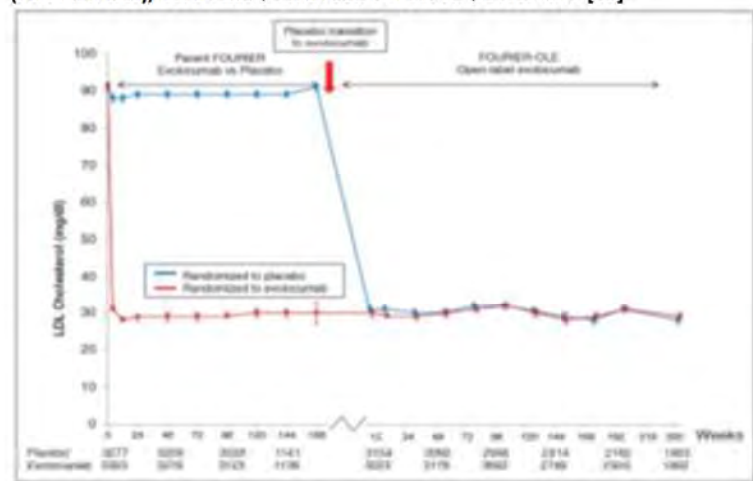
Wyjściowa mediana cholesterolu LDL-C w momencie randomizacji pacjentów do badania FOURIER wynosiła 91 mg/dl (IQR, 80–108 mg/dl). Po zakończeniu badania FOURIER wartości LDL-C wynosiły 29 mg/dl (IQR, 18–47 mg/dl) dla pacjentów przyjmujących EWO+SoC oraz 89 mg/dl (IQR, 74–111 mg/dl) w ramieniu stosującym PL+SoC.

Po 12. tygodniach od rozpoczęcia fazy *extension* (FOURIER OLE) stężenie LDL-C wynosiło 30 mg/dl dla łącznej populacji badanej w ramach badania FOURIER OLE i było ono zbliżone u wszystkich ocenianych pacjentów tj. niezależnie od pierwotnego przypisania do leczenia (EWO+SoC → EWO+SoC i PL+SoC → EWO+SoC).

W związku z powyższym, można wnioskować o wysokiej skuteczności ewolokumabu w zakresie redukcji stężenia cholesterolu LDL-C i zdolności do utrzymania stężenia LDL-C na stałym poziomie w dłuższym okresie czasu.

Wyniki dotyczące zmiany stężenia cholesterolu LDL-C w czasie, odrębnie dla badania FOURIER oraz FOURIER OLE w postaci graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 14. Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER) + 5 lat (FOURIER OLE); EWO+SoC → EWO+SoC vs PL+SoC → EWO +SoC [23]



Po 12. oraz 260. tygodniach leczenia ewolokumabem w badaniu FOURIER OLE, średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C w porównaniu z wartością wyjściową wyniosła kolejno 58,4% (95% CI, 57,6%; 59,2%) oraz 57,0% (95% CI: 56,1; 58,0). Uzyskana w obu punktach czasowych badania FOURIER OLE redukcja stężenia LDL-C jest istotna statystycznie ($p < 0,001$).

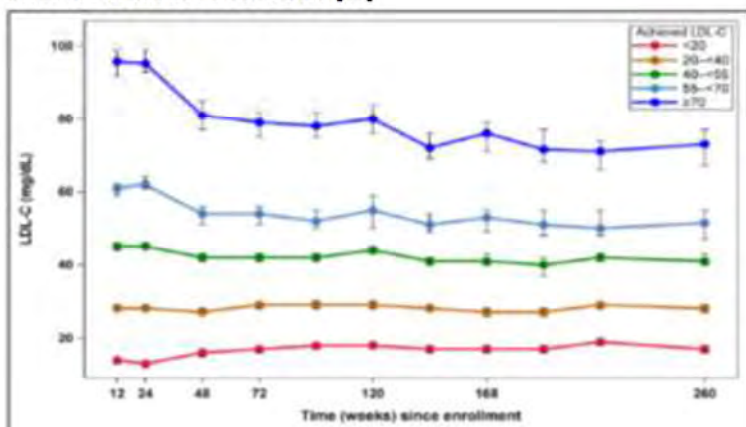
Ewolokumab wykazywał podobny utrzymujący się wpływ na powiązane pomiary aterogenności, w tym zmniejszenie o 50,2% (95% CI: 49,4%–50,9%) stężenia cholesterolu w lipoproteinach innych niż o dużej gęstości i 44,4% (95% CI: 43,7–45,2%) zmniejszenie poziomu apolipoproteiny B w 12. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową ($p < 0,001$).

Wyniki stężenie cholesterolu LDL-C w 12. tygodniu fazy przedłużonej (FOURIER OLE) są następujące:

- LDL-C < 70 mg/dl – 87,3% pacjentów;
- LDL-C < 55 mg/dl – 80,3% pacjentów;
- LDL-C < 40 mg/dl – 63,2% pacjentów;
- LDL-C < 20 mg/dl – 26,6% pacjentów.

Dane dotyczące poziomu stężenia LDL-C podczas fazy przedłużonej do badania FOURIER OLE przedstawiono poniżej.

Wykres 15. Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 5 lat w badaniu FOURIER OLE; EWO+SoC→EWO vs PL+SoC→EWO [28]



Mediana stężenia cholesterolu LDL-C podczas fazy przedłużonej (FOURIER OLE) wynosiła 32 mg/dl (zakres IQR: 20; 48 mg/dL). Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie stężenia cholesterolu LDL-C w poszczególnych zakresach, podczas długoterminowego okresu obserwacji wynoszą kolejno:

- LDL-C < 20 mg/dl – 1604 pacjentów (24%);
- LDL-C od 20 mg/dl do < 40 mg/dl – 2627 pacjentów (40%);
- LDL-C od 40 mg/dl do < 55 mg/dl – 1031 pacjentów (16%);
- LDL-C od 55 mg/dl do < 70 mg/dl – 486 pacjentów (7%);
- LDL-C ≥ 70 mg/dl – 811 pacjentów (12%) [28].

Podsumowując, zastosowanie ewolokumabu skutecznie redukuje poziom cholesterolu LDL-C w docelowej populacji chorych (z 91 mg/dl wyjściowo do 29 mg/dl (IQR, 18–47 mg/dl podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER). Podczas 5-letniej mediany okresu obserwacji w długoterminowym badaniu FOURIER OLE, stężenie cholesterolu poniżej < 55 mg/dl obserwowano, aż u 80% uczestniczących w badaniu *extension* dla których analizowano punkt końcowy. Terapia ewolumabem pozwala na redukcję oraz podtrzymanie obniżonego poziomu cholesterolu w ramach długoterminowej profilaktyki wtórnej (FOURIER OLE).

4.5. Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W publikacji O'Donoghue 2022 [20] analizowano częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno podczas badania FOURIER, jak również FOURIER OLE w postaci wskaźników zapadalności/100 pacjentolat. Natomiast w publikacji Gaba 2023 [28] raportowano roczne wskaźniki zapadalności na zdarzenia sercowo-naczyniowe podczas przedłużonej fazy badania (FOURIER OLE) w zależności od wyjściowej wartości stężenia cholesterolu LDL-C.

Szczegółowe dane dotyczące punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zdarzenia sercowo-naczyniowe w postaci wskaźników zapadalności dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER) + 5 lat (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO +SoC [23]

Punkty końcowe	Zdarzenia sercowo-naczyniowe w populacji badania FOURIER-OLE						Zdarzenia sercowo-naczyniowe w ogólnej populacji badania FOURIER			
	PL+SoC (N=3280)		EWO+SoC→ EWO (N=3355)		HR (95% CI)		PL+SoC (n=13,780) → EWO (n=3280)		EWO+SoC(n=13,784) → EWO (n=3355)	
	Zdarzenia	Wskaźnik zapadalności/100 pacjentolat (%)	Zdarzenia	Wskaźnik zapadalności/100 pacjentolat (%)	P	P	Zdarzenia	Wskaźnik zapadalności/100 pacjentolat (%)	Zdarzenia	Wskaźnik zapadalności/100 pacjentolat (%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji	783	3,94	714	3,44	0,87 (0,79; 0,97); 0,0085	0,85 (0,80; 0,91); <0,001	2016	4,93	1754	4,18
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udar	513	2,43	411	1,86	0,76 (0,67; 0,87); <0,001	0,80 (0,74; 0,87); <0,001	1346	3,15	1099	2,51
Zgon z przyczyn choroby niedokrwiennej serca lub zawału mięśnia sercowego	388	1,80	286	1,27	0,71 (0,61; 0,82); <0,001	0,77 (0,70; 0,84); <0,001	1006	2,32	786	1,78
Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	NA	NA	NA	NA	NA	0,94 (0,82; 1,09); 0,44	378	0,83	358	0,78
Śmierć z powodu choroby niedokrwiennej sera	NA	NA	NA	NA	NA	0,89 (0,75; 1,06); 0,18	270	0,59	240	0,52
Śmierć bez względu na przyczynę	NA	NA	NA	NA	NA	1,01 (0,91; 1,12); 0,84	770	1,69	782	1,70
Zawał mięśnia sercowego	321	1,49	239	1,07	0,71 (0,60; 0,84); <0,001	0,73 (0,65; 0,81); <0,001	815	1,88	602	1,36
Udar	127	0,57	123	0,54	0,94 (0,73; 1,20); 0,60	0,86 (0,74; 1,01); 0,06	349	0,78	304	0,68
Rewaskularyzacja wieńcowa	518	2,53	472	2,21	0,87 (0,77; 0,99); 0,036	0,80 (0,73; 0,87); <0,001	1227	2,92	995	2,32
Rewaskularyzacja wieńcowa- pilna	292	1,36	238	1,07	0,79 (0,66; 0,94); 0,007	0,75 (0,67; 0,84); <0,001	690	1,59	524	1,19
Rewaskularyzacja wieńcowa- planowana	289	1,34	290	1,31	0,97 (0,82; 1,14); 0,69	0,85 (0,76; 0,95); 0,006	665	1,53	574	1,30

NA- nie dotyczył ponieważ do włączenia pacjentów do fazy extension (FOURIER OLE) konieczny było wystąpienie „braku zgonu” w badaniu macierzystym; Wskaźnik zapadalności podano na 100 osobolat (wskaźnik roczny lub zdarzenia/100 osobolat).

	Wskaźnik zapadalności (95 %CI) w zależności od stężenie LDL-C mg/dL					p
	LDL-C < 20 [N=1604]	LDL-C 20–<40 [N=2527]	LDL-C 40–<55 [N=1031]	LDL-C 55–<70 [N=486]	LDL-C ≥ 70 [N=811]	
Zdarzenia sercowo-naczyniowe						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji	4,93 (4,02, 6,04)	6,14 (5,10, 7,38)	5,47 (4,43, 6,76)	7,24 (5,75, 9,13)	8,28 (6,80, 10,08)	<0,0001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udar	3,13 (2,53, 3,88)	3,59 (2,96, 4,36)	3,83 (3,08, 4,77)	4,49 (3,51, 5,74)	5,08 (4,13, 6,25)	<0,0001

Podczas fazy *extension* w badaniu FOURIER OLE, u pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy otrzymującej ewolokumab (EWO+SoC→EWO+SoC) istotnie statystycznie rzadziej występował główny punkt końcowy zdefiniowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacja wieńcowa, w porównaniu z pacjentami pierwotnie losowo przydzielonymi do grupy placebo (PL+SoC→EWO+SoC).

Obliczony hazard względny wynosi 0,85 (95% CI, 0,75; 0,96) i jest znamieny statystycznie ($p=0,008$), pomimo iż w obu ramionach terapeutycznych w okresie fazy przedłużonej (FOURNIER OLE) wszyscy pacjenci otrzymywali ewolokumab.

Podobnie wartość hazardu względnego dla złożonego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, jakim jest zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar, wyniósł 0,80 (95% CI, 0,68; 0,93; $p=0,003$), a dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniósł 0,77 (95% CI, 0,60; 0,99; $P=0,04$).

Podsumowując, podczas przedłużonej fazy badania FOURIER OLE, w grupie pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do leczenia EWO+SoC względem PL+SoC odnotowano :

- 15% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacji wieńcowej;
- 20% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu;
- 23% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Przeprowadzona analiza potwierdziła, że korzyść kliniczna wynikająca z wcześniejszego rozpoczęcia leczenia ewolokumabem była bardziej widoczna w pierwszych 3 latach badania FOURIER OLE (główny punkt końcowy HR, 0,74 [95% CI, 0,64; 0,86]; kluczowy drugorzędowy punkt końcowy HR, 0,69 [95% CI, 0,57; 0,83]), niż po 3 latach od przejścia wszystkich pacjentów na terapię EWO+SoC w ramach fazy *extension* (HR, 1,17 [95% CI, 0,93; 1,46] i 1,06 [95% CI, 0,81; 1,37]). Ponadto, autorzy publikacji Gaba 2023 analizowali roczne współczynniki zapadalności w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych w 12. tygodniu fazy przedłużonej badania FOURIER OLE w zależności od osiągniętego wyjściowo stężenia cholesterolu LDL-C. Podczas oszacowań współczynników uwzględniono korektę o cechy demograficzne i kliniczne pacjentów takie jak: wiek, wskaźnik masy ciała, płeć, rasę (biała vs inna), przebyty zawał mięśnia sercowego, udar niekrwotoczny, chorobę tętnic obwodowych w wywiadzie, cukrzycę w wywiadzie, aktualne palenie tytoniu, wysoka intensywność stosowania statyn, ezetymibu i lipoprotein(a) w 12. tygodniu. W oparciu o uzyskane dane należy wnioskować o zależności monotonicznej, w której zwiększenie wartości zmiennej LDL-C skutkuje wyższą zapadalnością na zdarzenia sercowo-naczyniowe wśród pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia niniejszych chorób, u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego.

4.6. Bezpieczeństwo

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w kolejnych latach zestawiono poniżej.

Tabela 14. Liczby oraz odsetki pacjentów leczonych ewolokumabem, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w kolejnych latach leczenia: FOURIER i FOURIER OLE [23]

KOLEJNE LATA EKSPOZYCJI NA EWOLOKUMAB (FOURNIER+FOURNIER OLE); ROK/N											
Zdarzenia niepożądane (AEs)	FOURIER		1 (N=3353)	2 (N=3353)	3 (N=3346)	4 (N=3261)	5 (N=3139)	6 (N=3018)	7 (N=2863)	8 (N=1768)	łączna liczba pacjentów → EWO N=3353
	PL+SOC (N=3277), n (%)	EWO+SoC (N=3353), n (%)									
Ciężkie zdarzenia niepożądane	813 (12,5)	845 (12,8)	454 (14,6)	428 (13,7)	413 (13,4)	395 (13,1)	374 (12,9)	340 (12,2)	260 (11,1)	87 (9,9)	1618 (10,2)
Reakcje w miejscu iniekcji	49 (0,65)	62 (0,81)	47 (1,4)	15 (0,45)	13 (0,39)	11 (0,34)	3 (0,10)	5 (0,17)	3 (0,12)	2 (0,22)	92
Prawdopodobnie związane z leczeniem reakcje alergiczne	83 (1,1)	83 (1,1)	48 (1,4)	32 (0,96)	16 (0,49)	12 (0,37)	10 (0,33)	13 (0,44)	6 (0,24)	2 (0,22)	128 (0,58)
Mięśniowe zdarzenia niepożądane	140 (1,9)	157 (2,1)	117 (3,6)	50 (1,5)	43 (1,3)	24 (0,75)	24 (0,78)	17 (0,58)	10 (0,41)	1 (0,11)	247 (1,2)
Rabdomioliza/miopatia	4 (0,05)	3 (0,04)	1 (0,03)	2 (0,06)	2 (0,06)	0	1 (0,03)	2 (0,07)	1 (0,04)	0	8 (0,04)
Rozpoznana cukrzyca	107/2033(2,32)	90/2155 (1,84)	32/2155(1,49)	40/2123(1,90)	27/2068(1,34)	22/1963(1,15)	12/1871(0,66)	15/1796 (0,86)	14/1707(0,96)	4/1023(0,78)	166/2155 (1,21)
Zaćma	64(0,85)	55 (0,72)	25 (0,75)	26 (0,78)	26 (0,79)	26 (0,81)	27 (0,88)	26 (0,89)	14 (0,57)	5 (0,55)	163 (0,74)
Udar krwotoczny	4(0,05)	0	0	0	2 (0,06)	2 (0,06)	1 (0,03)	3 (0,10)	3 (0,12)	0	10 (0,04)
Zdarzenia neurokognitywne	42 (0,56)	48 (0,63)	25 (0,75)	18 (0,54)	28 (0,85)	16 (0,50)	30 (0,98)	16 (0,54)	11 (0,45)	3 (0,33)	132 (0,59)

Tabela 15. Bezpieczeństwo w postaci rocznego współczynnika zapadalności w zależności od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL-C podczas fazy przedłużonej (FOURIER OLE) w tygodniu 12. dla porównania EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [28]

Punkty końcowe	Stężenie cholesterolu LDL-C, mg/dL				p
	LDL-C < 20 [N=1604]	LDL-C 20-<40 [N=2627]	LDL-C 40-<55 [N=1031]	LDL-C 55-<70 [N=486]	LDL-C ≥ 70 [N=811]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	12,15 (10,34, 14,27)	12,64 (10,89, 14,67)	12,65 (10,70, 14,97)	12,90 (10,63, 15,65)	12,18 (10,27, 14,43)
Zdarzenia neurokognitywne	0,50 (0,25, 0,98)	0,53 (0,28, 1,00)	0,53 (0,27, 1,07)	0,30 (0,12, 0,73)	0,43 (0,21, 0,89)
Zaćma	0,82 (0,47, 1,44)	0,87 (0,51, 1,49)	0,91 (0,51, 1,62)	0,33 (0,14, 0,79)	0,64 (0,35, 1,20)
Rozpoznanie lub progresja nowotworu	1,83 (1,26; 2,66)	1,76 (1,23-2,50)	1,73 (1,17-2,57)	1,89 (1,21-2,96)	1,36 (0,89; 2,10)
Rozpoznanie cukrzycy	0,66 (0,32, 1,39)	0,52 (0,25, 1,05)	0,46 (0,20, 1,02)	0,45 (0,18, 1,12)	0,43 (0,20, 0,95)
Udar krwotoczny	0,06 (0,02, 0,15)	0,09 (0,05, 0,17)	0,07 (0,02, 0,20)	—	0,06 (0,01, 0,23)
Mięśniowe zdarzenia niepożądane	0,67 (0,38, 1,18)	0,62 (0,36, 1,07)	0,69 (0,38, 1,24)	0,76 (0,39, 1,46)	0,56 (0,30, 1,05)
Zgon z innych przyczyn niż serowo-naczyniowe	1,33 (0,87, 2,04)	1,14 (0,76, 1,71)	1,65 (1,07, 2,56)	2,32 (1,46, 3,67)	1,49 (0,94, 2,36)
Zgon bez względu na przyczynę	2,65 (1,98, 3,56)	2,87 (2,20, 3,76)	3,72 (2,77, 5,00)	4,30 (3,10, 5,98)	3,93 (2,92, 5,29)

W badaniu FOURIER roczne współczynniki częstości występowania wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych były podobne względem populacji pacjentów uczestniczących w badaniu FOURIER OLE, z wyjątkiem nominalnie wyższej częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych EWO+SoC w porównaniu z pacjentami leczonymi PL+SoC w badaniu FOURIER (0,81% w porównaniu do 0,65%). Nie zaobserwowano tendencji do wzrostu częstości występowania któregośkolwiek z badanych zdarzeń niepożądanych w czasie.

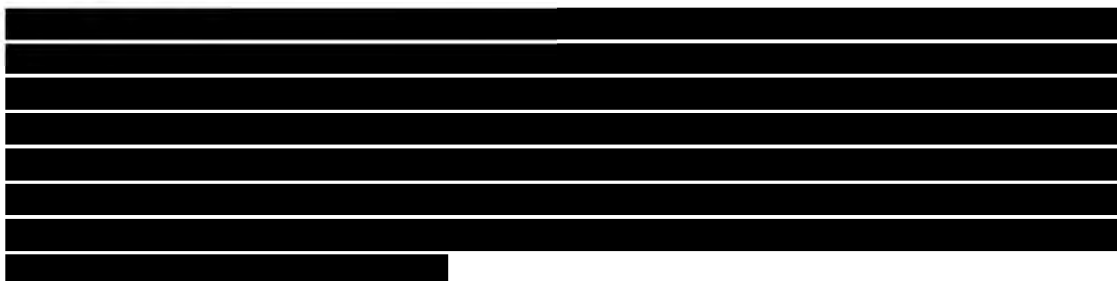
Ponadto, autorzy publikacji Gaba 2023 analizowali roczne współczynniki zapadalności w zakresie bezpieczeństwa w 12. tygodniu fazy przedłużonej badania FOURIER OLE w zależności od osiągniętego wyjściowo stężenia cholesterolu LDL-C. Podczas oszacowań współczynników uwzględniono korektę o cechy demograficzne i kliniczne pacjentów takie jak: wiek, wskaźnik masy ciała, płeć, rasę (biała vs inna), przebyty zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, chorobę tętnic obwodowych w wywiadzie, cukrzycę w wywiadzie, aktualne palenie tytoniu, wysoka intensywność stosowania statyn, ezetymibu i lipoprotein(a) w 12 tygodniu.

Autorzy publikacji Gaba 2023 wskazują, że w ramach macierzystego badania FOURIER nie stwierdzono statystycznie istotnych powiązań pomiędzy niższymi osiągniętymi poziomami LDL-C, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (poważne zdarzenia niepożądane, nowy lub nawracający nowotwór, zdarzenia niepożądane związane z zaciemą, udar krwotoczny, nowo wykryta cukrzyca, neurokognitywne zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z mięśniami lub zgon inny niż z przyczyn sercowo-naczyniowych). Analogiczne wyniki odnotowano w całej kohorcie badania FOURIER i FOURIER OLE z maksymalnym ponad 8-letnim *follow-up*.

5. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W wyniku zastosowanego systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Repatha (substancja czynna: ewolokumab) stosowanego w dawce 140 mg raz na 2 tygodnie w postaci wstrzyknięcia podskórnego w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, po przebytym zawale mięśnia sercowego spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78. 01, I21, I22, I24)” [14].

W przypadku brak dowodów dla ww. populacji docelowej, dopuszczono możliwość włączenia badań RWD/RWE (ang. *real world data/evidence*) w populacji szerszej, niż ta określona zapisami wnioskowanego programu lekowego, czyli w populacji dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, u których co najmniej 75% pacjentów przebyło zawał mięśnia sercowego. Nie odnaleziono jednak również doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w warunkach praktycznych dla ww. populacji pacjentów określonej wskazanym powyżej kryterium w zakresie przebytego uprzednio zawału mięśnia sercowego.



6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

6.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – produktu leczniczego ewolokumabu (produkt leczniczy Repatha) stosowanego w dawce 140 mg raz na 2 tygodnie w postaci wstrzyknięcia podskórnego w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, po przebytych zawałach mięśnia sercowego.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Repatha poprzez identyfikację zdarzeń/działania niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

6.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [15], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Repatha oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [34],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [35],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [36],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [37],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [38].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library* (ostatnie przeszukiwanie przeprowadzono do dn. 01.07.2024 r.). Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych (*EMA*, *FDA*, *WHO Uppsala Monitoring Centre*, *MHRA*) przeprowadzono do dnia 01.08.2024 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Repatha [40].

6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Repatha

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Repatha [40] (ChPL; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 28.06.2024 r.)

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną i ze zgłoszeń spontanicznych wymieniono w tabeli poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 16. Działania niepożądane wg aktualnej ChPL dla leku Repatha [40]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zmiany skórne i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Bóle stawów	Często
	Ból mięśniowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Objawy grypopodobne	Niezbyt często

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanych dawek są: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Profil bezpieczeństwa był spójny między pacjentami ze stężeniem cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) lub < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) w porównaniu z pacjentami z wyższym stężeniem cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania (≥ 40 mg/dl (1,03 mmol/l)), przy czym mediana (Q1, Q3) stosowania produktu Repatha wyniosła 84,2 (78,1; 89,8) miesiąca w przypadku pacjentów, którzy kontynuowali leczenie

produktem Repatha, i 59,8 (52,8; 60,3) miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, którzy przeszli do grupy przyjmującej produkt Repatha w fazie przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby.

Opis wybranych działań niepożądanych

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: do najczęściej występujących działań w miejscu wstrzyknięcia należały zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia.

Pacienti w podeszłym wieku

- Spośród 18 546 pacjentów, u których zastosowano ewolokumab w podwójnie zaślepienych badaniach klinicznych 7656 (41,3%) pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 1500 (8,1%) w wieku ≥ 75 lat. Nie obserwowano zasadniczych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi i młodszymi pacjentami.

Immunogenność

- W badaniach klinicznych u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ewolokumabu, dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał wiążących uzyskano u 0,3% pacjentów (48 spośród 17 992). U pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała wiążące w surowicy krwi, wykonano dodatkowo testy na obecność przeciwciał neutralizujących, ale nie wykazano ich u żadnej z tych osób. Obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko ewolokumabowi nie miała wpływu na profil farmakokinetyczny, odpowiedź kliniczną ani bezpieczeństwo ewolokumabu.

6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [34], *Food and Drug Administration* [35], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [36], WHO-UMC [37] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [38].

Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie internetowej FDA odnaleziono przegląd kliniczny dotyczący produktu leczniczego Repatha, w którym przedstawiono między innymi bezpieczeństwo leku po prowadzeniu do obrotu [41]. Stosowanie ewolokumabu po wprowadzeniu do obrotu było związane z działaniami niepożądanymi w postaci nadwrażliwości, w tym obrzękiem naczynioruchowym i chorobą grypopodobną [41, 42, 43]. Ulotka ewolokumabu została zaktualizowana odpowiednio w październiku 2018 r. i w lutym 2019 r. celem uwzględnienia tych doniesień. W lutym 2019 r. zdarzenia niepożądane związane z użyciem półautomatycznego wstrzykiwacza spowodowały również wprowadzenie zmian do instrukcji użytkowania w USA i dalsze monitorowanie obaw związanych z urządzeniem oraz jego użytkowaniem [41].

Dodatkowo, odnaleziono również raport *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* stanowiący okresowe sprawozdanie dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych. Zidentyfikowano łącznie 134 779 zgłoszeń (aktualność danych na stronie FAERS: 30.06.2024 r.) dotyczących produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) [44]. Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, również tych nie stanowiących przedmiotu niniejszej analizy (tj. np. hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana, czy postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii). W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej raportowane zgłoszenia (>2%).

Tabela 17. Najczęściej (>2%) raportowane zgłoszenia podczas stosowania produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) (FAERS) [44]; data ostatniego wyszukiwania: 01.08.2024 r.

Zgłoszenia	Liczba przypadków	Procent
Trudności z użyciem urządzenia	24,832	18,42%
Niewłaściwa technika w procesie użytkowania produktu	19,428	14,41%
Pominięcie dawki leku wg urządzenia	19,380	14,38%
Przypadkowa ekspozycja na produkt	14,434	10,71%
Ból w miejscu wstrzyknięcia	8,997	6,68%
Kwestia pominięcia dawki produktu	6,628	4,92%
Błąd przechowywania produktu	5,950	4,41%
Ból pleców	4,913	3,65%
Ból mięśni	4,711	3,50%
Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	3,979	2,95%
Bóle stawów	3,758	2,79%
Błąd użycia urządzenia	3,422	2,54%
Zmęczenie	3,260	2,42%
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	3,260	2,42%
Nieżyt nosa	3,258	2,42%
Stosowanie poza wskazaniami	3,248	2,41%
Ból kończyn	3,031	2,25%
Choroba grypopodobna	2,845	2,11%
Skurcze mięśni	2,822	2,09%

EMA, MHRA, WHO-MC, URPLiB

Na stronach EMA, Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), *WHO Uppsala Monitoring Centre* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha we wnioskowanej populacji pacjentów.

WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [39], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 18. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Repatha [39]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR: 135 328 zgłoszeń, % (n ADR)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0% (450 ADRs)
Zaburzenia w obrębie serca	1% (2 330 ADRs)
Choroby wrodzone/ genetyczne	0% (43 ADRs)
Choroby uszu i w obrębie błędnika	1% (1 336 ADRs)
Zaburzenia endokrynologiczne	0% (160 ADRs)
Zaburzenia oczu	1% (1 977 ADRs)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4% (8 981 ADRs)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	19% (40 561 ADRs)
Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych	0% (429 ADRs)
Zaburzenia układu immunologicznego	1% (1 696 ADRs)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4% (7 731 ADRs)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	32% (66 513 ADRs)
Badania laboratoryjne	5% (10 430 ADRs)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	1% (1 827 ADRs)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	10% (20 679 ADRs)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0% (728 ADRs)
Zaburzenia układu nerwowego	5% (10 981 ADRs)
Zaburzenia psychiczne	2% (3 905 ADRs)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1% (1 190 ADRs)
Zaburzenia układu rozrodczego oraz piersi	0% (423 ADRs)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5% (10 011 ADRs)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4% (7 402 ADRs)
Uwarunkowania społeczne	0% (450 ADRs)
Procedury chirurgiczne i medyczne	1% (2 908 ADRs)
Zaburzenia naczyniowe	1% (2 239 ADRs)

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Repatha, aktualne na dzień 01 sierpnia 2024 r.

7. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Nie zidentyfikowano opublikowanych wyników badań odpowiadających bezpośrednio wnioskowanej populacji, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla szerszej populacji tj. populacji ogólnej (ITT), pochodzącej z badania FOURIER. Ponadto, przedstawiono opublikowane dane dla populacji o najbardziej zbliżonej charakterystyce, umożliwiającą zaprezentowanie wyników dla populacji po przebytych zawałach serca. Należy podkreślić, że wszystkie przedstawione wyniki wskazują na stałość efektu.
 - Dane dla wnioskowanej populacji tj. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytych zawałach serca (stanowiących około 81% populacji ogólnej badania FOURIER) dostępne były jedynie dla pierwszorzędowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, które jednak ze względu na swój złożony charakter, uwzględniały również wszystkie istotne z punktu widzenia pacjenta, zdarzenia sercowo-naczyniowe.
 - Do badania FOURIER kwalifikowani byli pacjenci z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 70 mg/dl, podczas gdy przedmiotem wniosku jest populacja pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 55 mg/dl. Brak jest opublikowanych danych umożliwiających przeprowadzenie analizy w populacji z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 55 mg/dl. Należy jednak zauważyć, że na etapie opracowywania protokołu do badania FOURIER, wytyczne kliniczne definiowały inny poziom LDL-C, jako wyznacznik celu terapeutycznego dla pacjentów z bardzo wysokim CVD (tj. 70 mg/dl). W związku z tym, badanie FOURIER było pierwotnie zaprojektowane, tak aby włączyć adekwatną populację pacjentów, zgodną z uprzednio obowiązującymi wytycznymi. Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2023 dotyczące omawianej grupy pacjentów, rekomendują docelowe stężenie LDL-C na poziomie poniżej 55 mg/dl (1,4 mmol/l) [18].
 - W badaniu FOURIER nie wszyscy pacjenci stosowali ezetymib, a dostępne dane nie umożliwiały przeprowadzenia analizy w subpopulacjach tylko dla osób stosujących ezetymib w skojarzeniu ze statynami. Należy jednak zaznaczyć, że test interakcji przeprowadzony dla pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą osób stosujących ezetymib i nie stosujących ezetymibu ($p=0,26$) (Sabatine 2017 – Suplement [22]), co wskazuje na braku wpływu częstości stosowania ezetymibu na wnioskowanie w zakresie skuteczności EWO na podstawie wyników badania FOURIER. Zaznaczenia wymaga również fakt, że analogiczna sytuacja związana z przedłożeniem dostępnych wyników badań na wnioskowane stosowanie EWO ze statynami i ezetymibem została uznana przez AOTMiT podczas wcześniejszej oceny wniosku dla ocenianej interwencji w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”¹ (AWA nr OT.4331.57.2019) – ocena zakończyła się pozytywną rekomendacją, jak również pozytywną decyzją refundacyjną.
 - Należy zauważyć, że wnioskowana populacja docelowa odpowiada aktualnym potrzebom, zdefiniowanym przez polskich ekspertów w dziedzinie lipidologii i kardiologii. Liberalizacja kryteriów włączenia do programu B.101 w zakresie „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6359-239-2019-zlc>

układu sercowo-naczyniowego” została uznana przez ekspertów za priorytet w ramach dekalogu niezaspokojonych potrzeb polskiej kardiologii [19], gdyż sam fakt przebycia jednego zawału (bez ograniczenia czasowego co do wystąpienia zawału i bez dodatkowych innych incydentów naczyniowych) jest wystarczający, żeby zakwalifikować chorego do grupy bardzo wysokiego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji docelowej, jak również w populacji szerszej (niż ta określona zapisami wnioskowanego programu lekowego), czyli w populacji dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, u których co najmniej 75% pacjentów przeżyło zawał mięśnia sercowego.

8. Dyskusja

8.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Podczas projektowania strategii dla ocenianej interwencji (EWO) nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Repatha zastosowano ograniczenia, co do jednostki chorobowej.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Założono, iż w ramach dyskusji z przeglądami uwzględnione zostaną najnowsze i najbardziej aktualne pełnotekstowe doniesienia naukowe, zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania publikacji, tj. opublikowane od 2023 roku. W pierwszej kolejności poszukiwano opracowań wtórnych, w populacji docelowej, tj. z miażdżycową chorobą układu krążenia oraz bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, po przebytych zawałach mięśnia sercowego, a w przypadku ich braku dla szerszej niż wnioskowana populacji chorych, czyli pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 3 przeglądy systematyczne Bodapati 2023 [31], Imran 2023 [32] oraz Shi 2024 [33]. We wszystkich zidentyfikowanych opracowaniach analizowano szerszą niż wnioskowana populację chorych. Szczegółowa analiza ww. przeglądu została przedstawiona w rozdziale 2: „Opublikowane przeglądy systematyczne”.

Komparatorem dla produktu leczniczego Repatha (EWO+SoC) jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w postaci terapii obniżającej poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymibu. W oparciu o szczegółową analizę zidentyfikowanych publikacji/opracowań oraz mając na uwadze wnioskowane wskazanie refundacyjne, źródłem informacji o efektywności klinicznej.

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 01.07.2024 r., oraz do dn. 27.08.2024 r. w rejestrach badań klinicznych zidentyfikowano 1 pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy – FOURIER, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną ewolokumabu stosowanego wraz z terapią standardową (EWO+SoC), względem placebo z terapią standardową (PL+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowym, w tym po przebytych zawałach mięśnia sercowego (MI).

Dodatkowo, zidentyfikowano również dane dotyczące efektywności klinicznej ewolokumabu stosowanego wraz z SoC podczas fazy przedłużonej do badania FOURIER, tj. FOURIER OLE (ang. *open label extension*).

Wyniki rejestracyjnego badania FOURIER wraz z fazą przedłużoną (FOURIER OLE) uwzględniające dane dla populacji ogółem, w tym pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego przedstawione zostały w publikacjach pełnotekstowych:

- FOURIER: Sabatine 2017, Bonca 2018, Sabatine 2018, Gencer 2020, Wiviott 2020 [22, 24, 25, 26, 27] z medianą okresu obserwacji 2,2 roku;
- FOURIER OLE: O'Donoghue 2022 oraz Gaba 2023 [23, 28] z medianą okresu obserwacji 5 lat.

Maksymalna ekspozycja pacjentów na terapię EWO w badaniu FOURIER i FOURIER OLE wynosiła 8,4 lat [23].

Finalnie, biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie (pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po zawałach mięśnia sercowego, bez względu na kryterium czasowe, kiedy wystąpił zawał, główne źródło danych w analizie klinicznej stanowią następujące publikacje:

- Sabatine 2017[22], Bonca 2018 [24] dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku;
- O'Donoghue 2022 [23] oraz Gaba 2023 [28] dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 5 lat.

Ponadto przy ocenie efektywności klinicznej EWO+SoC korzystano z materiałów dodatkowych tj. wyników przedstawionych w rejestrze ClinicalTrials.gov [29] oraz pierwotnej wersji analizy klinicznej opracowanej w 2019 roku [30].

Badanie FOURIER stanowiło podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Repatha dla analizowanej populacji w Stanach Zjednoczonych oraz na terenie Unii Europejskiej. Metodologicznie jest opublikowanym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy (podtyp IIA) typu *double-blind*, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w celu wykazania przewagi (ang. *superiority trial*) EWO+SoC nad interwencją kontrolną (PL+SoC) i stanowi podstawę analizy efektywności klinicznej.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Repatha. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

8.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [15, 16] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

W ramach obecnego programu lekowego B.101. [20] udostępnia się leczenie dorosłym pacjentom z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem, ewolokumabem i inkisiranem, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

Wnioskowaną populację docelową stanowią pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po przebytych zawałach serca – bez ograniczenia czasowego, kiedy zdarzenie miało miejsce) oraz wysokim stężeniem LDL-C (>55 mg/dl (1,4 mmol/l), pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące lub pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn [14].

Analiza kryteriów włączenia do ww. programu lekowego wskazuje, że alirokumab oraz inkisiran nie może stanowić właściwego komparatora dla ewolokumabu ze względu na odmiennie zdefiniowane populacje pacjentów. Ponadto liczba chorych z ASCVD leczonych w ramach programu lekowego B.101 w pierwszym kwartale 2024 r. wynosiła ok. 400 osób, co w porównaniu do liczebności populacji docelowej wskazuje, że terapie te nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu.

Mając na uwadze wytyczne terapeutyczne, stanowisko ekspertów klinicznych oraz stan finansowania terapii w Polsce, w ramach populacji docelowej (niekwalifikującej się do obecnego programu lekowego), kontynuacja leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub ezetymibem w przypadku całkowitej nietolerancji statyn, pomimo braku osiągnięcia celu terapeutycznego (tj. PL+SoC), stanowi właściwy komparator dla leczenia EWO+SoC.

W przedłożonym wniosku, ewolokumab będzie miał zastosowanie jako terapia dodana do zoptymalizowanego leczenia podstawowego, w związku z czym jako właściwy komparator dla EWO+SoC przyjęto:

- Placebo+SoC (ang. *standard of care*, SoC), rozumiane jako kontynuację terapii maksymalnymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub w przypadku nietolerancji statyn w monoterapii ezetymibem.

W 2019 roku w Agencji oceniano produkt Repatha w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej, w ramach programu lekowego” (AWA nr: OT.4331.57.2019 [21]). Należy mieć na uwadze, że wg opinii Agencji oraz wytycznych postępowania i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, za komparator dla ewolokumabu przyjęto „kontynuacja terapii maksymalnymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem”. W ramach procesu weryfikacji analiz analitycy Agencja nie zgłosili uwag odnośnie do komparatora [21].

Powyższy wybór SoC jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowana technologia medyczna możliwa do zastosowania w danym wskazaniu) [15, 16], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią polskich ekspertów).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [5].

8.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Do badania FOURIER zakwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzoną w badaniach klinicznych miażdżycową chorobę układu krążenia (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po przebyłym zawałe mięśnia sercowego, udarze niekrwotocznym lub objawową chorobą tętnic obwodowych) oraz wyjściowym poziomem cholesterolu LDL-C na czczo ≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/l) lub cholesterolu nie-HDL ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l), pomimo stosowania terapii hipolipemizującej rozumianej poprzez wysokie dawki statyn (≥ 20 mg atorwastatyny dziennie bądź jej ekwiwalent) z/bez jednoczesnego przyjmowania ezetymibu.

Populację wnioskowaną, stanowią chorzy z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przebyłym zawałe mięśnia sercowego, co stanowi 80,9% ogólnej populacji badania FOURIER w grupie EWO+SoC vs 81,3% ogólnej populacji w ramieniu PL+SoC).

Niemniej jednak wyjściowa charakterystyka pacjentów dla populacji ITT, jak również wśród chorych po zawałe mięśnia sercowego jest zbliżona pod względem kluczowych cech demograficznych oraz klinicznych, mogących potencjalnie wpłynąć na wnioskowanie o efektywności klinicznej ewolokumabu w docelowej populacji chorych. Ponadto, wyniki dla głównego oraz drugorzędowego punktu końcowego w obu populacjach są porównywalne, co pozwala wnioskować o wysokiej wiarygodności zewnętrznej badania w kontekście populacji docelowej.

Dodatkowo, na podstawie charakterystyk osób włączonych do powyższych badań można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych (EWO+SoC vs PL+SoC) są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Sposób dawkowania ewolokumabu przedstawiony w AKL był zgodny zarówno z zaleceniami określonymi w ChPL ocenianej interwencji [13], jak i w proponowanym programie lekowym [14].

Wyniki efektywności klinicznej EWO+SoC przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku. Dodatkowo, niniejsze dane uzupełniono o wnioski wynikające z długoterminowej oceny efektywności klinicznej ewolokumabu, zaprezentowane w ramach fazy przedłużonej do badania FOURIER, czyli FOURIER OLE z medianą okresu obserwacji wynoszącą 5 lat. Maksymalna ekspozycja pacjentów na terapię EWO w badaniu FOURIER i FOURIER OLE wynosiła 8,4 roku, natomiast maksymalny *follow-up* wynosił 8,7 lat (dotyczy grupy (EWO+SoC→EWO+SoC) [23].

Długości obserwacji w analizowanym badaniu uznano za wystarczające do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ewolokumabu oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację docelową.

Liczebność próby była duża i wynosiła łącznie 27 564 pacjentów.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych wzięto pod uwagę, specyfikę rozpatrywanego problemu zdrowotnego, wytyczne kliniczne, zapisy programu lekowego oraz opinie ekspertów medycznych. Mając powyższe na uwadze, wybrane punkty końcowego obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Profil bezpieczeństwa zawierał m. in. ocenę częstości wycofania pacjentów z badania, w tym z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

Mając na uwadze powyższą argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresów leczenia oraz liczebność oraz charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

8.4. Wiarygodność wewnętrzna

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 badanie typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję (EWO+SOC) z komparatorem (PL+SOC) – FOURIER.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) opublikowane dowody naukowe włączone do analizy głównej (FOURIER) zakwalifikowano jako badanie o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowi ono poprawnie zaprojektowaną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badania klinicznego z randomizacją zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia RoB2. Ryzyko błędu systematycznego włączonego badania do przeglądu oceniono jako niskie (jest to próba kliniczna o wysokiej wiarygodności).

Badanie kliniczne FOURIER to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (IIA). Randomizacja zastosowana w badaniach w celu losowego przydziału pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo.

W niniejszej próbie klinicznej przeprowadzono randomizację pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych w stosunku 1:1 przy użyciu centralnego systemu komputerowego. Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na następujące czynniki: wynik badania przesiewowego frakcji cholesterolu LDL-C (< 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl) oraz region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Azja Pacyficzna – w tym Azja, Australazja i Afryka Południowa).

Badanie FOURIER opisano jako podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, personel medyczny/badaczy oraz osoby oceniające efekty leczenia.

Ryzyko błędu wypaczenia wyników wynikające z wybiórczego raportowania danych we wszystkich badaniach zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce włączonych badań, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. W próbach klinicznych włączonych do przeglądu szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, braku zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie dla ocenianego badania, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) niniejszej próby klinicznej.

8.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

Wnioski płynące z włączonych przeglądów systematycznych (Bodapati 2023 [30], Imran 2023 [31], Shi 2024 [32]) potwierdzają wysoką skuteczność ewolokumabu w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Szczegółowe informacje na temat odnalezionych opracowań wtórnych zamieszczono w rozdziale 2.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie *Medline* (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – ewolokumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (Medline przez PubMed)	2024 (Medline przez Ovid)
1.	„myocardial infarction” (2019) myocardial infarction.af (2024)	232028	285667
2.	„myocardial infarction” [Mesh Terms] (2019) Myocardial Infarction/ (2024)	231538	182882
3.	„myocardial infarctions” (2019) myocardial infarctions.af (2024)	5143	6039
4.	“myocardial infarct” (2019) myocardial infarct.af (2024)	19639	20466
5.	“myocardial infarcts” (2019) myocardial infarcts.af (2024)	19639	1094
6.	„heart attack” (2019) heart attack.af (2024)	4117	5499
7.	„heart attacks” (2019) heart attacks.af (2024)	1223	1649
8.	„cardiovascular stroke” (2019) cardiovascular stroke.af	28	130
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (2019/2024)	241993	293772
10.	Repatha (2019) repatha.af (2024)	486	50
11.	Evolocumab (2019) evolocumab.af (2024)	484	1151
12.	evolocumab [Supplementary Concept] (2019) – (2024)	248	–
13.	„AMG-145” (2019) AMG-145.af (2024)	33	34
14.	AMG145 (2019) AMG145.af (2024)	10	10
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR 14 (2019) #10 OR #11 OR #13 OR 14 (2024)	501	1172
16.	#9 AND #16 (2019) #9 AND #15 (2024)	46	157
17.	Filters activated: English, Polish (2019) limit 15 to (english or polish) (2024)	44	55
18.	– (2019) limit 15 to dt=20190304-20240701 (2024)	–	109
19.	– (2019) limit 15 to rd=20190304-20240701 (2024)	–	155
20.	18 OR 19 (2024)	–	155

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (Medline przez PubMed)	2024 (Medline przez Ovid)
21.	limit 16 to yr="2019 -Current" (2024)	–	118

2024: Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 28, 2024

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2024

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – ewolokumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (Embase)	2024 (Embase przez Ovid)
1.	'myocardial infarction'/exp (2019) exp heart infarction/ (2024)	367206	465471
2.	'myocardial infarction' (2019) myocardial infarction.af (2024)	265974	356183
3.	'myocardial infarctions' (2019) myocardial infarctions.af (2024)	7055	8666
4.	'myocardial infarct'/exp (2019) – (2024)	367206	–
5.	'myocardial infarct' myocardial infarct.af (2024)	17187	12019
6.	'myocardial infarcts' myocardial infarcts.af (2024)	1342	1238
7.	'heart attack'/exp – (2024)	367206	–
8.	'heart attack' heart attack.af (2024)	6129	8421
9.	'heart attacks' heart attacks.af (2024)	1716	2311
10.	'cardiovascular stroke' cardiovascular stroke.af (2024)	65	178
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR 9 OR #10 OR #11 (2019) #1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #8 OR 9 OR #10 (2024)	410113	522104
12.	'repatha'/exp – (2024)	1389	–
13.	'repatha' repatha.af (2024)	118	212
14.	'evolocumab'/exp (2019) exp evolocumab/ (2024)	1389	3506
15.	'evolocumab' evolocumab.af (2024)	1451	3656
16.	'amg-145'/exp – (2024)	1389	–
17.	'amg-145' amg-145.af (2024)	204	222
18.	'amg145'/exp – (2024)	1389	–

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (Embase)	2024 (Embase przez Ovid)
19.	'amg145' amg145.af (2024)	17	17
20.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 (2019) #13 OR #14 OR #15 OR #17 OR #19 (2019)	1481	3739
21.	#11 AND #20 (2019/2024)	273	809
22.	#12 AND #21 AND ([english]/lim OR [polish]/lim) (2019) limit 21 to (english or polish) (2024)	268	799
23.	– (2019) limit 22 to dd=20190304-20240701 (2024)	–	81
24.	– (2019) limit 22 to rd=20190304-20240701 (2024)	–	522
25.	23 OR 24 (2024)	–	603
26.	limit 21 to yr="2019 -Current"	–	526

2024: Embase 1974 to 2024 June 28

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2024

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Database of Systematic Reviews* przez Ovid – ewolokumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (The Cochrane Library - bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment)	2024 (Cochrane Database of Systematic Reviews przez Ovid)
1.	(„myocardial infarction”) (2019) myocardial infarction.af. (2024)	28283	36654
2.	(„myocardial infarctions”) (2019) myocardial infarctions.af. (2024)	745	767
3.	(„myocardial infarct”) (2019) myocardial infarct.af. (2024)	579	680
4.	(„myocardial infarcts”) (2019) myocardial infarcts.af. (2024)	42	39
5.	(„heart attack”) (2019) heart attack.af. (2024)	318	1233
6.	(„heart attacks”) (2019) heart attacks.af. (2024)	22	319
7.	(„cardiovascular stroke”) (2019) cardiovascular stroke.af. (2024)	22	17
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR # OR #6 OR #7 (2019) #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR # OR #6 OR #7 (2024)	28898	37977
9.	– (2019) Myocardial Infarction/ (2024)	–	14531
10.	#8 OR #9 (2024)	–	37977
11.	(repatha) (2019) repatha.af. (2024)	6	25

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (The Cochrane Library - bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment)	2024 (Cochrane Database of Systematic Reviews przez Ovid)
12.	(evolocumab) evolocumab.af. (2024)	207	505
13.	(„amg-145”) (2019) amg-145.af. (2024)	85	99
14.	(„amg145”) (2019) amg145.af. (2024)	12	11
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 (2019) #11 OR #12 OR #13 OR #14 (2024)	239	539
16.	#8 AND #15 (2019) #10 AND 15 (2024)	29	118
17.	limit 16 to yr=“2019 -Current”	–	86

2024: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2024

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2024

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Central Register of Controlled Trials* przez Ovid – evolocumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 Cochrane Central Register of Controlled Trials przez Ovid	2024 Cochrane Central Register of Controlled Trials przez Ovid
1.	(„myocardial infarction”) (2019) myocardial infarction.af. (2024)	28283	1276
2.	(„myocardial infarctions”) (2019) myocardial infarctions.af. (2024)	745	86
3.	(„myocardial infarct”) (2019) myocardial infarct.af. (2024)	579	61
4.	(„myocardial infarcts”) (2019) myocardial infarcts.af. (2024)	42	6
5.	(„heart attack”) (2019) heart attack.af. (2024)	318	287
6.	(„heart attacks”) (2019) heart attacks.af. (2024)	22	158
7.	(„cardiovascular stroke”) (2019) cardiovascular stroke.af. (2024)	22	4
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR # OR #6 OR #7 (2019) #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR # OR #6 OR #7 (2024)	28898	1364
9.	(repatha) (2019) repatha.af. (2024)	6	1
10.	(evolocumab) (2019) evolocumab.af. (2024)	207	6
11.	(„amg-145”) (2019)	85	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 Cochrane Central Register of Controlled Trials przez Ovid	2024 Cochrane Central Register of Controlled Trials przez Ovid
	amg-145.af. (2024)		
12.	(„amg145”) (2019) amg145.af. (2024)	12	1
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 (2019) #9 OR #10 OR #11 OR #12 (2024)	239	6
14.	#8 AND #13 (2019) #8 AND #13 (2024)	29	4
15.	limit 14 to last 6 years	—	2

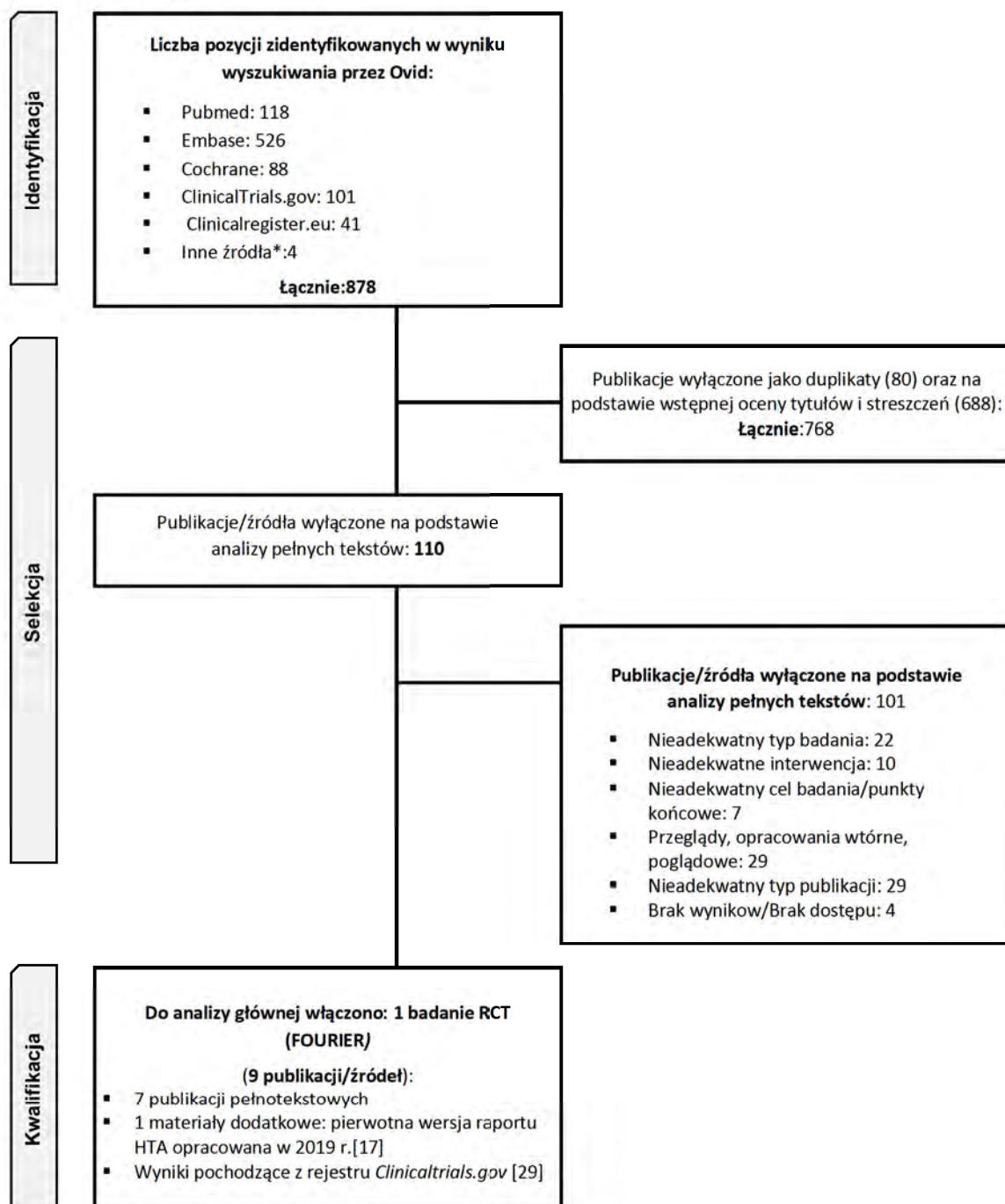
2024: EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to June 26, 2024

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2024

9.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) przeprowadzony w ramach pierwotnej wersji analizy opracowanej przez ██████████ został przedstawiony w materiale źródłowym [17].

Wykres 16. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): aktualizacja wyszukiwania dla ewolokumab (oceniana interwencja)



* [17]) oraz 3 publikacje do badania FOURIER zidentyfikowane oraz włączone w ramach poprzedniego wyszukiwania

9.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

9.3.1. Charakterystyka badania FOURIER

Tabela 23. Charakterystyka badania FOURIER

Badanie		FOURIER
Podtyp badania według oceny AOTMiT		II A
Ocena wiarygodności wg Cochrane (RoB2)		Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 1242 ośrodki w 49 krajach
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), kontrolowane placebo (<i>placebo-controlled</i>)
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: EWO+SoC (N=13 784) vs PL+SoC (N=13 780). Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego ze stratyfikacją ze względu na poziom cholesterolu (LDL-C < 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl (z finalnego badania przesiewowego)) oraz ze względu na region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Azja Pacyficzna – w tym Azja, Australazja i Afryka Południowa) została przeprowadzona komputerowo zgodnie ze schematem randomizacji przygotowanym przez firmę Amgen
	Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>) Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed badaczami oraz pacjentami uczestniczącymi w badaniu. Członkowie firmy Amgen zajmujący się randomizacją, zarządzaniem próbkami biologicznymi, farmakokinetyką oraz analizą przeciwciał anty EWO, nie posiadali dostępu do otrzymanych wyników znajdujących się w bazie danych badania klinicznego.
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości) – badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi ewolokumabu porównaniu do placebo. Typ hipotezy badania <i>superiority</i> wynika z porównania zastosowanego w badaniu - ewolokumabu jako terapii add-on do standardowej terapii hipolipemizującej w postaci statyn ± ezetymib w porównaniu z placebo z tą samą standardową terapią hipolipemizującą.
	Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ dla pierwszorzędowego, kluczowego drugorzędowego punktu końcowego oraz dla punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo – naczyniowych. Jeżeli dla punktu końcowego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych osiągnięto istotność statystyczną, to punkt końcowy zgon z jakiegokolwiek przyczyny testowano na poziomie istotności statystycznej $p < 0,04$ oraz dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych $p < 0,01$. W ramach analizy punktów końcowych (zarówno dla pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych) typu czas do wystąpienia zdarzenia („ <i>time-to-event</i> ”), wykorzystano test log-rank stratyfikowany zgodnie z czynnikami stratyfikacji randomizacji. Krzywe Kaplana-Meyera (K-M) przedstawiono zgodnie z leczeniem przydzielonych w drodze randomizacji, podano również estymację K-M (95% CI). Ryzyko względne (HR) i 95% CI oszacowano w oparciu o model Coxa stratyfikowanego zgodnie z czynnikami stratyfikacji randomizacji.
	Wielkość próby	Wielkość próby oszacowano na około 27 500 pacjentów (z około 1630 oraz 3550 zdarzeniami odpowiednio w ramach II-rzędowego i -rzędowego punktu końcowego), którzy mają zostać poddani procesowi randomizacji. Założono, że wielkość próby wynosząca 1630 zdarzeń w ramach II-rzędowego, pozwala zapewnić 90% moc testu celem wykrycia 15% względnego zmniejszenia ryzyka ewolokumabu względem placebo.

Oceniane w badaniu punkty końcowe	Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; Drugorzędowe punkty końcowe: - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; - Zgon z powodu ostrego zawału serca; - Zgon z powodu udaru; - Zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych; - Zgon bez względu na przyczynę - Zawał serca; - Udar ogółem; - Udar niedokrwienny; - Udar krwotoczny; - Udar nieokreślony; - Udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny; - Rewaskularyzacja wieńcowa (ogółem, w pilnym trybie lub planowana); - Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu pogorszenia funkcji serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; - Nagły zgon wieńcowy, wystąpienie niezakończzonego zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CTTC); - Poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn; - Ostre niedokrwienie kończyn i/lub poważna amputacja; - Rewaskularyzacja obwodowa kończyn. Dodatkowe punkty końcowe: - Całkowita liczba zdarzeń składowych dla pierwszorzędowego punktu końcowego; - Odpowiedź LDL-C (LDL-C < 70 mg/dl) podczas każdej zaplanowanej oceny; - Zmiana liczbowa oraz procentowa względem wartości wyjściowych (<i>baseline</i>) podczas każdej zaplanowanej oceny dla następujących parametrów: LDL-C, całkowity cholesterol, nie-HDL-C, ApoB, stosunek całkowity cholesterol/HDL-C, stosunek ApoB/ApoA1, trójglicerydy, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, Lp(a); - Zmiana PCSK9 względem wartości wyjściowej (<i>baseline</i>) przy każdej zaplanowanej ocenie; - HbA1C podczas każdej zaplanowanej oceny; - hsCRP podczas każdej zaplanowanej oceny. Profil bezpieczeństwa: - Wycofanie z leczenia ogółem; - Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; - Zgony w trakcie leczenia; - Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia; - Poszczególne zdarzenia niepożądane (reakcje w miejscu iniekcji, reakcje alergiczne, mięśniowe zdarzenia niepożądane, rabdomioliza, zaćma, cukrzyca, zdarzenia neurokognitywne, poziom aminotransferazy oraz kinazy kreatyninowej); - Wartości laboratoryjne i parametry życiowe podczas każdej zaplanowanej oceny; - Parametry EKG (odstęp RR, PR, QRS, QT, QTc) podczas każdej zaplanowanej oceny; - Częstość występowania przeciwciał anty-ewolokumab (wiążących i neutralizujących).
Analiza ITT	Pierwotna analiza skuteczności obejmowała okres od randomizacji do pojawienia się któregośkolwiek zdarzenia, stanowiącego element złożonego I-rzędowego punktu końcowego i stanowiła analizę zgodną z intencją leczenia (<i>intention to treat</i>, ITT). Dodatkowo, biorąc pod uwagę wnioskowaną populację docelową, w przypadku głównego oraz drugorzędowego punktu końcowego uwzględniono dane dla pacjentów po przebytych zawałach serca (w przypadku niniejszej populacji reguła ITT względem ogólnej populacji badania FOURIER nie została zachowana). Analiza bezpieczeństwa uwzględniała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku lub placebo oraz dla których dane po otrzymaniu dawki były dostępne (<i>per protocol</i>, PP).

Utrata pacjentów z badania/leczenia	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia.				
	Od lutego 2013 roku do czerwca 2015 roku 27 564 pacjentów poddano randomizacji, z czego 13 784 trafiło do ramienia przyjmującego ewolokumab i 13 780 do ramienia placebo. Spośród nich, 27 525 pacjentów (99,9%) otrzymało min. 1 dawkę leku lub placebo.				
	Przedwczesne przerwanie leczenia odnotowano średnio u 12,5% pacjentów (5,7% rocznie), w podobnym stopniu w każdym z ramion, wycofanie zgody u 0,7% pacjentów (0,3% rocznie), natomiast utrata z badania (<i>follow-up</i>) dotyczyła ok. 0,1% pacjentów (0,03% rocznie). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.				
		EWO+SoC	PL+SoC	łącznie	
	Pacjenci poddani randomizacji (ITT, analiza efektywności – FAS)	13 784	13 780	27 564	
	Pacjenci otrzymujący ≥ 1 dawkę leku (analiza bezpieczeństwa)	13 769	13 756	27 525	
	Zaprzestanie leczenia	Ogółem [n (%)]	1 682 (12)	1 746 (13)	3 428 (12,4)
		AE (n)	628	581	1 209
		Na prośbę pacjenta (n)	786	881	1 667
		Decyzja lekarza (n)	34	47	81
		Kryteria określone w protokole (n)	14	11	25
		Zamknięcie ośrodka/decyzja sponsora (n)	22	37	59
		Inne (n)	198	189	387
Zgony w trakcie obserwacji [n (%)]		444 (3,2)	426 (3,1)	871 (3,2)	
Wycofanie zgody [n (%)]		88 (0,6)	105 (0,8)	193 (0,7)	
Utrata z okresu obserwacji [n (%)]	5 (<0,1)	13 (<0,1)	18 (<0,1)		
Źródła finansowania					
Amgen					
Publikacje do badania/inne źródła					
- Publikacje do FOURIER: <i>Sabatine 2017</i> [22]; <i>Sabatine 2018</i> [25], <i>Gencer 2020</i> [26], <i>Wiviott 2020</i> [27]; - Publikacje do fazy <i>extension</i> (FOURIER OLE): <i>O'Donoghue 2022</i> [23], <i>Gaba 2023</i> [28]; - Rekord w rejestrze badań klinicznych: NCT01764633 [29].					
Identyfikatory badania					
FOURIER, NCT01764633					
Kryteria włączenia					
- Podpisana świadoma zgoda. - Kobiety lub mężczyźni w wieku >40 do ≤85 lat w czasie wyrażania świadomej zgody. - Histologicznie lub klinicznie udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa rozpoznana jako którakolwiek z poniższych: - zawał mięśnia sercowego (MI) - udar niedokrwienny (przemijający udar niedokrwienny (TIA) nie stanowi kryterium włączenia), - objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) – chromanie przestankowe ze wskaźnikiem ABI < 0,85 lub rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby miażdżycowej. [Uwaga: Odsetek osób z historią MI lub udarem niedokrwiennym >5 lat przed badaniem zostanie określony przez sponsora] - Obecność co najmniej 1 głównego lub przynajmniej 2 drugorzędnych czynników ryzyka.					
Główne czynniki ryzyka (wymagany 1):					
- cukrzyca (typu 1. lub 2.), - wiek ≥ 65 lat w czasie randomizacji (i ≤ 85 lat w chwili świadomej zgody),					

- zawał serca lub udar niedokrwieny w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego,
- dodatkowa diagnostyka zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwienego wykluczająca ich wystąpienie,
- obecnie codzienne palenie tytoniu,
- historia objawowego PAD (chromanie przestankowe z ABI < 0,85 lub przebyta procedura rewaskularyzacji tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby miażdżycowej), jeśli kwalifikują się ze względu na kryterium zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Drugorzędne czynniki ryzyka (wymagane 2):

- historia rewaskularyzacji wieńcowej nie związanej z zawałem mięśnia sercowego^d,
 - resztkowa choroba wieńcowa z $\geq 40\%$ zwężeniem w ≥ 2 dużych naczyniach,
 - najnowsze wyniki badań HDL-C < 40mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet z centralnego laboratorium przed randomizacją,
 - najnowsze wyniki badań hsCRP > 2,0mg/l z centralnego laboratorium przed randomizacją,
 - najnowsze wyniki badań LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4mmol/l) lub nie-HDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) z centralnego laboratorium przed randomizacją,
 - zespół metaboliczny^e.
5. Najnowsze wyniki LDL-C oznaczone na czczo ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) z centralnego laboratorium podczas badania przesiewowego po ≥ 2 tygodniach stabilnej terapii obniżającej poziom lipidów.
6. Najnowsze wyniki trójglicerydów oznaczone na czczo ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) z centralnego laboratorium przed randomizacją.

Kryteria wykluczenia

- Przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar w czasie krótszym niż 4 tyg. od randomizacji.
- Niewydolność serca stopnia III lub IV wg skali NYHA lub ostatnia znana LVEF < 30%.
- Przebyty udar krwotoczny w dowolnym momencie.
- Niekontrolowany lub nawracający częstoskurcz komorowy.
- Planowana lub spodziewana operacja kardiologiczna lub rewaskularyzacja w ciągu 3 miesięcy od randomizacji.
- Niekontrolowane nadciśnienie definiowane jako SBP > 180 mmHg lub DBP > 110 mmHg mierzone w pozycji siedzącej.
- Leczenia za pomocą inhibitora białka transferującego ester cholesterolu, lub mipomersenu lub lomitapidu w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją. Terapia fenofibratem musi być stabilna przez co najmniej 6 tygodni przed finalnym badaniem przesiewowym w dawce odpowiedniej dla czasu trwania badania w ocenie badacza. Inne terapie fibratem (i pochodnymi) są zabronione.
- Wcześniejsze stosowanie leczenia inhibitorem PCSK9 innego niż ewolokumab lub zastosowanie ewolokumabu < 12 tygodni przed finalnym badaniem przesiewowym lipidów.
- Nieleczona lub niedostatecznie leczona nadczynność lub niedoczynność tarczycy, określona przez hormon tarczycy (TSH), < dolna granica normy (LLN) lub > 1,5-krotność górnej granicy normy (ULN) i odpowiednio wolna tyroksyna (T4) poza normą podczas finalnego badania przesiewowego.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek - oszacowana eGFR < 20 ml/min/1,73 m² w finalnym badaniu przesiewowym.
- Aktywna choroba wątroby lub zaburzenie czynności wątroby, określone przez aminotransferazę asparaginową (AST) lub aminotransferazę alaninową (ALT) > 3-krotność ULN, podczas centralnej analizy laboratoryjnej w finalnym badaniu przesiewowym.
- Biorca jakiegokolwiek przeszczepionego głównego narządu (np. płuc, wątroby, serca, szpiku kostnego, nerki).
- Własne lub rodzinne przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśniowych.
- Afereza LDL lub plazmy w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją.
- Ciężka, współistniejąca choroba niebędąca sercowo-naczyniową, która przypuszczalnie może skrócić oczekiwaną długość życia do < 3 lat.
- Kinaza keratynowa (CK) > 5-krotność ULN w finalnym badaniu przesiewowym.
- Znana, poważna, czynna infekcja lub poważna dysfunkcja hematologiczna, nerkowa, metaboliczna, żółdkowo-jelitowa lub endokrynną w ocenie badacza.
- Guz złośliwy (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, raka szyjki macicy in-situ, raka przewodowego piersi in-situ lub raka prostaty stopnia 1) w ciągu ostatnich 10 lat.
- Otrzymanie leczenia drogą ogólnoustrojową, które posiadają znane poważne interakcje z terapią podstawową statynami w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją lub konieczność takiego leczenia w okresie badania.
- Udział w innym, eksperymentalnym badaniu lekowym lub nielekowym lub < 30 dni od zakończenia takiego badania lub przyjmowanie innego leczenia eksperymentalnego.
- U kobiet: jeśli nie zastosowano akceptowalnych metod antykoncepcji przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym lub nie ma zgody na stosowanie takich metod podczas podawania produktu badawczego (IP) oraz przez dodatkowe 15 tygodni po jego zakończeniu, chyba, że nastąpiła sterylizacja lub kobieta jest w okresie po-menopauzalnym.
- Menopauza – zdefiniowana jako 12 miesięcy spontanicznego i ciągłego braku miesiączki u kobiet w wieku ≥ 55 lat lub 12 miesięcy spontanicznego i ciągłego braku miesiączki z poziomem hormonu folikulotropowego (FSH) > 40 IU/l (lub zgodnie z definicją

zakresu "po menopauzie" właściwego dla włączonego laboratorium) u kobiety w wieku <55 lat, jeśli wykonano obustronne wycięcie jajowodów.

- Dopuszczalne metody zapobiegania ciąży: brak stosunku płciowego, pigułki antykoncepcyjne, zastrzyki, implanty lub plastry, wkładki domaciczne, podwiązanie jajowodowe/okluzja, aktywność seksualna z partnerem płci męskiej, który miał wazektomię, prezerwatywa lub zatyczka okluzyjna stosowane ze środkiem plemnikobójczym.
- Ciąża lub karmienie piersią lub planowanie ciąży lub karmienie piersią podczas leczenia IP i/lub w ciągu 15 tygodni po zakończeniu leczenia IP.
- Wrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą produktu badanego.
- Przypuszczenie (zgodnie z najlepszą wiedzą badacza), że pacjent prawdopodobnie nie będzie zdolny ukończyć wszystkich wizyt lub procedur zawartych w protokole badania.
- Historia lub dowody na jakikolwiek inny klinicznie istotne zaburzenie, stan lub chorobę (inne niż opisane powyżej), które w opinii lekarza prowadzącego badanie lub lekarza Amgen (w przypadku konsultacji) mogą zagrozić zdolności pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody, mogą stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa lub ingerować w ocenę, procedury lub realizację badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów (ITT)		
Interwencja	Ewolokumab (EWO+SoC)	Placebo (PL+SoC)
Liczba pacjentów, N	13 784	13 780
Wiek w latach (SD)	62,5 (9,1)	62,5 (8,9)
Płeć żeńska, n (%)	3 387 (24,6)	3 382 (24,5)
Masa ciała w kg (SD)	85,0 (17,3)	85,5 (17,4)
Region, n (%)	Ameryka Północna	2 287 (16,6)
	Europa	8 666 (62,9)
	Ameryka Łacińska	913 (6,6)
	Azja, Pacyfik i RPA	1 918 (13,9)
Typ choroby miażdżycowej, n (%)	Zawał mięśnia sercowego	11 145 (80,9)
	Udar niedokrwienny	2 686 (19,5)
	Choroba tętnic obwodowych	1 858 (13,5)
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	Nadciśnienie [n/N (%)]	11 045/13 784 (80,1)
	Cukrzyca [N (%)]	5 054 (36,7)
	Palenie tytoniu (aktualne) [n/N (%)]	3 854/13 783 (28,0)
Stosowanie statyn, n (%)	Wysoka intensywność*	9 585 (69,5)
	Umiarkowana intensywność**	4 161 (30,2)
	Niska intensywność (w tym nieznana i brak danych)***	38 (0,3)
Ezetymib [n (%)]	726 (5,3)	714 (5,2)
Inne terapie sercowo-naczyniowe, n/N (%)	Aspiryna, inhibitor P2Y12 lub łącznie	12 766/13 772 (92,7)
	Beta-bloker	10 441/13 772 (75,8)
	Inhibitor ACE lub ARB, antagonistą aldosteronu lub łącznie	10 803/13 772 (78,4)

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

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

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

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

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

^d Brak limitu czasowego na dodatkową kwalifikowalną historię choroby.

* Zespół metaboliczny został zdefiniowany jako ≥ 3 z następujących:

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

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

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

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

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

Charakterystyka populacji wyjściowej w badaniu FOURIER: parametry dla populacji ogólnej względem chorych po przebytych zawałach mięśnia sercowego(MI) [25]		
	Pacjenci po przebytych MI	Populacja ogółem (ITT)
Liczba pacjentów, N	22 351	27 564
Średnia wieku w latach (SD)	62,2 (9,0)	62,5 (9,0)
Liczba i odsetki mężczyzn (%)	17544 (78,5)	20795 (75,4)
Pacjenci rasy białej, n (%)	19 216 (86,0)	23 458 (85,1)
Średnia masa ciała w kilogramach (SD)	85,7 (17,1)	85,3 (17,4)
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, n (%)	Nadciśnienie	17624 (78,9)
	Cukrzyca	7876 (35,2)
	Palenie tytoniu	6167 (27,6)
Region, n (%)	Ameryka Północna	3663 (16,4)
	Europa	14125 (63,2)
	Ameryka Łacińska	1556 (7,0)
	Azja, Pacyfik i RPA	3007 (13,5)

Mediana stężenia cholesterolu LDL w mg/dL (IQR)		91,5 (79,5, 108,5)	91,5 (79,5, 108,5)
Terapia statynami, n (%)	Wysoka intensywność	15939 (71,3)	19013 (69,3)
	Umiarkowana intensywność	6362 (28,5)	8392 (30,4)
Inne rodzaje miażdżycy, n (%)	Udar niedokrwiotyczny	1646 (7,4)	5337 (19,4)
	Choroba tętnic obwodowych	1812 (8,1)	3642 (13,2)
Terapia ezetymibem, n (%)		1239 (5,5)	1440 (5,2)
eGFR <60 ml/min/1,73 m ² n (%)		4007 (17,9)	5202 (18,9)

IQR – przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); eGFR (estimated GFR) - szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Charakterystyka interwencji	
Grupa badana	Ewolokumab – podawany za pomocą wstępnie napełnionego automatycznego iniektora (ang. <i>Autoinjector/Pen, Al/Pen</i>) o pojemności 1,0 ml lub za pomocą iniektora osobistego (ang. <i>personal injector</i>) o pojemności 3,5 ml, do ustalonej dawki. Podawanie w jednym z dwóch schematów: - Ewolokumab 140 mg w 1,0 ml, s.c., Q2W (co dwa tygodnie) (1 iniekcja napełnionym Al/Pen), lub - Ewolokumab 420 mg w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (co miesiąc) (3 iniekcje napełnionym Al/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym).
	Placebo – dopasowane do leku, podawanie w jednym z dwóch schematów: - Placebo w 1 ml, s.c., Q2W (1 iniekcja napełnionym Al/Pen), lub - Placebo w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (3 iniekcje napełnionym Al/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym)
Leczenie dodatkowe	Terapia podstawowa obniżająca poziom lipidów (ang. <i>Background Lipid-lowering Therapy</i>) Podstawowa terapia powinna być zoptymalizowana dla poszczególnych pacjentów zgodnie z lokalnymi wytycznymi profesjonalnych towarzystw. Pacjenci podlegający randomizacji muszą otrzymać przynajmniej jedną skuteczną dawkę statyny tj. atorwastatynę w dawce 20 mg na dobę lub jej odpowiednik. Zalecane jest stosowanie wysoce skutecznego leczenia statynami, co najmniej 40 mg atorwastatyny dziennie lub odpowiednikiem. W przypadku osób z LDL-C > 100 mg/dl (>2,6 mmol/l) i nie otrzymujących wysoce skutecznej terapii statynami (atorwastatyna ≥ 40 mg na dobę lub równoważna), konieczne jest poświadczenie badacza, że terapia z wyższą dawką nie jest odpowiednia dla danego pacjenta. Dozwolone leki: Atorwastatyna (20 mg^a, 40 mg^b, 80 mg^b) - Simwastatyna (40 mg^a, 80 mg^{b,c}) - Rosuwastatyna (5 mg^a, 10 mg^b, 20 mg^b, 40 mg^b) - Pitawastatyna (4 mg^a)
Leczenie zabronione	Inne leczenie inhibitorami PCSK9 niż dopuszczone w badaniu, - mipomersen, lomitapid, fibraty i pochodne inne niż fenofibrat (leczenie musi być stabilne przez co najmniej 6 tygodni przed ostatecznym badaniem przesiewowym przy zoptymalizowanej dawce odpowiedniej do czasu trwania badania), - wszystkie terapie lipidowe, które nie zostały podjęte w czasie oceny kwalifikowalności do włączenia do badania FOURIER (finalna wizyta przesiewowa), włączając statyny inne niż wymienione. WYJĄTEK: ezetymib – można rozważyć dodanie do terapii.
Okres obserwacji	FOURIER (RCT) Mediana czasu obserwacji (<i>follow-up</i>) wyniosła 26 miesięcy (IQR: 22-30 mies.) tj. 2,2 roku
	FOURIER OLE Mediana okresu obserwacji wyniosła 5 lat (zakres IQR: 4,6; 5,1 roku), maksymalny okres obserwacji wyniósł 5,5 roku.
	Maksymalna ekspozycja (leczenie) pacjentów na terapię EWO: 8,4 lat. Łącznie (FOURIER + FOURIER OLE) Dane dla grupy EWO+SoC→EWO+SoC (od początku przyjmującej i kontynuującej EWO+SoC): - Mediana okresu obserwacji: 7,1 lat; - Maksymalny <i>follow-up</i>: 8,7 lat.

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

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

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

^d Brak limitu czasowego na dodatkową kwalifikowalną historię choroby.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja oraz sposób przedstawienia wyników w analizie	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej	Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy zdefiniowany jako czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT oraz podgrupy pacjentów po przebytym zawałe serca.	n (%) HR (95% CI), p
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru	Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy zdefiniowany jako czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT oraz podgrupy pacjentów po przebytym zawałe serca	n (%) HR (95% CI), p
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: - Ogółem; - Zgon z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego - Zgon z powodu udaru - Zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych ogółem definiowany jako czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych rozumianych jako nagła śmierć sercowa, zgon stanowiący następstwo ostrego zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążeniowej, udaru mózgu, zabiegów sercowych, krwotoku pochodzenia sercowo-naczyniowego bądź innych stanów związanych z układem krążenia. - zgon będący następstwem zawału serca – rozumiany jako zgon na skutek dowolnego mechanizmu sercowo-naczyniowego (np. arytmii, nagłej śmierci, niewydolności serca, udaru, zatoru tętnicy płucnej, choroby tętnic obwodowych) ≤30 dni po zawałe serca, będący jego konsekwencją; - nagła śmierć wieńcowa – odnosi się do niespodziewanego zgonu, niebędącego następstwem zawału serca, uwzględnia: - potwierdzony zgon, pojawiający się bez pogorszenia objawów lub pojawienia nowych, - zgon potwierdzony w ciągu 60 minut od pojawienia nowych bądź pogorszenia istniejących objawów sercowych, chyba, że objawy wskazują na ostry zawał serca, - potwierdzony zgon, związany ze zdiagnozowaną arytmia (zobrazowaną i potwierdzoną np. w badaniu elektrokardiograficznym bądź niepotwierdzoną, ale zdiagnozowaną z użyciem wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora), - zgon na skutek zatrzymania akcji serca oraz resuscytacji zakończonej niepowodzeniem; - zgon za skutek zatrzymania akcji serca i resuscytacji zakończonej sukcesem, o nieznanym etiologii, - niepotwierdzony zgon w przypadku, gdy pacjent był żyjący i klinicznie stabilny w ciągu ≤ 24 h przed stwierdzeniem zgonu bez dowodów potwierdzających przyczynę zgonu inną niż choroby układu sercowo-naczyniowego (informacje dotyczące stanu klinicznego pacjenta poprzedzającego zgon powinny być dostarczone jeśli to możliwe), - zgon na skutek niewydolności serca – odnosi się do zgonu związanego z pogorszeniem objawów i/lub oznak niewydolności serca niezależnie od etiologii niewydolności serca; - zgon na skutek udaru - definiowany jako zgon będący następstwem udaru lub powikłań udaru;	n (%) HR (95% CI), p

	- zgon na skutek zabiegów sercowych – definiowana jako zgon z powodu natychmiastowych komplikacji związanych z zabiegami sercowymi; - zgon na skutek krwotoków pochodzenia sercowo-naczyniowego – odnosi się do zgonów związanych z krwotokami, np. krwotokiem śródczaszkowym niezwiązanym z udarem, pęknięciem naczyniowym niezwiązanym z urazem lub podejmowanymi procedurami (np. tętniakiem aorty) lub krwotokiem skutkującym tamponadą serca; - zgon w wyniku innych sytuacji związanych z układem krążenia – odnosi się do zgonów związanych z układem krążenia nieuwzględnionych powyżej, lecz o znanej, konkretnej przyczynie (np. zatorowość płucna lub choroba tętnic obwodowych).	
Zgon bez względu na przyczynę	Zgon bez względu na przyczynę zdefiniowany jako czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	n (%) HR (95% CI), p
Zawał mięśnia sercowego	Zwał mięśnia sercowego zdefiniowany jako czas do pierwszego zawału mięśnia sercowego – termin „zawał serca” stosowany jest w przypadku występowania dowodów na zmiany nekrotyczne komórek mięśnia sercowego w warunkach klinicznych (dotyczy zmian stężeń biomarkerów serca lub zmian patologicznych zdiagnozowanych post-mortem) wraz ze zmianami niedokrwinnymi.	n (%) HR (95% CI), p
Udar: - Ogółem; - Udar niedokrwienno - Udar krwotoczny - Udar nieokreślony (ang. <i>unknown</i>)	Udar zdefiniowany jako czas do wystąpienia pierwszego udaru – udar został zdefiniowany jako pojawienie się ogniskowych lub globalnych dysfunkcji neurologicznych spowodowanej urazem mózgu, rdzenia kręgowego lub niedokrwieniem siatkówki jako skutek zawału lub krwotoku.	n (%) HR (95% CI), p
Udar niedokrwienno lub przejściowy atak niedokrwienno	Punkt końcowy zdefiniowany jako czas do udaru niedokrwienno prowadzącego, nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.	n (%) HR (95% CI), p
Rewaskularyzacja wieńcowa: - Ogółem; - Pilna - Planowana	Rewaskularyzacja wieńcowa zdefiniowana jako czas do pierwszej rewaskularyzacji wieńcowej – rozumiana jako przeszskórna interwencja wieńcowa, będąca z definicji zabiegiem polegającym na umieszczeniu prowadnika, balona lub innego przyrządu (np. stentu, cewnika w ramach aterektomii bądź trombektomii, przyrządu do brachyterapii) w tętnicy wieńcowej lub wykonaniu pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. <i>Coronary Artery Bypass Graft, CABG</i>) w celu przywrócenia prawidłowego krążenia w naczyniach wieńcowych. Przeprowadzono również analizę z podziałem na tryb przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej tj. pilny i planowy.	n (%) HR (95% CI), p
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	Czas do wystąpienia hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.	n (%) HR (95% CI), p
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu pogorszenia funkcji serca	Punkt końcowy zdefiniowany jako czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej	n (%) HR (95% CI), p
Nagły zgon wieńcowy, wystąpienia niezakończonych zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CTTC)	Wyniki w zakresie wystąpienia złożonego punktu końcowego CTTC (ang. <i>The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration</i>), składającego się z nagłego zgonu wieńcowego, wystąpienia niezakończonych zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej.	n (%) HR (95% CI), p
Poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (MALE) oraz punktów składowych MALE	Złożony punkt końcowy – MALE, czyli czas do wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn. Składowe MALE zawierały ocenę punktów końcowych: - Ostre niedokrwienie kończyn (ALI) lub poważna amputacja; - Ostre niedokrwienie kończyn (ALI); - Poważna amputacja; - Jakiegokolwiek rewaskularyzacja obwodowa tętnic;	n (%) HR (95% CI), p

	Pilna rewaskularyzacja tętnic obwodowych.	
Zmiana poziomu LDL-C	Zmiana liczbowa oraz procentowa po 48-tygodniowym okresie obserwacji względem wartości wyjściowych (<i>baseline</i>) cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol): LDL-C.	Zmiana liczbowa oraz procentowa, p
CTTC – złożony punkt końcowy (ang. <i>Cholesterol Treatment Trialists Collaboration</i>); MACE – Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>); MALE – Poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (ang. <i>major adverse limb events</i>) – złożony punkt końcowy, w skład którego wchodzi punkty końcowe tj. ostre niedokrwienie kończyn (ang. <i>acute limb ischemia</i> , ALI), poważne amputacje (poniżej lub powyżej kolana) oraz pilna rewaskularyzacja; ALI – ang. <i>Acute Limb Ischemia</i>		
Przedstawione w raporcie punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa raportowano podczas mediany obserwacji wynoszącej 2,2 roku		
Wycofania z leczenia:	Liczy oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy. Analiza dla populacji ITT [^]	n (%) OR (95% CI), p
- ogółem - z powodu AEs		
Zgony w trakcie leczenia	Liczy oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy. Analiza dla populacji ITT [^]	n (%) OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane ogółem	Liczy oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy. Analiza dla populacji ITT [^]	n (%) OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	Liczy oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy. Analiza dla populacji ITT [^]	n (%) OR (95% CI), p
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Liczy oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy. Analiza dla populacji ITT [^]	n (%) OR (95% CI), p
Poszczególne zdarzenia niepożądane	Liczy oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane: reakcje w miejscu iniekcji, reakcje alergiczne, mięśniowe zdarzenia niepożądane, rhabdomyoliza, zawał, cukrzyca, zdarzenia neurokognitywne, poziom aminotransferazy oraz kinazy kreatyninowej. Analiza dla populacji ITT [^] .	n (%) OR (95% CI), p

[^]Populacja badania FOURIER: 80,9% pacjentów zakwalifikowanych do ramienia EWO+SOC oraz 81,3% pacjentów w ramieniu PL+SOC to pacjenci, u których wystąpił zawał serca, natomiast mediana czasu od ostatniego zawału wynosiła od 3,3 do 3,4 roku

9.4. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

9.4.1. Ocena wg skali *Cochrane Risk of Bias 2 tool*

Tabela 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z *Cochrane Risk of Bias 2 tool* (RoB2) [2, 3, 4]

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania:	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem	

Tabela 25. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? Lub Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? Lub Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI

3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <u>N/PN/BI</u>: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? Lub Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?		ND / T / PT / PN / N
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <u>N/PN</u>: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? Lub Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była <u>T/PT/BI</u>: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? Lub Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? Lub Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <u>N/PN/BI</u>: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <u>T/PT/BI</u>: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <u>T/PT/BI</u>: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane? Lub Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odsłupieniem danych do analizy?		T / PT / PN / N / BI

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone **na zielono** są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stroniczości, a odpowiedzi **na czerwono** są potencjalnymi znacznikami ryzyka stroniczości.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

9.4.1.1. Badanie FOURIER

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 dla głównego punktu końcowego w badaniu FOURIER

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Badanie	Projekt badania: FOURIER ☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	EWO+SoC
Komparator	PL+SoC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej (I-rzędowy punkt końcowy)
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	Populacja ogólna: HR=0,85 (95% CI: 0,79; 0,92); p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Protokół badania	
Pytanie sygnalizujące	Komentarz
Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Pacjenci zrandomizowani losowo w stosunku 1:1. Randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na poziom cholesterolu (LDL-C < 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl (z finalnego badania przesiewowego)) oraz ze względu na region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Azja Pacyficzna – w tym Azja, Australazja i Afryka Południowa) została przeprowadzona komputerowo zgodnie ze schematem randomizacji przygotowanym przez firmę Amgen.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była dobrze zrównoważona.	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badacze oraz pacjenci byli zaślepieni. Członkowie firmy Amgen zajmujący się randomizacją, zarządzaniem próbkami biologicznymi, farmakokinetyką oraz analizą przeciwciał anty EWO, nie posiadali dostępu do otrzymanych wyników znajdujących się w bazie danych badania klinicznego.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	-	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	-	ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	-	ND

3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie ryzyko
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoby analizujące dane były zaślepione względem przydziału do leczenia.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odślepieniem danych do analizy?	Ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pomiar pierwszorzędnego punktu końcowego był obiektywny. Definicja i rodzaj analizy punktu końcowego określono w jasny sposób.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone **na zielono** są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stroniczości, a odpowiedzi **na czerwono** są potencjalnymi znacznikami ryzyka stroniczości. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

9.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Tabela 27. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [9]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe ☐ Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK: Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: ☐ plan metaanalizy/syntezy oraz ☐ plan badania przyczyn heterogeniczności ☐ wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych: ☐ wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT ☐ lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) ☐ lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): ☐ przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) ☐ podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język) Jeśli TAK: ☐ przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych ☐ przeszukano rejestry badań/prób klinicznych ☐ zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie ☐ przeszukano szarą literaturę w danym temacie ☐ przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu				
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych: ☐ co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej ☐ lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka				

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych: ☐ co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych ☐ lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka				
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe: ☐ wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań				
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): ☐ opis populacji ☐ opis interwencji ☐ opis komparatorów ☐ opis punktów końcowych ☐ opis metodyki badań Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK): ☐ szczegółowy opis populacji ☐ szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) ☐ opis ośrodków badania ☐ zakres czasowy okresu obserwacji				
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?				
RCTs Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB: ☐ z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, i ☐ z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny) Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK): ☐ z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, i ☐ z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego				
nRCTs Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB: ☐ z czynników zakłócających, i ☐ z błędu selekcji Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK): ☐ metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, i ☐ z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego				
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?				
Jeśli TAK: ☐ wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)				
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?				
RCTs nRCTs Jeśli TAK: Jeśli TAK:				

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
☐ autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych ☐ oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna ☐ oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	☐ autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych ☐ oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna ☐ oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych ☐ oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metody badań uwzględniono w przeglądzie			
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?				
Jeśli TAK:				
☐ włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu ☐ lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu				
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?				
Jeśli TAK:				
☐ włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu ☐ lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki				
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?				
Jeśli TAK:				
☐ nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach ☐ lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu				
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?				
Jeśli TAK:				
☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu				
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?				
Jeśli TAK:				
☐ autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub, ☐ autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązyali potencjalny konflikt interesów				

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 28. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 29. Skala AMSTAR 2 (Bodapati 2023[31], Imran 2023 [32], Shi 2024 [33])

Domeny	Bodapati 2023	Imran 2023	Shi 2024
1. Czy pytanie badacze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE	NIE	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	CZĘŚCIOWO TAK	TAK	CZĘŚCIOWO TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIE	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK^	TAK	NIE
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; ^ Brak danych dotyczących źródeł finansowania, ale wskazano deklarację interesów autorów przeglądu

10. PIŚMIENNICTWO

10.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. Available from: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366
4. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. 20210318_RoB_2_cribsheet_cluster_trial .pdf - Dysk Google
5. [Redacted]
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <https://www.prisma-statement.org/>
7. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
8. Quality assessment for Case series, Formularz NICE.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
10. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
11. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
13. Charakterystyka produktu leczniczego Repatha (ewolokumab), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/repatha-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 01.08.2024.
14. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.
[Redacted]
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
16. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).
[Redacted]
17. [Redacted]
18. Byrne RA, Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych [ESC Scientific Document Group: 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes PTK], Polish Heart Journal (Kardiologia Polska), Zeszyty Edukacyjne 3-4/2023, Vol 81, Supp. III, https://ptkardio.pl/wytyczne/52-wytyczne_esc_2023_dotyczace_postepowania_w_ostrych_zespolach_wiencowych, data dostępu: 30.08.2024.

19. „Czego potrzeba polskiej kardiologii?” Termedia. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.termedia.pl/mz/Czego-potrzeba-polskiej-kardiologii-,47628.html>; data dostępu: 30.08.2024.
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>, data dostępu: 28.08.2024.
21. BIP AOTMIT, Zlecenia MZ 2019, 230/2019 ZLC, Repatha, evolocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 05909991224363, w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego, w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego, Nr analizy weryfikacyjnej: OT.4331.57.2019, Tytuł analizy weryfikacyjnej: Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (evolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”, <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6359-239-2019-zlc?highlight=WyjZXBhdGhhll0=>, data dostępu: 28.08.2024.

10.2. Analiza główna

Badanie FOURIER (publikacje pełnotekstowe):

22. Sabatine M.S. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease (Supplemental Material) *N Engl J Med* 2017; May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
23. O'Donoghue, M. L., Giugliano, R. P., Wiviott, S. D., Atar, D., Keech, A., Kuder, J. F., Im, K., Murphy, S. A., Flores-Arredondo, J. H., Lopez, J. A. G., Elliott-Davey, M., Wang, B., Monsalvo, M. L., Abbasi, S. and Sabatine, M. S. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022. 146(15):1109-1119.
24. Bonaca M.P. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):338-350.
25. Sabatine M.S. et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):756-766.
26. Gencer, B., Mac, H. F., Murphy, S. A., De Ferrari, G. M., Huber, K., Lewis, B. S., Ferreira, J., Kurtz, C. E., Wang, H., Honarpour, N., Keech, A. C., Sever, P. S., Pedersen, T. R., Sabatine, M. S. and Giugliano, R. P. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients with Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis from the FOURIER Trial. *JAMA Cardiology*. 2020. 5(8):952-957.
27. Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Morrow, D. A., De Ferrari, G. M., Lewis, B. S., Huber, K., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Forni, D. M., Kurtz, C. E., Honarpour, N., Keech, A. C., Sever, P. S., Pedersen, T. R. and Sabatine, M. S. Effect of Evolocumab on Type and Size of Subsequent Myocardial Infarction: A Prespecified Analysis of the FOURIER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2020. 5(7):787-793.
28. Gaba, P., O'Donoghue, M. L., Park, J. G., Wiviott, S. D., Atar, D., Kuder, J. F., Im, K., Murphy, S. A., De Ferrari, G. M., Gaciong, Z. A., Toth, K., Gouni-Berthold, I., Lopez-Miranda, J., Schiele, F., Mach, F., Flores-Arredondo, J. H., Lopez, J. A. G., Elliott-Davey, M., Wang, B., Monsalvo, M. L., Abbasi, S., Giugliano, R. P. and Sabatine, M. S. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*. 2023. 147(16):1192-1203.

Badanie FOURIER (rejestr danych)

29. Rekord w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01764633?intr=NCT01764633&rank=1>

Materiały dodatkowe (data on file)



10.3. Przeglądy systematyczne

31. Bodapati, A. P., Hanif, A., Okafor, D. K., Katyal, G., Kaur, G., Ashraf, H. and Khan, S. PCSK-9 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Cureus*. 2023. 15(10):e46605.
32. Imran, T. F., Khan, A. A., Has, P., Jacobson, A., Bogin, S., Khalid, M., Khan, A., Kim, S., Erqou, S., Choudhary, G., Aspry, K. and Wu, W. C. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2023. 18(12):e0295359.
33. Shi, W., Xu, Y., Zhou, L., Wang, W., Huang, W. and Zhou, B. In-hospital initiation of a PCSK9 inhibitor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (United States)*. 2024. 103(10)(E37416).

10.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

34. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en>]
35. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
36. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
37. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
38. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency]
39. <http://www.vigiaccess.org/>; data dostępu: 01.08.2024 r.
40. Charakterystyka Produktu leczniczego Repatha, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/repatha-epar-product-information_pl.pdf; data dostępu: 01.08.2024 r.
41. Clinical Review - Repatha®: <https://www.fda.gov/media/154402/download>; data dostępu: 01.08.2024 r.
42. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) - <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>; data dostępu: 01.08.2024 r.
43. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) - <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>; data dostępu: 01.08.2024 r.
44. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS): <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>; data dostępu: 01.08.2024 r.

10.5. Badania wyłączone z analizy

Nieadekwatna populacja/subpopulacja

45. Qamar, A., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Kurtz, C. E., Wasserman, S. M., Sever, P. S., Pedersen, T. R. and Sabatine, M. S. Interindividual Variation in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level Reduction With Evolocumab: An Analysis of FOURIER Trial Data. *JAMA Cardiology*. 2019. 4(1):59-63.
46. Furtado, R. H. M., Fagundes, A. A., Jr., Oyama, K., Zelniker, T. A., Tang, M., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Hamer, A., Wang, H., Keech, A. C., Giugliano, R. P., Sabatine, M. S. and Bergmark, B. A. Effect of Evolocumab in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2022. 15(3):e011382.
47. Keech, A. C., Oyama, K., Sever, P. S., Tang, M., Murphy, S. A., Hirayama, A., Lu, C., Tay, L., Deedwania, P. C., Siu, C. W., Lira Pineda, A., Choi, D., Charng, M. J., Amerena, J., Wan Ahmad, W. A., Chopra, V. K., Pedersen, T. R., Giugliano, R. P. and Sabatine, M. S. Efficacy and Safety of Long-Term Evolocumab Use Among Asian Subjects - A Subgroup Analysis of the Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) Trial. *Circulation Journal*. 2021. 85(11):2063-2070.
48. Miyata, M. Characteristics of Asians in the FOURIER Trial Using Evolocumab. *Circulation Journal*. 2021. 85(11)(2071-2072).

49. Marston, N. A., Kamanu, F. K., Nordio, F., Gurmu, Y., Roselli, C., Sever, P. S., Pedersen, T. R., Keech, A. C., Wang, H., Lira Pineda, A., Giugliano, R. P., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., Sabatine, M. S. and Ruff, C. T. Predicting Benefit From Evolocumab Therapy in Patients With Atherosclerotic Disease Using a Genetic Risk Score: Results From the FOURIER Trial. *Circulation*. 2020. 141(8):616-623.
50. Oyama, K., Giugliano, R., Tang, M., Bonaca, M., Saver, J., Murphy, S., Ruzza, A., Sever, P., Sabatine, M. and Bergmark, B. Acute arterial events across all vascular territories in the FOURIER trial. *European Heart Journal*. 2021. 42(SUPPL 1):2947.
51. Oyama, K., Giugliano, R. P., Tang, M., Bonaca, M. P., Saver, J. L., Murphy, S. A., Ruzza, A., Keech, A. C., Sever, P. S., Sabatine, M. S. and Bergmark, B. A. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories : results from the FOURIER trial. *European Heart Journal*. 2021. 42(47):4821-4829.
52. Sever, P., Gouni-Berthold, I., Keech, A., Giugliano, R., Pedersen, T. R., Im, K., Wang, H., Knusel, B., Sabatine, M. S. and O'Donoghue M, L. LDL-cholesterol lowering with evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021. 28(8):805-812).
53. Deedwania, P., Murphy, S. A., Scheen, A., Badaricene, J., Pineda, A. L., Honarpour, N., Keech, A. C., Sever, P. S., Pedersen, T. R., Sabatine, M. S. and Giugliano, R. P. 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. *JAMA Cardiology*. 2021. 6(2):139-147.
54. Giugliano, R. P., Pedersen, T. R., Saver, J. L., Sever, P. S., Keech, A. C., Bohula, E. A., Murphy, S. A., Wasserman, S. M., Honarpour, N., Wang, H., Lira Pineda, A. and Sabatine, M. S. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke*. 2020. 51(5):1546-1554.
55. O'Donoghue, M. L., Fazio, S., Giugliano, R. P., Stroes, E. S. G., Kanevsky, E., Gouni-Berthold, I., Im, K., Lira Pineda, A., Wasserman, S. M., Ccaron;e, scaron;ka, R., Ezhov, M. V., Jukema, J. W., Jensen, H. K., Tokg, ouml;zo, gbreve;lu, S. L., Mach, F., Huber, K., Sever, P. S., Keech, A. C., Pedersen, T. R. and Sabatine, M. S. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019. Vol.139(12):1483-1492p.
56. Charytan, D. M., Sabatine, M. S., Pedersen, T. R., Im, K., Park, J. G., Pineda, A. L., Wasserman, S. M., Deedwania, P., Olsson, A. G., Sever, P. S., Keech, A. C. and Giugliano, R. P. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. 73(23):2961-2970.
57. Murphy, S. A., Pedersen, T. R., Gaciong, Z. A., Ceska, R., Ezhov, M. V., Connolly, D. L., Jukema, J. W., Toth, K., Tikkanen, M. J., Im, K., Wiviott, S. D., Kurtz, C. E., Honarpour, N., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Sever, P. S. and Sabatine, M. S. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiology*. 2019. 4(7):613-619.
58. Erviti, J., Wright, J., Bassett, K., Ben-Eltriki, M., Jauca, C., Saiz, L. C., Leache, L., Gutierrez-Valencia, M. and Perry, T. L. Restoring mortality data in the FOURIER.
59. McClintick, D. J., O'Donoghue, M. L., De Ferrari, G. M., Ferreira, J., Ran, X., Im, K., Lopez, J. A. G., Elliott-Davey, M., Wang, B., Monsalvo, M. L., Atar, D., Keech, A., Giugliano, R. P. and Sabatine, M. S. Long-Term Efficacy of Evolocumab in Patients With or Without Multivessel Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024. 83(6):652-664.
60. Small, A. M., Pournamdari, A., Melloni, G. E. M., Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Raz, I., Braunwald, E., Giugliano, R. P., Sabatine, M. S., Peloso, G. M., Marston, N. A. and Natarajan, P. Lipoprotein(a), C-Reactive Protein, and Cardiovascular Risk in Primary and Secondary Prevention Populations. *JAMA Cardiology*. 2024. 9(4):385-391).
61. Abdelnabi, M., Benjanuwattra, J., Saleh, Y., Del Rio-Pertuz, G., Leelaviwat, N. and Almaghraby, A. Role of PCSK9 Inhibitors in Acute Coronary Syndromes - A Pilot Study. *Circulation*. Conference: American Heart Association's. 2022. 146(Supplement 1)https://dx.doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.11354.
62. Alotaibi, T., Nagib, A. M., Denewar, A., Aboateya, H., Halim, M. A., Mahmoud, T., Abdelmonem, M., El-Sayed, Z., Mostafa, M., Emam, M., Alotaibi, A., Nair, P. and Gheith, O. Inhibition of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-9 After Kidney Transplant: Single-Center Experience Among Patients With High Cardiovascular Risk. *Experimental & Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2024. 22(Suppl 1):315-322.
63. Koren, M. J., Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Langslet, G., Wiviott, S. D., Ruzza, A., Ma, Y., Hamer, A. W., Wasserman, S. M. and Raal, F. J. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. 74(17):2132-2146.

64. Na, H. R., Kwon, O. S., Kang, J. K., Kim, Y. H. and Lim, J. Y. Evolocumab administration prior to Coronary Artery Bypass Grafting in patients with multivessel coronary artery disease (EVOCABG): study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trials* [Electronic Resource]. 2022. 23(1):430.
65. Ishihara, M., Asakura, M., Hibi, K., Okada, K., Shimizu, W., Takano, H., Suwa, S., Fujii, K., Okumura, Y., Mano, T., Tsujita, K., Igeta, M., Okamoto, R. and Suna, S. Evolocumab for prevention of microvascular dysfunction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the randomised, open-label EVOCATION trial. *Eurointervention*. 2022. 18(8):e647-e655.
66. Ugovsek, S., Likozar, A. R. and Sebestjen, M. No association between changes in lipid parameters and total PCSK9 in coronary artery disease patients treated with PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis*. 2023. 379(Supplement 1)(S173).

Nieadekwatny cel badania/punkty końcowe

67. Fagundes, A., Jr., Morrow, D. A., Oyama, K., Furtado, R. H. M., Zelniker, T. A., Tang, M., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Hamer, A., Keech, A. C., Sever, P., Giugliano, R. P., Sabatine, M. S. and Bergmark, B. A. Biomarker Prediction of Complex Coronary Revascularization Procedures in the FOURIER Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. 80(9):887-897.
68. Nakamura, A., Kagaya, Y., Kanazawa, M., Kondo, M., Sato, K., Endo, H. and Nozaki, E. Marked elevation of mature PCSK9 levels and inversely decrease of furin-cleaved PCSK9 levels after administration of PCSK9 inhibitor in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA. 2019. 140(Supplement 1)https://dx.doi.org/10.1161/circ.140.suppl_1.9739.
69. Okada, T., Miyoshi, T., Doi, M., Nosaka, K., Tsushima, R., Ugawa, S., Takagi, W., Sogo, M., Takahashi, M. and Ito, H. Effect of Early Initiation of Evolocumab on Lipoprotein(a) in Patients with Acute Myocardial Infarction: Sub-Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Cardiovascular Development & Disease*. 2022. 9(5):12.
70. Okada, T., Doi, M., Miyoshi, T., Nosaka, K., Taya, S., Yamamoto, K., Sakamoto, A., Ugawa, S., Tsushima, R. and Ito, H. Early Initiation of Evolocumab Markedly Reduces Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels After Myocardial Infarction. *Jacc: Cardiovascular Interventions*. 2020. 13(24):2944-2946.
71. Nicholls, S. J., Kataoka, Y., Nissen, S. E., Prati, F., Windecker, S., Puri, R., Hucko, T., Aradi, D., Herrman, J. R., Hermanides, R. S., Wang, B., Wang, H., Butters, J., Di Giovanni, G., Jones, S., Pompili, G. and Psaltis, P. J. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *Jacc: Cardiovascular Imaging*. 2022. 15(7):1308-1321.
72. Rehberger Likozar, A. and Sebestjen, M. Smoking and diabetes attenuate beneficial effects of PCSK9 inhibitors on arterial wall properties in patients with very high lipoprotein (a) levels. *Atherosclerosis Plus*. 2022. 50(1-9).
73. Hao, Y., Yang, Y. L., Wang, Y. C. and Li, J. Effect of the Early Application of Evolocumab on Blood Lipid Profile and Cardiovascular Prognosis in Patients with Extremely High-Risk Acute Coronary Syndrome. *International Heart Journal*. 2022. 63(4):669-677.

Nieadekwatna interwencja

74. Vavuranakis, M. A., Jones, S. R., Ziogos, E., Blaha, M. J., Williams, M. S., Foran, P., Schindler, T. H., Lai, S., Schulman, S. P., Gerstenblith, G. and Leucker, T. M. The Trajectory of Lipoprotein(a) During the Peri- and Early Postinfarction Period and the Impact of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition. *American Journal of Cardiology*. 2022. 171(1-6).
75. Kim, Y., Roh, J. W., Lee, O. H., Heo, S. J., Im, E., Cho, D. K. and Kim, B. K. Efficacy of single-dose evolocumab injection in early-phase acute myocardial infarction: a retrospective single-center study. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2024. 24(24).
76. Leucker, T. M., Blaha, M. J., Jones, S. R., Vavuranakis, M. A., Williams, M. S., Lai, H., Schindler, T. H., Latina, J., Schulman, S. P. and Gerstenblith, G. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Circulation*. 2020. 142(4):419-421.
77. Levstek, T., Podkrajsek, N., Likozar, A. R., Sebestjen, M. and Podkrajsek, K. T. The Influence of Treatment with PCSK9 Inhibitors and Variants in the CRP (rs1800947), TNFA (rs1800629), and IL6 (rs1800795) Genes on the Corresponding Inflammatory Markers in Patients with Very High Lipoprotein(a) Levels. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022. 9(5) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3390/jcdd9050127>).
78. Poudel, M. R., Stoyanova, D., Gottfried, R., Fox, H., Rudolph, V. and Mellwig, K. P. Real world prospective one year monocentric follow up study investigating novel lipid lowering agents class proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, alirocumab and evolocumab. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019. 26(Supplement 1)(S111).

- of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2022. 43(7):e17-e25.
95. Lee, M., Cheng, C. Y., Wu, Y. L., Lee, J. D., Hsu, C. Y. and Ovbiagele, B. Association Between Intensity of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Statin-Based Therapies and Secondary Stroke Prevention A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurology*. 2022. 79(4):349-358.
 96. Ma, W., Guo, X., Ma, Y. and Hu, Z. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing PCSK9 monoclonal antibody versus ezetimibe/placebo in patients at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2021. 326(25-34).
 97. Robinson, J. G., Jayanna, M. B., Bairey Merz, C. N. and Stone, N. J. Clinical implications of the log linear association between LDL-C lowering and cardiovascular risk reduction: Greatest benefits when LDL-C >100 mg/dl. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2020. 15(10):e0240166.
 98. Schmidt, A. F., Carter, J. L., Pearce, L. S., Wilkins, J. T., Overington, J. P., Hingorani, A. D. and Casas, J. P. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. 10(CD011748).
 99. Talasz, A. H., Ho, A. C., Bhatt, F., Koenig, R., Dixon, D., Baker, W. and Van Tassell, B. Meta-Analysis of Clinical Outcomes of PCSK9 Modulators In Patients with Established ASCVD. *JACC: Journal of the American College of Clinical Pharmacy*. 2021. 4(12):1751. (poster).
 100. Wang, N., Woodward, M., Huffman, M. D. and Rodgers, A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2022. 15(6):E008552.
 101. Wang, S., Xiu, J., Liao, W., Liao, Y. and Bin, J. Relative effect of current intensive lipid-lowering drugs on cardiovascular outcomes in secondary prevention: A meta-analysis of 12 randomized trials. *Circulation Journal*. 2019. 83(6):1356-1367.
 102. Wang, H. F., Mao, Y. C., Xu, X. Y., Zhao, S. Y., Han, D. D., Ge, S. Y., Song, K., Geng, C. and Tian, Q. B. Effect of alirocumab and evolocumab on all-cause mortality and major cardiovascular events: A meta-analysis focusing on the number needed to treat. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. 9(1016802).
 103. Wang, X., Wen, D., Chen, Y., Ma, L. and You, C. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2022. 21(1):107.
 104. Liuzzo, G. and Patrono, C. The absolute cardiovascular benefits of PCSK9 inhibitors and ezetimibe added to maximally tolerated statin therapy depend on individual baseline cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2022. 43(32):3016-3017.
 105. Monami, M., Sesti, G. and Mannucci, E. PCSK9 inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2019. 21(4):903-908.
 106. van Bruggen, F. H., Nijhuis, G. B. J., Zuidema, S. U. and Luijendijk, H. J. Serious adverse events and deaths in PCSK9 inhibitor trials reported on ClinicalTrials.gov: a systematic review. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020.1-10.
 107. Zhao, Z., Hu, X., Zhang, Y. and Liu, D. Cardiovascular and safety events of pcsk9 inhibitors in statin-treated patients with cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2020. 23(422-436).
 108. Hernandez-Somerson, M. A., Montoya-Agudelo, F. and Huertas-Rodriguez, G. Efficacy and safety of drugs in residual cardiovascular risk: A systematic review of the literature. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention*. 2024. 22(no pagination); <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200298>.
 109. Shakir, A., Barron, K. and Modi, K. Qualitative and Quantitative Effects of PCSK9 Inhibitors in familial Hypercholesterolemia: a Synthetic Review. *Current Problems in Cardiology*. 2023. 48(4) (no pagination)
 110. Kramer, A. I., Akioyamen, L. E., Lee, S., Belanger, A., Ruel, I., Hales, L., Genest, J. and Brunham, L. R. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022. 29(5):817-828.
 111. Shi, L., Ye, Z., Gu, Q. and Li, Y. Effect of statins combined with PCSK9 inhibitors on the prognosis of patients with acute coronary syndromes after interventional therapy. *Cellular and Molecular Biology*. 2023. 69(12):262-267.
 112. Ding, Q. Y., Tian, J. X., Li, M., Lian, F. M., Zhao, L. H., Wei, X. X., Han, L., Zheng, Y. J., Gao, Z. Z., Yang, H. Y., Fang, X. Y. and Tong, X. L. Interactions Between Therapeutics for Metabolic Disease, Cardiovascular Risk Factors, and Gut Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020. 10(no pagination); <https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.530160>.

Nieadekwatny typ badania (badania kohortowe, RWD, RWE, rejestry, opisy przypadków etc.)

113. Blanco-Ruiz, M., Amaya-Pascasio, L., de Torres Chacon, R., Alvarez Soria, M. J., Arjona-Padillo, A., Carrillo Bailen, M. M., Milan Pinilla, R., Perez Ortega, I., Sanchez Rodriguez, B., Andrade Zumarraga, L., Valverde Moyano, R., Payan Ortiz, M., Castillo Fernandez, A. M., Del Toro Perez, C., Gonzalez Bustos, P., Aguera Morales, E., Sanchez Lopez, P., Hidalgo

- Martin, B., Roa Chamorro, R., Fernandez Perez, J., Mejias Olmedo, M. V. and Martinez-Sanchez, P. Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in real-world clinical practice. An observational multicentre study. The IRIS-PCSK9I study. *Atherosclerosis Plus*. 2021. 45(32-38).
114. Chou, O. H. I., Li, L., Chung, C. T. S., Lu, L., Lee, Q., Pui, H. H. H., Leung, B. K. H., Chang, C., Liu, T., Wai, A. K. C., Lip, G., Cheung, B. M. Y., Tse, G. and Zhou, J. Comparisons of Proprotein Convertase Sub31isin/Kexin Type 9 Inhibitors (PCSK9I) versus Eze3mibe on Major Adverse Cardiovascular Events Amongst Pa3ents with Dyslipidaemia: A Popula3on-Based Study. *medRxiv*. 2023. 25(<https://dx.doi.org/10.1101/2023.09.23.23296003>).
115. Colvin, C. L., Poudel, B., Bress, A. P., Derington, C. G., King, J. B., Wen, Y., Chen, L., Bittner, V., Brown, T. M., Monda, K. L., Mues, K. E., Rosenson, R. S., Jackson, E. A., Muntner, P. and Colantonio, L. D. Race/ethnic and sex differences in the initiation of non-statin lipid-lowering medication following myocardial infarction. *Journal of Clinical Lipidology*. 2021. 15(5)(665-673).
116. Ebenbichler, C., Drexel, H., Hanusch, U., Toplak, H., Dhalwani, N. N., Bridges, I., Hoelzl, R., Hemetsberger, M. and Ray, K. K. Evolocumab effectiveness in the real-world setting: Austrian data from the pan-European observational HEYMANS study. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2024. 136(3-4)(77-86).
117. Gayoso-Rey, M., Diaz-Trastoy, O., Romero-Ventosa, E. Y., Garcia-Beloso, N., Gonzalez-Freire, L., Lorenzo-Lorenzo, K., Mantinan-Gil, B., Palmeiro-Carballeira, R., Bravo-Amaro, M., Lopez-Gil-Otero, M. D. M., Martinez-Reglero, C., Crespo-Diz, C., Fernandez-Catalina, P. and Pineiro Corrales, G. Effectiveness, Safety, and Adherence to Treatment of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors in Real Practice. *Clinical Therapeutics*. 2021. 43(4):e111-e121.
118. Han, J., Bilgrami, S., Ross, S., Broadhead, H. and Attar, N. Real-world lipid lowering effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: A single-centre study. *International Journal of Cardiology*. 2021. 322(240-244).
119. Igarashi, A., Takeshima, T. and Iwasaki, K. Pdg62 Current Treatment Status with Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors in Patients Based on a Real-World Data Analysis in USA. *Value in Health*. 2019. 22(Supplement 2)(S173. (abstrakt).
120. Vicente-Valor, J., Garcia-Gonzalez, X., Ibanez-Garcia, S., Duran-Garcia, M. E., de Lorenzo-Pinto, A., Rodriguez-Gonzalez, C., Mendez-Fernandez, I., Percovich-Hualpa, J. C., Herranz-Alonso, A. and Sanjurjo-Saez, M. PCSK9 inhibitors revisited: Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in a real-life Spanish cohort. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2022. 146(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112519>
121. Ji, J., Wei, X., Chen, W., Wan, D., Han, W. and Liu, H. Effects of early PCSK9 inhibitor application on inflammation levels and microcirculatory function after PCI in patients with NSTEMI-ACS. *American Journal Of Translational Research*. 2023. 15(5):3586-3596.
122. Zhang, T., Zhang, Y., Yang, Y., Liao, H., Li, X., Liu, R., Liu, X., Yang, L. and Yue, W. Real-world effectiveness and safety of evolocumab in very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease patients with acute ischemic stroke. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2024. 57(2)(302-311).
123. Zhang, Y., Zhang, B., Chen, Z., Wei, Y., Chen, P., Chang, C., Liu, G., Chen, K., Ding, J. and Jiang, Z. Early Initiation of Evolocumab Treatment in Chinese Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Clinical Therapeutics*. 2022. 44(6)(901-912).
124. Iqbal, S., Sabbour, H. M., Siddiqui, M. S., Tikriti, A. A., Santos, R. D. and Buckley, A. The First Report of a Real-world Experience With a PCSK9 Inhibitor in a Large Familial Hyperlipidemia and Very-high-risk Middle Eastern Population. *Clinical Therapeutics*. 2022. 44(10)(1297-1309).
125. Abdelmaseih, R., Abdelmasih, R., Hasan, M. and Hamza, A. Atrial Fibrillation as a Possible Adverse Reaction to Evolocumab. *Cureus*. 2021. 13(6):e15467.
126. Li, Z., Zhang, S., Yin, Z., Zhang, W., Sui, Y., Li, J., Dou, K., Qian, J. and Wu, N. LDL-C rebound after long-term evolocumab treatment and intravascular imaging evidence in a familial hypercholesterolemia patient with early-onset myocardial infarction. *Chronic Diseases & Translational Medicine*. 2024. 10(1):69-74.
127. Garcia, R. V., Garcia, J. E. P., Navas, W. D., Salmeron, D. M. and Mateos, D. B. Impact of a virtual lipid clinic on lipid-lowering therapy, LDL cholesterol levels, and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Clinical Lipidology*. 2022. 16(5)(635-642).
128. Desai, N. R., Wade, R. L., Xiang, P., Pinto, L., Nunna, S., Wang, X., Exter, J., Mues, K. E., Habib, M. and Chen, C. C. Low-density lipoprotein cholesterol lowering in real-world patients treated with evolocumab. *Clinical Cardiology*. 2021. 44(5):715-722.
129. Cholesterol Lowering in Patients with a Recent Myocardial Infarction and Subsequent Treatment with Evolocumab in Real-World Clinical Practice. *Journal of Clinical Lipidology*. 2020. 14(4)(551-552 (abstrakt).
130. Gao, G., Zheng, T., Lan, B., Hui, W., Chen, S., Yuan, Z., Wu, Y., Chiang, J. Y. L. and Chen, T. Effect of in-hospital evolocumab therapy on lipoprotein(a) in patients with acute myocardial infarction: a retrospective cohort study and a propensity score matching analysis. *Cardiology Plus*. 2023. 8(1):46-52.

131. Kwon, O., Na, W., Hur, J., Kim, J. H., Jun, T. J., Kang, H. J., Lee, H. and Kim, Y. H. Cardiovascular Event Rates in Statin-Treated Korean Patients with Cardiovascular Disease: Estimates from a Real-World Population Using Electronic Medical Record Data. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2023. 37(1)(129-140).
132. Lou, B., Liu, H., Luo, Y., Jiang, G. T., Wu, H., Wang, C., Wu, Y., Zhou, B., Yuan, Z., She, J. and Liu, J. In-hospital initiation of PCSK9 inhibitor and short-term lipid control in patients with acute myocardial infarction. *Lipids in Health & Disease*. 2022. 21(1):105.
133. Nasso, G., Vignaroli, W., Amodeo, V., Bartolomucci, F., Larosa, C., Contegiacomo, G., Demola, M. A., Girasoli, C., Valenzano, A., Fiore, F., Bonifazi, R., Triggiani, V., Vitobello, V., Errico, G., Lamanna, A., Hila, D., Loizzo, T., Franchino, R., Sechi, S., Valenti, G., Diaferia, G., Brigiani, M. S., Arima, S., Angelelli, M., Curcio, A., Greco, F., Greco, E., Speziale, G. and Santarpino, G. Evolocumab Treatment in Dyslipidemic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: One-Year Safety and Efficacy Results. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. 13(10):19.
134. Alzaabi, F. M., Beshir, S. A., Fattah, E. A. and Gillani, S. W. Retrospective study on clinical efficacy of evolocumab in highrisk ascvd patients. *Pharmacy Practice*. 2023. 21(2) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.18549/PharmPract.2023.2.2804>).
135. Butty, A., Gencer, B., Koskinas, K. C., Carballo, D., Raber, L., Klingenberg, R., Matter, C. M., Luscher, T. F., Windecker, S., Muller, O., Rodondi, N., Mach, F. and Nanchen, D. Control of cardiovascular risk factors and health behaviors in patients post acute coronary syndromes eligible for protein convertase subtilisin/kexin-9 inhibitors. *International Journal of Cardiology*. 2020. 299(289-295).
136. Calapai, F., Mannucci, C., Curro, M., Cardia, L., Esposito, E., Calapai, G. and Ammendolia, I. Adverse Reactions to Evolocumab: Analysis of Real-World Data from EudraVigilance. *Pharmaceuticals*. 2024. 17(3) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3390/ph17030364>).
137. Escobar-Cervantes, C., Fernandez-Delgado, M., Roldan, C., Sicras-Mainar, A. and Villa, G. Potential low-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk and costs reduction with evolocumab: A simulation in patients with a recent myocardial infarction in Spain. *European Heart Journal*. 2021. 42(SUPPL 1)(2592) (abstrakt).
138. Elamin, A. F. M., Grafton-Clarke, C., Wen Chen, K., Obafemi, T., Luva, A., Katira, R. and Davis, G. Potential use of PCSK9 inhibitors as a secondary preventative measure for cardiovascular disease following acute coronary syndrome: a UK real-world study. *Postgraduate Medical Journal*. 2019. 95(1120):61-66.
139. Ma, Y., Zha, L., Zhang, Q., Cao, L., Zhao, R., Ma, J., Hou, K., Pan, Y., Cong, H. and Li, X. Effect of PCSK9 Inhibitor on Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Intervention Therapy. *Cardiology Research & Practice*. 2022. 2022 (1638209).
140. Nasso, G., La Rosa, C., Bartolomucci, F., Brigiani, M., De Mola, M., Valenti, G., Amodeo, V., Contegiacomo, G., Hila, D., Condello, I., Speziale, G. and Santarpino, G. Safety and Efficacy of Evolocumab in Patients with Acute Coronary Syndrome Underwent to Coronary Artery Bypass Graft: A Comparative Retrospective Analysis. *European Heart Journal, Supplement*. 2024. 26(Supplement 2)(ii102) (abstrakt).
141. van Bruggen, F. H. and Luijendijk, H. J. Evolocumab's Long-Term Mortality Risk Unclear Due to Shortened Follow-Up of FOURIER. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2022. 22(1)

Brak wyników

142. Acute Myocardial infarction Upbound to percutaneous coronary intervention, immediately (STEMI) or in the Next three Days (NSTEMI), and randomized to Subcutaneous Evolocumab or Normal strategies to reach guidelines LDL objectives in the real-world - The AMUNDSEN-real study. 2021.
143. Ishihara, M., Kiyoshi, H., Kozo, O., Suwa, S., Shimizu, W., Takano, H., Fujii, K., Okumura, Y., Mano, T., Tsujita, K., Igeta, M., Suna, S. and Asakura, M. Impact of Evolocumab on Periprocedural Microvascular Damage in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The Evocation Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. 79(9 Supplement)(1052).

Brak dostępu do publikacji

144. Pamporis, K., Karakasis, P., Simantiris, S., Sagris, M., Bougioukas, K. I., Fragakis, N. and Tousoulis, D. Effectiveness and safety of injectable PCSK9 inhibitors in dyslipidaemias' treatment and cardiovascular disease prevention: An overview of 86 systematic reviews and a network metaanalysis. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2024. 36(2):86-100.
145. Carter, J. P., Hingorani, A. D., Wilkins, J. and Schmidt, A. F. Cochrane corner: PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Heart*. 2022. 108(1)(14-15).

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS).....	15
Tabela 2. Badania dla ewolokumabu zidentyfikowane w rejestrach badań nieopublikowanych (data wyszukiwania: 27.08.2024).....	20
Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego <i>Bodapati 2023</i> [31]	26
Tabela 4. Charakterystyka przeglądu systematycznego <i>Imran 2023</i> [32]	27
Tabela 5. Charakterystyka przeglądu systematycznego <i>Shi 2024</i> [33]	28
Tabela 6. Charakterystyka populacji wyjściowej w badaniu FOURIER – kluczowe cechy dla populacji ogólnej względem chorych po przebytych zawałach mięśnia sercowego (MI) [25].....	32
Tabela 7. Skuteczność kliniczna dla porównania EWO+SoC vs PL+SoC (FOURIER) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku – dane dychotomiczne [22, 24]	35
Tabela 8. Skuteczność kliniczna dla porównania kliniczna dla porównania EWO+SoC vs PL+SoC (FOURIER) dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni – dane ciągłe [22]	38
Tabela 9. Bezpieczeństwo dla porównania EWO+SoC vs PL+SoC (FOURIER) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku – dane dychotomiczne [22]	47
Tabela 10. Charakterystyka populacji wyjściowej w badaniu FOURIER OLE (<i>ang. extension</i>), w zależności od wartości końcowej LDL-C dla 2,2-letniej mediany okresu obserwacji, uzyskanej w ramach fazy RCT badania FOURIER – kluczowe cechy demograficzne i kliniczne [28]	50
Tabela 11. Zmiana stężenia lipidów, u pacjentów leczonych EWO+SoC podczas przedłużonej fazy badania (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [23].....	57
Tabela 12. Zdarzenia sercowo-naczyniowe w postaci wskaźników zapadalności dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER) + 5 lat (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [23].....	60
Tabela 13. Zdarzenia sercowo-naczyniowe w postaci rocznego współczynnika zapadalności w zależności od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL-C podczas fazy przedłużonej (FOURIER OLE) w tygodniu 12. dla porównania EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [28]	61
Tabela 14. Liczby oraz odsetki pacjentów leczonych ewolokumabem, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w kolejnych latach leczenia; FOURIER i FOURIER OLE [23]	63
Tabela 15. Bezpieczeństwo w postaci rocznego współczynnika zapadalności w zależności od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL-C podczas fazy przedłużonej (FOURIER OLE) w tygodniu 12. dla porównania EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [28].....	64
Tabela 16. Działania niepożądane wg aktualnej ChPL dla leku Repatha [40].....	68
Tabela 17. Najczęściej (>2%) raportowane zgłoszenia podczas stosowania produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) (FAERS) [44]; data ostatniego wyszukiwania: 01.08.2024 r.	70
Tabela 18. Działania niepożądane (<i>ang. adverse drug reactions, ADR</i>) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Repatha [39].....	71
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Medline</i> (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – ewolokumab.....	79
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – ewolokumab	80
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> przez Ovid – ewolokumab	81
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> przez Ovid – ewolokumab ..	82
Tabela 23. Charakterystyka badania FOURIER.....	85
Tabela 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z <i>Cochrane Risk of Bias 2 tool (RoB2)</i> [2, 3, 4]	95
Tabela 25. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2	96
Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 dla głównego punktu końcowego w badaniu FOURIER	98
Tabela 27. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [9].....	101
Tabela 28. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	104

Tabela 29. Skala AMSTAR 2 (Bodapati 2023[31], Imran 2023 [32], Shi 2024 [33])	105
---	-----

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Hazard względny dla głównego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku; EWO+SoC vs PL+SoC [22]	39
Wykres 2. Hazard względny dla głównego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa podczas pierwszego oraz po pierwszym roku obserwacji; EWO+SoC vs PL+SoC [22]	40
Wykres 3. Hazard względny dla drugorzędowego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku; EWO+SoC vs PL+SoC [22]	41
Wykres 4. Hazard względny dla drugorzędowego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar podczas pierwszego oraz po pierwszym roku obserwacji; EWO+SoC vs PL+SoC [22]	42
Wykres 5. Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C H dla porównania EWO+SoC vs PL+SoC [22]	45
Wykres 6. Hazard względny dla głównego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa podczas fazy przedłużonej (FOURIER OLE); mediana okresu obserwacji dla porównania EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC wynosi 5 lat [23]	52
Wykres 7. Hazard względny dla głównego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER) + 5 lat (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [23]	52
Wykres 8. Skumulowany wskaźnik częstości występowania oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej podczas fazy przedłużonej badania (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [28]	53
Wykres 9. Hazard względny dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru podczas fazy przedłużonej badania (FOURIER OLE); mediana okresu obserwacji dla porównania EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC wynosi 5 lat [23]	54
Wykres 10. Hazard względny dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER) + 5 lat (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC [23]	54
Wykres 11. Skumulowany wskaźnik częstości występowania oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru podczas fazy przedłużonej badania (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO vs PL+SoC→EWO+SoC [28]	55
Wykres 12. Hazard względny dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych podczas przedłużonej fazy badania (FOURIER OLE); mediana obserwacji dla porównania EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO+SoC wynosi 5 lat [23]	55
Wykres 13. Hazard względny dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER) + 5 lat (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO +SoC [23]	56
Wykres 14. Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,2 roku (FOURIER) + 5 lat (FOURIER OLE); EWO+SoC→EWO+SoC vs PL+SoC→EWO +SoC [23]	58
Wykres 15. Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 5 lat w badaniu FOURIER OLE; EWO+SoC→EWO vs PL+SoC→EWO [28]	59
Wykres 16. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): aktualizacja wyszukiwania dla ewolokumab (oceniana interwencja)	84